

# Факторы риска развития и лечение пневмонии у больных ХОЗЛ

По материалам VI Национального астма-конгресса

**Пациенты с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) относятся к группе повышенного риска развития пневмонии и ее осложненного течения. Этим обусловлена необходимость поиска более эффективных средств лечения пневмонии у данной категории больных. О причинах повышения риска развития пневмонии у больных ХОЗЛ и современных возможностях ее эффективного лечения в рамках VI Национального астма-конгресса рассказал главный внештатный пульмонолог и фтизиатр МЗ Украины, академик НАМН и НАН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко.**



Ю.И. Фещенко

Болезни органов дыхания представляют серьезную медико-социальную проблему, являясь одной из важнейших причин утраты трудоспособности и преждевременной смертности во всем мире. Особое место среди респираторной патологии занимает пневмония, что обусловлено высокими показателями заболеваемости и смертности от нее, а также существенными экономическими потерями вследствие этого заболевания. Согласно данным официальной статистики заболеваемость внегоспитальной пневмонией (ВП) среди взрослого населения Украины в 2010 г. увеличилась на 14% по сравнению с 2009 г., составив 517 случаев на 100 тыс. населения. Несмотря на некоторую тенденцию к снижению уровня заболеваемости в 2011 г. (494 случая на 100 тыс. взрослого населения), пневмония продолжает оставаться одной из ведущих причин смертности. Такая эпидемиологическая ситуация определяет высокую актуальность своевременной диагностики и адекватного лечения данной патологии.

Как известно, больные ХОЗЛ в большей степени подвержены риску развития пневмонии, чем лица без хронических заболеваний легких. Так, согласно результатам эпидемиологических исследований заболеваемость пневмонией среди пациентов с ХОЗЛ почти в 2 раза выше, чем в общей популяции. В крупных международных клинических исследованиях пневмония как нежелательное явление встречалась в 7-10% случаев у больных ХОЗЛ, смертность при этом составляла около 1%. (С. Сrim et al., 2009, D. Chen et al., 2011).

Повышенный риск развития пневмонии у больных ХОЗЛ обусловлен рядом причин. Хорошо известно, что ХОЗЛ является хроническим заболеванием преимущественно второй половины жизни человека, причинным фактором развития которой является длительное курение. Таким образом, более высокая заболеваемость пневмонией у больных ХОЗЛ по сравнению с общей популяцией является, в том числе, следствием их пожилого возраста. Риск развития пневмонии у лиц пожилого возраста (особенно после 65 лет) связан со снижением иммунной защиты в целом и противомикробной защиты в частности на фоне естественного

старения организма. Кроме того, у больных ХОЗЛ отмечается, как правило, несколько сопутствующих хронических заболеваний, а более чем у 30% больных имеет место персистирующее системное воспаление, что повышает риск инфицирования. Выраженная бронхообструкция, нарушения аэродинамики в дыхательных путях и снижение их очистительной способности способствуют постоянной колонизации условнопатогенными микроорганизмами. Часто повторяющиеся обострения ХОЗЛ и непреднамеренная, связанная с заболеванием потеря массы тела, длительное или постоянное (в течение 3-4 лет) применение ингаляционных кортикостероидов также ассоциируются с повышением риска развития пневмонии в популяции больных ХОЗЛ.

Рациональная антибиотикотерапия ВП подразумевает выбор препарата или комбинации препаратов, активных в отношении предполагаемых патогенов, с хорошей фармакокинетикой, доказанной клинической эффективностью и безопасностью, минимальным риском межлекарственных взаимодействий и удобством применения, включающим небольшую кратность применения в сутки, непродолжительный курс лечения и наличие парентеральных и пероральных форм для проведения ступенчатой терапии.

Предположить возбудителя ВП в большинстве случаев можно на основании клинических факторов. Так, установлено, что у больных ВП первой клинической группы (нетяжелое течение, отсутствие сопутствующей патологии и модифицирующих факторов, что позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях) возбудителями заболевания чаще всего являются пневмококк, микоплазма, хламидия и гемофильная палочка. У больных второй клинической группы (нетяжелое течение, наличие сопутствующей патологии и/или модифицирующих факторов — пожилой возраст, проводимая ранее антибактериальная терапия, лечение системными кортикостероидами, иммунодефицитные состояния, алкоголизм, лечение также проводится в амбулаторных условиях) возбудителями ВП помимо перечисленных выше микроорганизмов могут быть моракселла, золотистый стафилококк, энтеробактерии. У пациентов третьей клинической группы

(нетяжелое течение, наличие сопутствующей патологии и/или модифицирующих факторов, необходимость госпитализации по медицинским или социальным показаниям) пневмонию могут вызывать пневмококк, гемофильная палочка, атипичные возбудители, клебсиелла, кишечная палочка, энтеробактер.

Согласно отечественным рекомендациям препаратами первого выбора в лечении пациентов с нетяжелым неосложненным течением ВП (первая клиническая группа) являются амоксициллин или макролид в монотерапии перорально. Альтернативные препараты — фторхинолоны III-IV поколения. Антибиотик второго ряда (назначается при неэффективности стартовой терапии) — макролид или доксициклин.

У пациентов второй группы также целесообразно назначение пероральных антибиотиков — защищенного аминопенициллина или цефалоспорины II поколения (цефуроксима ацетилла). При невозможности перорального приема препаратов назначают цефтриаксон парентерально. Альтернативой могут быть макролид или респираторный фторхинолон III-IV поколения. Препараты второго ряда — фторхинолоны или комбинация  $\beta$ -лактама+макролид.

Пациентам третьей клинической группы назначают  $\beta$ -лактама (защищенный аминопенициллин или цефалоспорин II-III поколения) парентерально в комбинации с пероральным макролидом. При положительной клинической динамике через несколько дней (обычно через 2-3 дня) парентеральное введение  $\beta$ -лактама можно заменить его пероральным приемом (ступенчатая терапия). Альтернативная схема лечения — респираторный фторхинолон парентерально. Препараты второго ряда — респираторные фторхинолоны или карбапенемы.

Общая длительность терапии при нетяжелом течении ВП обычно составляет 7-10 дней.

За последние годы в Украине отмечается закономерное увеличение частоты использования цефалоспоринов, среди которых лидирующие позиции занимают цефалоспорины III поколения. Препараты этой группы обладают оптимально широким спектром антибактериального действия, благоприятной фармакокинетикой и

безопасностью. Наличие пероральной и парентеральной форм в группе цефалоспоринов III поколения позволяют применять их при ВП в виде ступенчатой терапии.

Анализ распределения затрат при заболеваниях легких показывает, что именно при пневмонии наибольший удельный вес расходов приходится на госпитальный этап лечения. Вместе с тем в настоящее время разработаны эффективные схемы лечения нетяжелой пневмонии без осложняющих факторов короткими курсами в амбулаторных условиях. В случае необходимости госпитализации больных с нетяжелой ВП по медицинским показаниям экономии средств и сокращение сроков пребывания в стационаре до нескольких дней, что снижает риск развития госпитальной инфекции, обеспечивает метод ступенчатой антибиотикотерапии. Суть этого метода заключается в назначении антибиотика парентерально на 2-3 дня с последующим переходом на пероральный прием, причем пероральная антибиотикотерапия в большинстве случаев продолжается амбулаторно.

Для изучения эффективности и безопасности ступенчатой терапии цефалоспорины III поколения при ВП, в том числе у больных ХОЗЛ, на базе Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины было проведено исследование с применением препаратов цефтриаксон и цефподоксима проксетил.

Пациенты с ВП второй и третьей клинических групп получали цефтриаксон внутривенно по 1000 мг 2 раза в сутки в течение трех дней с последующим переходом на пероральный прием цефподоксима проксетила по 1 табл. 200 мг 2 раза в сутки на протяжении 4-7 дней (в зависимости от состояния). Критериями перевода на пероральный прием цефподоксима проксетила служили:

- температура тела менее 38°C в течение 24-48 ч;
- тенденция к нормализации анализа крови, уровня С-реактивного белка;
- улучшение/стабилизация клинической картины;
- возможность перорального приема пищи и жидкости;
- отсутствие признаков нарушения всасывания в ЖКТ.

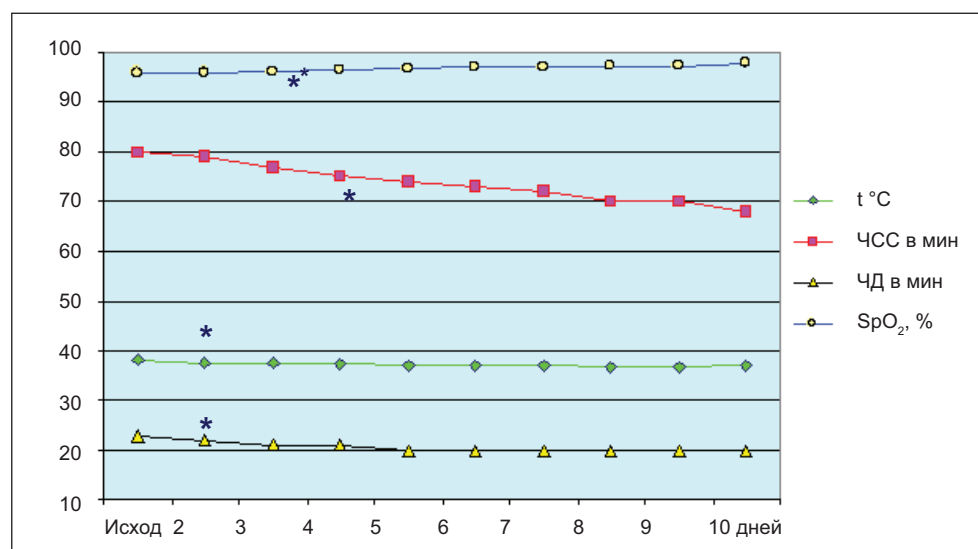


Рис. 1. Динамика жизненно важных показателей у пациентов с ВП на фоне ступенчатой антибиотикотерапии цефтриаксон-цефподоксима проксетилом

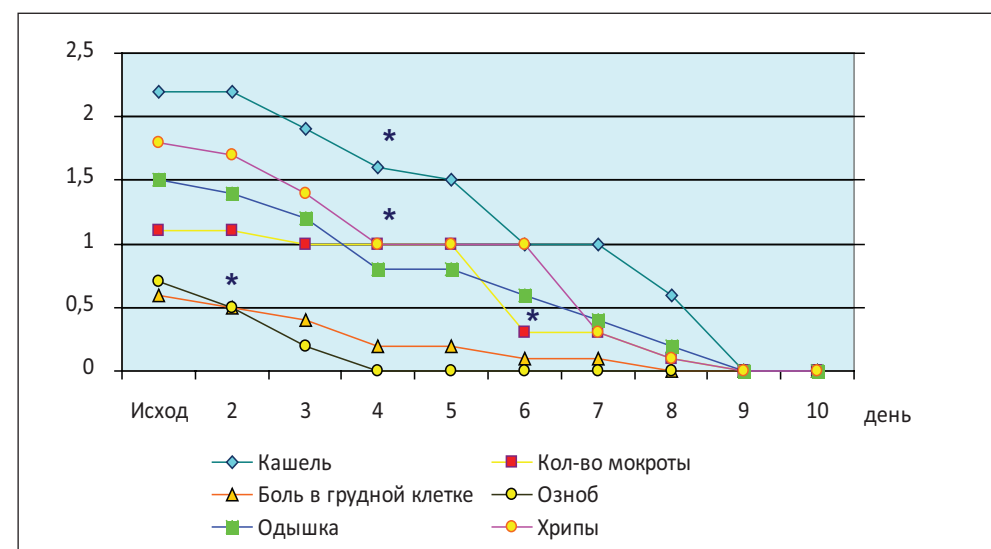


Рис. 2. Динамика клинических симптомов в баллах у пациентов с ВП на фоне ступенчатой антибиотикотерапии цефтриаксон-цефподоксима проксетилом

Первичной конечной точкой в данном исследовании была частота клинического излечения, вторичной конечной точкой – частота бактериологического излечения и эрадикации микроорганизма.

В исследовании принимали участие лица разных возрастных групп от 27 до 78 лет (средний возраст  $55,4 \pm 2,5$  года). Продолжительность заболевания на момент госпитализации – от 6 до 60 ч ( $38 \pm 6$  ч). У многих больных имели место сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – 7, ишемическая болезнь сердца – 3), ХОЗЛ (6), бронхиальная астма (2), ревматоидный артрит (1) и др. Соответственно, пациенты продолжали принимать препараты для лечения этой патологии (гипотензивные, мочегонные,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, ингаляционные кортикостероиды, пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты, холинолитики). Изучаемая группа больных в целом не отличалась от пациентов с пневмонией, которые повседневно обращаются за медицинской помощью в лечебные учреждения.

Согласно данным рентгенологических исследований у пациентов наблюдались выраженные инфильтративные изменения в легких, которые обуславливали тяжесть течения пневмонии. У половины больных имела место правосторонняя нижнедолевая инфильтрация легких, а у троих пациентов был диагностирован плевральный выпот.

До начала терапии тяжесть течения и прогноз с риском летального исхода пневмонии были оценены по шкале PORT. Тяжесть пневмонии в изучаемой группе в основном соответствовала II и III классу риска по указанной шкале. Четыре пациента молодого возраста соответствовали I классу риска по шкале PORT. У небольшой части пациентов при нетяжелом течении пневмонии был IV класс риска по шкале PORT в связи с пожилым возрастом и тяжелой сопутствующей патологией.

При анализе результатов лечения были получены убедительные данные о положительной динамике клинических симптомов у всех исследуемых. При этом более чем у 40% больных отмечено достоверное улучшение как жизненно важных показателей, так и клинических симптомов уже на второй день лечения. Это позволило в более ранние сроки отменить внутривенную терапию и перевести пациентов на пероральный прием цефподоксима проксетила. Остальные пациенты были переведены на пероральный прием на третий день лечения.

Жизненно важные показатели состояния больных контролировались ежедневно. Уже на второй день у 40% больных статистически значимо снизилась температура тела и частота дыхания, что свидетельствует об уменьшении интоксикации и одышки. Это очень важно для пациентов с сопутствующими бронхиальной астмой и ХОЗЛ. На третий день терапии достоверно улучшилось насыщение крови кислородом, а на 4-й день терапии статистически значимо уменьшилась частота сердечных сокращений. По окончании лечения жизненные показатели у всех больных были в пределах нормы (рис. 1).

Оценку клинических симптомов проводили ежедневно. Для этого анализировали такие признаки как кашель, объем выделяемой мокроты и ее характер, одышка, боль в грудной клетке, озноб. Выраженность симптомов ослабевала уже со второго дня лечения, когда уменьшалась выраженность боли в грудной клетке и озноб. На четвертый день терапии достоверно уменьшились кашель, одышка и хрипы в грудной клетке. У 40% больных симптомы полностью прекратились к седьмому дню лечения, а у остальных – к десятому (рис. 2).

Следует отметить, что в течение исследования у пациентов не отмечались обострения сопутствующих заболеваний.

У большинства больных, выделявших мокроту, при ее микроскопическом исследовании перед началом лечения обнаруживалось уменьшение количества сквамозных эпителиальных клеток (у 24

пациентов) и резкое увеличение палочкоядерных клеток (у 27 пациентов), что свидетельствовало о гнойном характере мокроты. На 7-10 день терапии при микроскопии мокроты наблюдалось увеличение количества сквамозных эпителиальных клеток (у 23 пациентов) и стремительное снижение палочкоядерных клеток (у 20 пациентов), что говорит о слизистом характере мокроты.

Почти в 27% случаев из мокроты был выделен пневмококк, в 17% – гемофильная палочка, в 14% – клебсиелла. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком проценте бактериологического подтверждения ВП, особенно пневмококковой этиологии, а также о качественном подборе участников исследования. Все выделенные штаммы были чувствительны к цефподоксиму *in vitro*, что в дальнейшем подтвердилось бактериологическим

лечением больных. Доля микст-инфекций составила 30%. При этом наиболее часто выделяли ассоциации пневмококка и гемофильной палочки, пневмококка и гемофильной палочки с золотистым стафилококком, что соответствовало среднетяжелому клиническому течению ВП у исследуемых больных.

Исследование завершили 29 из 30 пациентов. Один пациент выбыл из исследования на 3-й день ввиду неэффективности лечения (колониализм метициллинрезистентным золотистым стафилококком) на фоне сопутствующей патологии. Частота клинического, рентгенологического и бактериологического излечения составила 100% (29 больных). Нежелательные явления терапии не наблюдались.

Выбор в пользу препарата цефподоксима проксетила (Цефодокс) в нашем исследовании был сделан не случайно, поскольку

препарат показан к применению как самостоятельно, так и в схемах ступенчатой терапии ВП. Этот антибиотик имеет широкий спектр бактерицидного действия, включая штаммы, вырабатывающие  $\beta$ -лактамазы. Препарат быстро проникает и создает высокие концентрации в легких, плевральной жидкости и поэтому оказывает выраженный и быстрый терапевтический эффект, что позволяет сократить пребывание пациента в стационаре. Особенности фармакокинетики препарата (становится активным только после всасывания в кишечнике) минимизирует риск дисбиоза кишечника. Цефподоксима проксетил характеризуется оптимальным соотношением «стоимость-эффективность» и является доступным широкому кругу пациентов.

Подготовил Вячеслав Килимчук

37

# 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.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетила) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетила) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші  $\beta$ -лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління, Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосування антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнені гонококові уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринов, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: інфекції ЛОР-органів: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидивні або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхні (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу; нижні (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнені гонококові уретрит – 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинфілія, периферична анемія, анемія, нудота, периферичний набряк, збільшення маси тіла, міалгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, лідка, плевральний выпот, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибковий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовидлення, протенурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомированість, астенія, медикаментозна гарячка, біль у гурахах (біль може віддавати у поперець), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатіну, псевдоалергічна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, поєданий із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія, нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

P, n, №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.