

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Возможности повышения эффективности и безопасности антибиотикотерапии внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу распространенных острых инфекционных заболеваний, которые могут иметь серьезные последствия.

В настоящее время в отечественных регламентирующих документах (приказ Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 г. № 128) под ВП подразумевается острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (за пределами стационара или не ранее чем через 4 нед после выписки из него либо диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации), сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадкой, кашлем, выделением мокроты, возможно гнойной; болью в грудной клетке, одышкой) и рентгенологическими признаками новых очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы. Диагноз ВП устанавливается при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и не менее 2 из перечисленных далее клинических признаков, как-то: острое начало заболевания с температурой тела выше 38 °С; кашель с выделением мокроты; физические признаки (притупленный или тупой перкуторный звук, ослабленное или жесткое бронхиальное дыхание, фокус звонких мелкопузырчатых хрипов и/или крепитация); лейкоцитоз (более $10 \times 10^9/\text{л}$) и/или палочкоядерный сдвиг (более 10%). В отсутствие рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких, а также при невозможности получения такого диагноза ВП является неточным/неопределенным.

В практической деятельности целесообразно выделять четыре клинические группы пациентов с ВП, поскольку при отсутствии доступных методов определения этиологии заболевания это позволяет достаточно точно предположить спектр возможных возбудителей инфекции и их чувствительность к антибиотикам. Так, к I группе относят больных ВП с нетяжелым течением, не требующих госпитализации, без сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов. Наиболее часто возбудителями ВП у таких пациентов являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (как правило, у курильщиков) и респираторные вирусы. Ко II группе относят больных ВП с нетяжелым течением, также не требующих госпитализации, но с сопутствующей патологией и другими модифицирующими факторами, такими как хроническое обструктивное заболевание легких, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная, печеночная или сердечная недостаточность, алиментарное истощение, цереброваскулярные заболевания, психические расстройства, беременность и лактация, возраст старше

65 лет, алкогольная и наркотическая зависимость, длительный стаж курения, воздействие вредных профессиональных или бытовых факторов и проч. Возбудителями ВП у таких пациентов, как правило, являются *S. pneumoniae* (в том числе антибиотикорезистентные штаммы), *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Следует учитывать и возможность выявления грамотрицательных микроорганизмов (семейства *Enterobacteriaceae* — *E. coli*, *Klebsiella* spp.), особенно у лиц пожилого возраста. У больных ВП с несанированной полостью рта, клинико-анамнестическими признаками неврологических заболеваний и/или нарушениями акта глотания необходимо предполагать также вероятность анаэробной инфекции. К III группе относят больных ВП со среднетяжелым течением, требующих госпитализации в терапевтическое отделение по медицинским показаниям. У пациентов этой группы развитие ВП чаще обусловлено *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипичными возбудителями, грамотрицательными энтеробактериями. К IV группе относят больных ВП с тяжелым течением, нуждающихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Спектр микробной флоры у них включает *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *H. influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии, *S. aureus* и *M. pneumoniae* (редко). При наличии модифицирующих факторов возбудителем ВП может быть *P. aeruginosa*.

Антибактериальную терапию при ВП необходимо начинать сразу же после установления диагноза, поскольку промедление с введением первой дозы антибиотика на 4 ч и более обуславливает значимое повышение риска смерти больных. Выбор стартовой антибактериальной терапии больного ВП и условий ее проведения является эмпирическим и основывается на оценке степени тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов, возраста пациента, данных фармакологического и аллергологического анамнеза и др. Больных, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, подразделяют на две клинические группы. Первую из них составляют пациенты с нетяжелым течением заболевания без сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов. В этом случае адекватный клинический эффект может быть получен при проведении монотерапии пероральной формой амоксициллина или макролида.

К важным свойствам амоксициллина, обосновывающим его применение в качестве препарата выбора у больных ВП I группы, относятся широкий спектр бактерицидного действия, охватывающий

основные респираторные патогены; низкий уровень резистентности пневмококков к амоксициллину в Украине (по данным эпидемиологического исследования 2008-2009 гг.); высокая эффективность низких минимальных ингибирующих концентраций; быстрое начало терапевтического действия; степень и скорость всасывания, не зависящие от приема пищи; хорошая переносимость; удобство применения. На украинском фармацевтическом рынке представлен амоксициллин производства компании «Сандоз» — Оспамокс (таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг и 1000 мг; диспергируемые таблетки 500 мг и 1000 мг (Оспамокс ДТ); капсулы 250 мг; порошок для приготовления суспензии 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл) для перорального применения). Взрослым и детям с массой тела более 40 кг Оспамокс назначается по 1000 мг 2 р/сут или по 500 мг 3 р/сут.

Макролидам следует отдавать предпочтение при стартовой терапии в случае непереносимости β-лактамов или подозрении на атипичную (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) этиологию заболевания. При неэффективности амоксициллина через 48-72 ч лечения в качестве препарата 2-го ряда назначают макролид или доксициклин, что обусловлено их высокой активностью в отношении атипичных возбудителей, которые могут быть наиболее вероятной причиной неудачного лечения амоксициллином.

Среди представителей класса макролидов предпочтение часто отдают азитромицину, что связано с его активностью в отношении типичных и атипичных респираторных патогенов, более высокой активностью в отношении *H. influenzae*; низкой резистентностью к нему основных респираторных возбудителей (в Украине в 2008-2009 гг. к действию этого препарата были устойчивы всего 2% штаммов пневмококков); накоплением препарата в высокой концентрации в клетках и тканях; возможностью однократного приема и использования коротких курсов (3-5 дней) терапии (благодаря длительному — до 50 ч — постантибиотическому эффекту); высокой эффективностью и оптимальным профилем безопасности; иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами; возможностью проведения ступенчатой терапии. В лечении ВП можно использовать препарат АзитроСандоз® в таблетках по 250 мг и 500 мг для перорального применения. Взрослым и детям с массой тела более 45 кг АзитроСандоз® назначается по 500 мг 1 р/сут на протяжении 3 дней или 500 мг 1 р/сут в 1-й день лечения и по 250 мг 1 р/сут в последующие 4 дня.

В случае неэффективности стартовой терапии макролидом, причиной которой



С.В. Зайков

может быть наличие резистентных к нему штаммов пневмококка или грамотрицательных возбудителей, заменой может быть амоксициллин/клавуланат или фторхинолон III-IV поколения. (Защищенный амоксициллин также назначается и при неудачной стартовой антибиотикотерапии амоксициллином.) Из препаратов группы фторхинолонов предпочтительнее следует отдавать респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину), поскольку они обладают повышенной антипневмококковой активностью и перекрывают практически весь спектр возможных возбудителей ВП.

Во II группу пациентов с ВП включены лица с сопутствующими заболеваниями, которые могут повышать риск неблагоприятного прогноза при ВП. У больных этой группы адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих резистентностью к амоксициллину) у этих пациентов возрастает, то в качестве препарата выбора рекомендуется защищенный от разрушающего действия β-лактамаз аминопенициллин (амоксициллин/клавуланат) или цефалоспорины II поколения (цефуросима аксетил). Обобщая данные трех наиболее крупных многоцентровых микробиологических исследований, проведенных в последнее время, необходимо отметить, что к амоксициллину/клавуланату чувствительны 94-100% штаммов *S. pneumoniae*, 99,6-99,9% штаммов *H. influenzae*, 100% штаммов *M. catarrhalis*, которые способны разрушать незащищенное β-лактамоное кольцо амоксициллина. Хорошо зарекомендовал себя в Украине и в других странах Амоксиклав® (порошок для приготовления пероральной суспензии 156,25 мг/5 мл и 312,5 мг/5 мл, порошок для приготовления раствора для внутривенного применения 600 мг и 1200 мг, таблетки 500 мг/125 мг и 875 мг/125 мг), а также диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб (500 мг/125 мг и 875 мг/125 мг).

Именно Амоксиклав® Квиктаб способен существенно повысить эффективность и безопасность антибиотикотерапии пациентов с ВП III клинической группы, поскольку к его существенным преимуществам относятся: 1) минимальное воздействие на микрофлору кишечника, что особенно важно у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта; 2) достижение терапевтических концентраций в более короткие сроки; 3) равномерное всасывание, обеспечивающее стабильную концентрацию в крови; 4) комфортное использование пациентами всех возрастных групп, особенно с неврологическими нарушениями и проблемой глотания, которые испытывают неудобства, связанные с приемом обычных таблеток (60% пациентов старше 60 лет и 46% более молодых пациентов, по данным исследования UK Study by Community Pharmacists), при этом 90% из них до исследования не знали, что дробление таблеток делает препарат непригодным для применения. Кроме того, Амоксиклав® Квиктаб особенно показан пациентам с сопутствующим атеросклерозом и/или патологией желудочно-кишечного тракта, у которых часто нарушено всасывание в тонком кишечнике, в связи с чем для них более предпочтительны препараты с лучшей биодоступностью и более стабильным и равномерным всасыванием. Амоксиклав® Квиктаб имеет лучшую биодоступность (90-95%) и обеспечивает более быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови (в течение 1 часа) в сравнении с обычными таблетками, покрытыми оболочкой (72-80%), а также такая лекарственная форма способна уменьшать риск прокинетиического эффекта клавулановой кислоты за счет более быстрого всасывания и уменьшения времени нахождения амоксициллина/клавуланата в просвете кишечника. Очень важно также и то, что Амоксиклав® Квиктаб значительно реже вызывает побочные эффекты (15% vs 31%) и, в частности, диарею (6% vs 17%) в сравнении с обычными таблетками амоксициллина/клавуланата. Все это обеспечивает индивидуальный подход к антибиотикотерапии ВП, особенно у лиц пожилого возраста, с проблемой глотания, сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, неврологической патологией и пр. Взрослым и детям с массой тела более 40 кг Амоксиклав® или Амоксиклав® Квиктаб назначаются по 500 мг/125 мг 3 р/сут или 875 мг/125 мг 2 р/сут. При этом Амоксиклав® Квиктаб легко и удобно растворить в 1/2 стакана воды, чая, молока или сока.

Альтернативной терапией у пациентов данной категории может быть применение фторхинолона III-IV поколения. При невозможности перорального приема препарата, а также в случае низкого комплайенса назначают парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения (например, цефтриаксон внутримышечно 1 р/сут). У больных II группы отсутствие эффекта при лечении препаратами первого выбора может быть связано с тем, что возбудителями ВП являются атипичные микроорганизмы, поэтому на втором этапе антибиотикотерапии к β -лактаму следует добавить макролид или же вместо комбинированной терапии назначить монотерапию фторхинолоном III-IV поколения. Следует отметить, что больным обеих групп, госпитализированным по социальным обстоятельствам, назначают соответствующую пероральную антибактериальную терапию.

Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях не продемонстрировали доказанных преимуществ перед пероральными. Они

могут применяться лишь в единичных случаях (например, при предполагаемом низком комплайенсе во время приема пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации).

У больных, госпитализированных по медицинским показаниям, предполагают более тяжелое течение ВП, поэтому их терапию целесообразно начинать с парентеральных форм антибиотиков. Через 3-4 дня при достижении позитивного клинического эффекта (нормализации температуры тела, уменьшении выраженности интоксикации и др.) возможен переход на пероральный прием антибиотика (например, с инъекционной формы Амоксиклава на Амоксиклав® Квиктаб) до завершения полного курса антибактериальной терапии (ступенчатая терапия).

Актуальными вопросами лечения больных ВП являются максимально раннее назначение антибиотика, своевременная его замена при неэффективности стартовой терапии и продолжительность лечения пациентов. Так, оценку эффективности антибактериальной терапии препаратом 1-го ряда (амоксициллином, амоксициллином/клавуланатом, макролидом) следует проводить при повторном осмотре пациента через 48 ч от начала лечения. Основными критериями эффективности терапии в эти сроки следует считать уменьшение выраженности интоксикации, кашля, выделения мокроты, снижение температуры тела, отсутствие признаков дыхательной недостаточности, улучшение показателей клинического анализа крови. При наличии позитивной динамики этих показателей назначенную антибактериальную терапию продолжают. Если же у пациента сохраняются высокая температура и выраженная интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует считать неэффективным, а антибактериальное средство необходимо заменить на антибиотик 2-го ряда и повторно определить целесообразность госпитализации пациента. У лиц с нетяжелым течением ВП антибактериальная терапия может быть завершена после достижения нормализации температуры тела на протяжении 3-5 дней. В таких случаях длительность лечения составляет обычно 7-10 дней. При получении клинических или эпидемиологических данных в пользу микоплазменной или хламидийной этиологии ВП длительность антибактериальной терапии составляет в среднем 10-14 дней. Если положительный эффект лечения достигнут, в указанные сроки замена антибиотика нецелесообразна. Следует подчеркнуть, что стойкий субфебрилитет в пределах 37,0-37,5 °С, сохраняющиеся слабость, потливость, сухой кашель, хрипы во время аускультации, остаточные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (инфильтрация, усиление легочного рисунка), повышение СОЭ не являются показанием для продолжения антибиотикотерапии или ее модификации.

Таким образом, для проведения антибиотикотерапии больных ВП в амбулаторных условиях наиболее часто используют амоксицилин, макролиды (азитромицин) и амоксициллин/клавуланат. Высокоэффективными, безопасными и доступными представителями этих групп антибиотиков являются препараты компании «Сандоз» — лидера в производстве антибиотиков в западных странах. Оспамокс, АзитроСандоз®, Амоксиклав®, Амоксиклав® Квиктаб внесены в Оранжевую книгу FDA как имеющие доказанную терапевтическую эквивалентность оригинальным препаратам.

4-42-АМВ-РЕЦ-1112



ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ІНФОРМАЦІЯ

В декабре выйдет номер *Medical Nature* / «Природная медицина®», посвященный вопросам здоровья семьи



Подписной индекс журнала —
49292

Подписаться на журнал «Природная медицина®» можно в любом отделении «Укрпочты»