

## АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

М.М. Островський, д.м.н., професор, О.І. Варунків, кафедра внутрішньої медицини № 3 з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету

## Негоспітальна пневмонія, що виникла як ускладнення грипу

**Інфекційні хвороби є небезпекою для людського організму. Особливе місце серед них через здатність викликати різні недуги – від застуди до тяжкої пневмонії – та призводити до значної захворюваності в популяції займають вірусні інфекції дихальних шляхів.**

У структурі основних інфекційних хвороб, які є причиною 90% летальних випадків унаслідок інфекційної патології, гострі респіраторні інфекції разом із пневмоніями посідають перше місце. Важливим чинником цього є соціальні причини: глобальні процеси, урбанізація, тісні контакти людей практично в будь-якій точці земної кулі. Іншими, не менш важливими факторами, що впливають на поширення вірусу грипу, є постійна мінливість його антигенних властивостей і взаємодія з тваринними вірусами грипу, що призводить до появи нових серотипів.

Вірус грипу належить до одноланцюжкових РНК-вірусів сімейства Orthomyxoviridae. Вони класифікуються як тип А, В і С і відрізняються антигенними відмінностями внутрішніх білків. Вірус грипу постійно мутує і здатний до незначних або значних змін в антигенній структурі.

Епідемії грипу, як правило, спостерігаються в зимовий період і пов'язані з високою захворюваністю та смертністю. Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), застійною серцевою недостатністю, імуносупресією мають підвищений ризик серйозних ускладнень, що можуть призвести до смерті. Вірус грипу передається від людини до людини, як правило, повітряно-крапельним шляхом. Інкубаційний період становить 1-5 днів.

Під час серйозних спалахів епідемії грипу у США від грипу реєструється 10-40 тис. смертельних випадків, з них 80% припадає на людей віком понад 65 років. Найвищі показники госпіталізації – серед пацієнтів дошкільного віку (27,9 випадку на 10 тис. дітей до 5 років) і людей похилого віку (55 випадків на 10 тис. осіб віком понад 65 років).

У XX ст. було зареєстровано 6 пандемій грипу, найвідомішими з яких були пандемія «іспанки» (1918-1920 рр.), викликана вірусом грипу А з антигенною формулою H1N1, унаслідок якої загинули, за різними даними, від 20 до 30 млн осіб; «азійського» грипу H2N2 (1957-1959 рр.), на який перехворіло більш ніж 2 млрд населення планети, померло близько 1 млн осіб. У 1968 р. з'явився новий пандемічний варіант – «гонконгський» вірус грипу А (H3N2), до якого 1977 року приєднався вірус типу А (H1N1).

На початку XXI ст., у березні 2009 р., в Мексиці був зареєстрований нехарактерний для цієї пори року ріст захворюваності на грип, що стало першим сигналом небезпеки (в минулому пандемії спостерігалися влітку, натомість звичайне підвищення захворюваності на грип найчастіше виникало взимку). 25 квітня 2009 р. Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) повідомили про виділення нового штаму вірусу грипу А, який отримав назву Каліфорнія/04/2009 (H1N1), оскільки був виявлений у мешканців штату Каліфорнія.

У більшості випадків спостерігається легкий перебіг грипу, захворювання не супроводжується ускладненнями, хворі швидко видужують за відсутності медикаментозного лікування. У деяких випадках патологія має тяжкий перебіг, ускладнюється

пневмонією і загрожує життю людини. Вважається, що віруси є найбільш частою причиною пневмонії в дітей, проте не слід забувати, що і в дорослому віці вірусна пневмонія не є рідкістю.

Згідно з лабораторно підтвердженими даними, в 13-50% хворих із діагнозом негоспітальної пневмонії вірус є єдиним патогеном, а приблизно 30% випадків пов'язані з мікст-інфекцією. 61,8% усіх випадків негоспітальної пневмонії вірусної етіології зумовлені вірусами грипу А та В, і серед госпіталізованих у відділення загального профілю пацієнтів із цим діагнозом вірус грипу виявляється у 83,6% випадків.

Негоспітальна пневмонія є однією з найважливіших медико-соціальних проблем, що зумовлено її значною поширеністю, переважним ураженням осіб працездатного віку, високими показниками смертності та інвалідизації хворих унаслідок розвитку ускладнень.

Згідно з повідомленнями наукових джерел, у США щорічно діагностується 3-4 млн випадків негоспітальної пневмонії, з яких більш ніж 900 тис. пацієнтів потребують госпіталізації, причому в 60 тис. із них ця патологія є безпосередньою причиною смерті. У Західній Європі кількість хворих на негоспітальну пневмонію протягом року перевищує 4,2 млн. Від цієї патології щорічно помирають близько 2 млн людей у світі.

Клінічний перебіг негоспітальної пневмонії дуже різноманітний – від гострих маніфестних до безсимптомних форм. Проте, незважаючи на поліморфізм проявів чи, навпаки, їх відсутність, можна виділити низку симптомів пневмонії, які зустрічаються в переважній кількості випадків. До них відносять кашель, біль у грудній клітці, підвищення температури тіла з ознобом, пітливість у нічний час, характерні фізикальні та рентгенологічні зміни в легенях, порушення гематологічних показників.

Важливу роль в етіопатогенезі пневмонії відіграє аспірація вмісту ротоглотки як основний шлях інфікування респіраторних відділів легень, а відповідно, і основний патогенетичний механізм розвитку захворювання. Мікроаспірація секрету ротоглотки – фізіологічний феномен, який спостерігається у 40-70% здорових індивідів під час сну. Однак у нормі кашльовий рефлекс, механізм мукоциліарного кліренсу, антибактеріальна активність альвеолярних макрофагів і секреторних імуноглобулінів забезпечують елімінацію інфікованого секрету з нижніх дихальних шляхів. У випадках порушення механізмів самоочищення трахеобронхіального дерева, наприклад у разі респіраторної вірусної інфекції, коли порушується функція війок епітелію бронхів та зменшується фагоцитарна активність альвеолярних макрофагів, створюються сприятливі умови для розвитку пневмонії; проникнення в респіраторні відділи легень навіть поодиноких високовірусних мікроорганізмів, стійких до дії захисних механізмів макроорганізму, також може призвести до розвитку пневмонії.

Хоча бактеріальна суперінфекція у випадку респіраторних вірусних захворювань

спостерігається часто, її патогенні механізми залишаються маловивченими. Часто патогенні мікроорганізми, такі як Streptococcus pneumoniae та гемофільна паличка, виявляють у носоглотці здорових осіб.

Поширеність вторинної бактеріальної пневмонії коливалася в межах 2-18% під час пандемії грипу в 1918-1919 і 1957-1958 рр. Під час пандемії грипу в 1968-1969 рр. захворюваність на пневмонію пов'язували з S. aureus, частота виявлення якого в 3 рази перевищувала аналогічний показник в неепідемічний період. Також виявляли Streptococcus pneumoniae та інші альфа-гемолітичні стрептококи, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.

Згідно з лабораторно підтвердженими даними пневмокок є найбільш частою причиною пневмонії та бактеріальної коінфекції за наявності грипу (частота ідентифікації 12-30%); на другому місці – золотистий стафілокок (варто зазначити, що приблизно в 30% випадків виділяють метицилінрезистентний штам).

Гемофільна паличка виявляється приблизно в 11%, атипові патогени Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae та Legionella pneumophila – приблизно у 22% хворих на негоспітальну пневмонію після перенесеного грипу. У минулому діагноз вірусної пневмонії встановлювали в основному на основі клінічної симптоматики. За останні 10 років нові біотехнології значною мірою сприяли оптимізації діагностики вірусних пневмоній. Клініцисти можуть отримати вірусологічний діагноз з високим ступенем чутливості і специфічності протягом декількох годин після діагностичної процедури. Результати мікробіологічного дослідження, по можливості, повинні використовуватися як орієнтир для призначення антибіотиків, якщо є підозра на приєднання бактеріальної інфекції у хворих на грип.

Вторинне інфікування такими збудниками, як пневмокок і золотистий стафілокок, може спричинити розвиток і прогресування вірусно-бактеріальної пневмонії. Антибіотикотерапія повинна також охоплювати спектр внутрішньолікарняних патогенів на основі мікробіологічних даних, оскільки можливе інфікування ними у разі механічної вентиляції.

Клінічні прояви, що можуть навести на думку про розвиток бактеріальної пневмонії на фоні грипу:

- на рентгенографії органів грудної клітки наявні лобарні інфільтрати або виникнення нових інфільтратів після початкової оцінки;
- погіршення респіраторних симптомів (кашлю, задишки, збільшення кількості мокротиння, поява гнійного, кривавого мокротиння, болю в ділянці грудної клітки), порушення газообміну;
- виникнення або загострення лихоманки (стійке підвищення температури тіла протягом 3-5 днів);
- нові випадки сонливості або сплутаності свідомості, гіпотензії або септичного шоку;
- персистуюче чи нове зростання кількості нейтрофілів або розвиток нейтропенії в периферійній крові.

Нижче наведені рекомендації про доцільність використання антибіотиків за наявності бактеріальної пневмонії на тлі інфікування вірусом грипу.

1. Пацієнтам, госпіталізованим у відділення інтенсивної терапії та реанімації, необхідно призначати антибіотики.



М.М. Островський

2. Пацієнти, які поступили в стаціонар (в палати загального профілю):

– якщо причиною госпіталізації був тяжкий або середньої тяжкості перебіг грипу, потрібно призначати антибіотики, особливо якщо на рентгенографії грудної клітки є характерні ознаки пневмонії або наявне гнійне мокротиння;

– якщо причина в погіршенні функції інших систем та органів, а не в тяжкості легневих симптомів, можна обійтися без антибіотиків, принаймні на початку лікування (потрібен індивідуальний підхід).

Госпіталізовані пацієнти, особливо якщо вони перебувають у відділенні інтенсивної терапії, мають додатковий ризик зараження внутрішньолікарняною інфекцією, зокрема золотистим стафілококом (як метицилінчутливими, так і метицилінрезистентними штамми) і резистентними грамнегативними мікроорганізмами (часто антибіотикорезистентними штамми кишкової або синьогнійної палички). У пацієнтів, госпіталізованих з тяжкою пневмонією, навіть у разі ідентифікації вірусу грипу не можна виключити наявність супутньої бактеріальної пневмонії.

Емпірична антибактеріальна терапія звичай починається з препаратів широкого спектра дії і стає більш сфокусованою за умови визначення конкретного патогену. Пацієнти з прогресуючою легеневою дисфункцією після декількох днів стаціонарного лікування найімовірніше потребуватимуть розширення антимікробної терапії.

Тривалість лікування хворих цієї когорти повинна становити не менше 5 днів (до нормалізації всіх симптомів, що вказують на стабільність перебігу негоспітальної пневмонії):

- температура тіла <37,8 °С;
- частота серцевих скорочень <100 уд/хв;
- частота дихання <24/хв;
- систолічний артеріальний тиск >90 мм рт. ст.;
- сатурація артеріальної крові >90% або pO<sub>2</sub> >60 мм рт. ст.;
- здатність самостійно харчуватися;
- нормальний психічний стан.

Особливо слід звернути увагу на антибактеріальне лікування літніх людей із супутньою патологією (ХОЗЛ, цукровим діабетом, алкогольною залежністю, хронічною хворобою нирок, хронічним захворюванням печінки, серцевою недостатністю, недостатнім харчуванням або втратою ваги понад 5%, госпіталізацією протягом попередніх 3 міс, раком легень або іншими злоякісними новоутвореннями, імуносупресивними станами (ВІЛ-інфекцією/СНІДом, аспленією, станами, зумовленими прийомом імуносупресивних препаратів), оскільки вони мають підвищений ризик серйозних ускладнень, що можуть призвести до смерті.

**Бактеріальна пневмонія, що розвинулася на фоні грипу, є досить поширеною і потенційно загрозливою для життя ускладненням для пацієнтів усіх вікових груп. Своєчасне і адекватне призначення емпіричної антибактеріальної терапії дозволить запобігти глибоким наслідкам та ускладненням.**



# Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія

## Укладачі

Юрій Іванович Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор  
Олександр Ярославич Дзюблик, д.м.н., професор  
Сергій Сергійович Сімонов, к.м.н.

## Клінічні настанови

### Проект до обговорення

Продовження. Початок у № 1, 3/2012

#### Антибактеріальна терапія

Діагноз НП – абсолютне показання до застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальне лікування необхідно розпочинати відразу після встановлення діагнозу. Абсолютно неприйнятним є зволікання з терміновим призначенням АБТ тяжким хворим через відсутність результатів бактеріоскопії і культурального дослідження мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика на 8 год і більше зумовлює значне підвищення летальності таких хворих. (Дослідження останніх років довели негативний вплив на результати лікування пневмонії затримки з початком АБТ на 4 і навіть на 1 год.)

Найважливішим фактором підвищення виживання хворих на НП є своєчасне й адекватне призначення антибіотиків.

Критерієм адекватності АБТ є активність призначеного(-их) антибіотика(-ів) проти всіх імовірних та/або виявлених мікроорганізмів (за винятком *P. aeruginosa*, стосовно якої повинні бути активними не менше двох антибіотиків).

#### Антибактеріальні препарати для лікування хворих на НП

##### Пеніциліни

На сьогодні в групі пеніцилінів немає препаратів, що мають достатню активність проти основних збудників НП. Антистафілококові пеніциліни (наприклад, оксацилін) мають природну клінічно значущу активність тільки стосовно *Staphylococcus spp.*, а останні в багатьох ВРІТ часто є стійкими до них.

##### Інгібіторзахищені амінопеніциліни

Із групи інгібіторзахищених амінопеніцилінів застосовують амоксицилін/клавуланат й ампіцилін/сульбактам. Ці препарати активні проти *S. pneumoniae*, *MSSA* і ентеробактерій, що продукують β-лактамази широкого спектра (BSBL). Крім цього, вони активні й проти анаеробів, що варто враховувати в тих випадках, коли не можна виключити аспіраційний синдром.

Мікробіологічною цінністю ампіциліну/сульбактаму є його активність проти *Acinetobacter spp.* Широко використовуваний за кордоном препарат піперацилін/тазобактам має високу природну активність щодо *P. aeruginosa*, однак в Україні він не зареєстрований.

##### Мікробіологічні обмеження

Інгібіторзахищені амінопеніциліни не діють на *MRSA*, *P. aeruginosa*, *Legionella spp.* і інші атипівні збудники. Мають *in vitro* активність стосовно грамнегативних бактерій, що продукують β-лактамази розширеного спектра (ESBL), однак достовірних даних про їх клінічну ефективність немає.

##### Цефалоспорины

Із групи цефалоспоринов під час лікування хворих на НП використовують лише препарати III-IV покоління, які з практичної точки зору розділяють на 2 підгрупи залежно від наявності чи відсутності антисиньогнійної активності. На відміну від цефтазидиму, цефоперазону й цефепіму цефотаксиму і цефтріаксону такої активності не мають. За вираженістю антисиньогнійної активності препарати можна розташувати в такій послідовності: цефоперазон < цефтазидим < цефепім. До переваг останнього варто віднести вищу активність проти *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.* і *Serratia spp.* порівняно з цефалоспоринами III покоління, що слід брати до уваги в стаціонарах із наявністю цих збудників.

##### Інгібіторзахищені цефалоспорины

Ця група представлена лише одним препаратом – цефоперазоном/сульбактамом, що має більш широкий спектр активності, ніж цефоперазон та інші цефалоспорины. *In vitro* він діє на ESBL-продукуючі мікроорганізми, анаероби, *Acinetobacter spp.* (за рахунок сульбактаму).

##### Мікробіологічні обмеження

Цефоперазон/сульбактам не діє на *MRSA*, грамнегативні бактерії, що продукують ESBL. Більшу активність *in vitro* проти ESBL-продукуючих мікроорганізмів має цефепім, однак клінічне значення цього феномена залишається нез'ясованим. Крім того, інгібіторзахищений цефалоспорин не активний проти *Legionella spp.* і атипівних збудників.

##### Карбапенеми

В Україні під час лікування хворих на НП із препаратів цієї групи використовуються іміпенем і меропенем, а останнім часом і дорипенем. З практичної точки зору найважливіше значення має активність наведених препаратів стосовно ESBL-продукуючих мікроорганізмів. Крім того, вони активні проти *P. aeruginosa* й анаеробів. Їх недоцільно застосовувати одночасно з іншими β-лактамами, але можна комбінувати з фторхінолонами, амікацином, лінезолідом.

##### Мікробіологічні обмеження

Не діють на *MRSA*, *Legionella spp.* та атипівні збудники.

##### Аміноглікозиди

Останнім часом значення аміноглікозидів зменшилося не лише через зростання рівня резистентності зазначених мікроорганізмів, а й у зв'язку з даними метааналізу низки досліджень, які свідчать, що ці препарати не підвищують ефективність терапії. Крім того, аміноглікозиди досить складно дозувати (з урахуванням маси тіла, функції нирок та ін.); їх призначення зумовлює необхідність проведення лікарського моніторингу, який потребує значних затрат і недоступний у більшості клініко-діагностичних лабораторій. Ураховуючи фармакокінетичні дані, слід зазначити, що всю добову дозу аміноглікозидів можна вводити одноразово внутрішньовенно крапельно.

##### Фторхінолони

Серед препаратів цієї групи частіше застосовують ципрофлоксацин і левофлоксацин, які мають високу активність проти *Staphylococcus spp.* (за винятком *MRSA*), *P. aeruginosa*, *Legionella spp.*, причому левофлоксацин більш активний, ніж ципрофлоксацин, стосовно *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma spp.*

##### Макроліди

Роль цих препаратів у лікуванні НП незначна – їх використовують як один із компонентів комбінованої терапії лише у випадку доведеної атипівної етіології. Однак доцільність їх застосування як препаратів емпіричної терапії зменшується унаслідок наявності фторхінолонів, що переважають як типові, так і атипівні збудники.

##### Глікопептиди

Незважаючи на практично повну відсутність в Україні резистентності мікроорганізмів до ванкоміцину, останнім часом частота його застосування зменшилася, що пов'язано з його фармакокінетичними особливостями, зокрема із недостатнім проникненням у секрет дихальних шляхів. Однак ванкоміцин має доведену ефективність проти *MRSA*.

##### Оксазолідинони

У клінічній практиці з групи оксазолідинонів сьогодні використовують лінезолід, основне клінічне значення якого полягає в активності щодо полірезистентних грам-позитивних мікроорганізмів, включаючи *MRSA* і ванкоміцинрезистентні *Enterococcus spp.* (VRE). Перевагою цього препарату є наявність парентеральної і пероральної лікарських форм, причому біодоступність останньої становить близько 100%.

##### Препарати інших груп

З інших β-лактамів застосовують азтреонам, що діє лише на грамнегативні бактерії, включаючи *P. aeruginosa*. Варто пам'ятати, що так само, як пеніциліни і цефалоспорины, він руйнується ESBL.

Таблиця 3. Основні антимікробні засоби, які використовують у лікуванні дорослих хворих на НП

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
<b>Інгібіторзахищені амінопеніциліни</b>		
Амоксицилін/клавуланат	В/в Всередину	1,2 г з інтервалом 8-12 год 1,0 г з інтервалом 12 год
Ампіцилін/сульбактам	В/в, в/м	1,5-3,0 г з інтервалом 6-8 год
<b>Цефалоспорины III покоління</b>		
Цефоперазон	В/в, в/м	1-2 г з інтервалом 8-12 год
Цефотаксим	В/в, в/м	1-2 г з інтервалом 8-12 год
Цефтріаксон	В/в, в/м	1-2 г з інтервалом 24 год
Цефтазидим	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
<b>Цефалоспорины IV покоління</b>		
Цефепім	В/в	2 г з інтервалом 12 год
Цефпіром	В/в	2 г з інтервалом 12 год
<b>Карбапенеми</b>		
Меропенем	В/в	1 г з інтервалом 8 год
Іміпенем/циластатин	В/в	0,5 г з інтервалом 8 год
Дорипенем	В/в	0,5 г з інтервалом 8 год
<b>Монобактамы</b>		
Азтреонам	В/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
<b>Аміноглікозиди</b>		
Гентаміцин	В/в	3-5 мг/кг з інтервалом 24 год
Тобраміцин	В/в	5 мг/кг з інтервалом 24 год
Нетилміцин	В/в	4-6 мг/кг з інтервалом 24 год
Амікацин	В/в	15 мг/кг з інтервалом 24 год
<b>Макроліди</b>		
Кларитроміцин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 12 год
Спіраміцин	В/в, всередину	1,5-3 млн МО з інтервалом 8-12 год
Еритроміцин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 6 год
<b>Фторхінолони II покоління</b>		
Ципрофлоксацин	В/в Всередину	0,4 г з інтервалом 12 год 0,5 г з інтервалом 12 год
Офлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 12 год
<b>Фторхінолони III покоління</b>		
Левофлоксацин	В/в, всередину	0,5 г з інтервалом 12-24 год
<b>Фторхінолони IV покоління</b>		
Моксифлоксацин	В/в, всередину	0,4 г з інтервалом 24 год
<b>Препарати інших груп</b>		
Ванкоміцин	В/в	1 г з інтервалом 12 год
Рифампіцин	В/в Всередину	0,4 г з інтервалом 12 год 0,6-0,9 г з інтервалом 12 год
Кліндаміцин	В/в, в/м, всередину	0,45-0,6 г з інтервалом 12 год
Лінезолід	В/в, всередину	0,6 г з інтервалом 12 год

Основні антимікробні засоби, які використовують у лікуванні пацієнтів із НП, наведені в таблиці 3.

#### Принципи антибіотикотерапії

Під час вибору й проведення антибіотикотерапії слід дотримуватися двох найважливіших правил: забезпечення адекватної антимікробної терапії та скорочення нерационального й надмірного застосування антимікробних препаратів у пацієнтів із НП.

#### Забезпечення адекватної антимікробної терапії

Для цього необхідно своєчасно виявляти хворих на НП і відразу призначати їм емпіричну антимікробну терапію, яка вірогідно буде ефективною в цій клінічній ситуації на підставі відомостей про найімовірніших збудників інфекції і локальних даних про рівень їх антибіотикорезистентності.

Клінічні дослідження довели, що в разі нерационального вибору стартового режиму антибактеріальної терапії його корекція в процесі лікування вже не може суттєво вплинути на показники летальності пацієнтів із НП.

Продовження на стор. 41.