

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фізіотриі і пульмонології Національної медичної академії післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Выбор антибактериальной терапии у больных с негоспитальной пневмонией на амбулаторном этапе



Л.В. Юдина

Пневмония, одно из распространенных инфекционных заболеваний, занимает первое место среди причин смерти от инфекционных болезней и шестое место в структуре причин общей летальности.

Негоспитальная пневмония (НП) — это острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях (за пределами стационара либо более чем через 4 нед после выписки из него) или диагностировано в первые 48 ч с момента госпитализации. Процесс сопровождается симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадкой, кашлем, выделением мокроты, возможно гнойного характера, болью в груди, одышкой) и рентгенологическими признаками новых очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы. По данным официальной статистики, в 2012 г. в Украине заболеваемость НП составляла 414,4 случая на 100 тыс. взрослого населения, а в г. Киеве — 339,2 случая на 100 тыс. взрослого населения. Смертность от НП в 2012 г. в столице составила 11,4 случая на 100 тыс. взрослого населения, а в Украине в целом — 11,8 случая на 100 тыс. взрослого населения. Госпитальная летальность в г. Киеве составляла 1,72%, в Украине — 1,11%.

Современные алгоритмы антибактериальной терапии пневмонии изложены в отечественных рекомендациях, которые учитывают опыт европейских государств. Однако до сих пор допускается достаточное количество ошибок в выборе антибиотика для лечения этого заболевания. Неправильное назначение антибактериальных препаратов оказывает решающее влияние на исход заболевания, снижает экономическую эффективность лечения и ведет к селекции резистентных штаммов возбудителей. Адекватно и своевременно начатая антибактериальная терапия является необходимым условием эффективного лечения и, следовательно, благоприятного исхода пневмонии. Участковый терапевт часто бывает первым медицинским работником, к которому обращается больной. Поэтому знание современных аспектов антибактериальной терапии необходимо для правильного выбора антибиотика. Принципы лечения НП достаточно хорошо изучены и представлены во многих международных и региональных рекомендациях, однако проблема рациональной антибактериальной терапии больных НП не теряет актуальности и в настоящее время.

Для адекватного выбора антибактериальной терапии в настоящее время предлагается разделять всех взрослых пациентов на четыре группы.

К I группе относят больных НП легкого течения без сопутствующей патологии, которые не требуют госпитализации, а также пациентов, в последние 3 мес не принимавших антибактериальные препараты. Наиболее часто возбудителями НП у таких пациентов являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (как правило, у курильщиков) и респираторные вирусы. У 30-50% пациентов возбудителя не определяют вообще, т. к. проводить рутинную микробиологическую диагностику нецелесообразно. Определенную ценность могут иметь данные эпидемиологических исследований (групповая заболеваемость лиц молодого возраста в организованных коллективах характерна для инфекции, вызванной *S. pneumoniae* или *M. pneumoniae*).

Ко II группе относят больных НП легкого течения с наличием сопутствующей патологии (хронического обструктивного заболевания легких, почечной и сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии,

опухолей, сахарного диабета, хронических заболеваний печени различной этиологии, психических расстройств, алкогольной зависимости), которые не требуют госпитализации, и/или пациентов, которые в последние 3 мес принимали антибактериальные препараты. Возбудителями НП у этих пациентов являются *S. pneumoniae* (в том числе антибиотикорезистентные штаммы), *H. influenzae*, *S. aureus*, респираторные вирусы. Следует учитывать и возможность грамотрицательной инфекции — представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), особенно у лиц пожилого возраста. Необходимо предвидеть также вероятность анаэробной инфекции при наличии НП у лиц с несанированной полостью рта, клиничко-анамнестическими данными о наличии неврологических заболеваний и/или нарушений акта глотания. Рутинная микробиологическая диагностика у этих больных также малоинформативна и практически не влияет на выбор антибиотиков. Однако примерно у 20% больных данной группы может возникнуть необходимость в госпитализации из-за неэффективного амбулаторного лечения и/или обострения/декомпенсации сопутствующих заболеваний.

К III группе относят больных НП с течением болезни средней степени тяжести, которые требуют госпитализации в терапевтическое (пульмонологическое) отделение по медицинским показаниям (в связи с наличием неблагоприятных прогностических факторов). У пациентов этой группы НП может быть обусловлена *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипичными возбудителями, грамотрицательными энтеробактериями, респираторными вирусами. У 10-40% больных III группы нередко выявляют смешанную инфекцию (то есть наличие типичных и атипичных бактериальных возбудителей). Такая разница в частоте выявления возбудителей обусловлена особенностями микробиологических методов диагностики, которые используют разные исследователи.

К IV группе относят больных НП с тяжелым течением, которые требуют госпитализации в ОРИТ. Спектр микробной флоры у таких пациентов включает *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии, *S. aureus* и *M. pneumoniae* (достаточно редко).

Антибактериальная терапия больным НП назначается в зависимости от группы, к которой относится пациент (табл.).

Арсенал современных антибактериальных средств велик, поэтому следует придерживаться определенных критериев выбора, которым должен отвечать антибиотик, назначаемый больному НП. При выборе оптимального препарата основными ориентирами для практического врача являются:

- спектр антимикробной активности;
- фармакокинетика/фармакодинамика;
- уровень региональной резистентности микроорганизмов;
- учет сопутствующей патологии пациента;
- данные о последнем приеме антибактериальных препаратов (когда, какие именно);
- данные об эффективности различных антибактериальных препаратов с позиций доказательной медицины.

Значение правильного выбора антимикробного препарата в лечении пациента с НП можно показать на клиническом примере.

Больная К., 32 лет, преподаватель, живет в общежитии. Заболела остро с немотивированной слабости, потери аппетита, головной боли, диареи. Через 3 дня появились озноб с повышением температуры тела до 38,2 °С, сухой болезненный кашель, одышка, боли в суставах, мышцах.

При объективном исследовании: ЧД — 24 в мин, ЧСС — 108 в мин, АД — 130/80 мм рт. ст. Перкуторно над легкими укорочение легочного звука справа в межлопаточной области, аускультативно крепитация в этой же области.

Данные общего анализа крови: гемоглобин — 128 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $10,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 39%, эозинофилы — 2%, лимфоциты — 47%, моноциты — 10%, СОЭ — 35 мм/ч.

При рентгенографии органов грудной полости диагностирована НП верхней (S3) доли правого легкого (рис. 1, 2).



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки в боковой проекции

Участковый врач назначил цефтриаксон 1000 мг 1 р/день 7 дней в/м, отхаркивающий препарат, витамины, иммуномодуляторы. Лечение оказалось неэффективным. В связи с этим участковый врач продлил прием цефтриаксона еще на 5 дней, увеличив при этом дозу до 2,0 г/сут. Для усиления терапии добавлены следующие медикаменты: антимикотический препарат, антигистаминный препарат, гомеопатический препарат, амброксол, нимесулид, сульфоксамфокаин. Результативность терапии была неудовлетворительной.

Продолжение на стр. 18.

Таблица. Антибактериальная терапия больных НП в амбулаторных условиях

Группа	Возможный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
I группа (НП легкого течения у лиц без сопутствующей патологии и пациентов, в последние 3 мес не принимавших антибактериальные препараты)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респираторные вирусы	Пероральный прием: амоксициллин или макролид*	Пероральный прием: фторхинолон III-IV поколения. Макролид или доксициклин при неэффективности аминопенициллина. Аминопенициллин или фторхинолон III-IV поколения при неэффективности макролида
II группа (НП легкого течения у лиц с сопутствующей патологией и/или тех, которые принимали за последние 3 мес антибактериальные препараты)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , респираторные вирусы	Пероральный прием: амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил	Пероральный прием: добавить к β-лактаму макролид, или монотерапия фторхинолоном III-IV поколения, или цефтриаксон (в/м, в/в)**

Примечания. * Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при НП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин). ** Парентеральное введение цефтриаксона назначают при невозможности перорального приема препаратов выбора.

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Выбор антибактериальной терапии у больных с негоспитальной пневмонией на амбулаторном этапе

Продолжение. Начало на стр. 17.

Хотелось бы прокомментировать назначенную терапию.

Во-первых, проанализируем выбор препарата. Очевидно, что больная может быть отнесена к I группе: у нее отсутствует сопутствующая патология, и в последние 3 мес пациентка не принимала антибактериальные препараты. Препаратом выбора у таких больных является амоксициллин либо макролид.

Во-вторых, эффективность антибиотика оценивается через 48-72 ч, и в отсутствие эффекта в указанный период препарат следует заменить. Продолжать прием неэффективного лекарственного средства не имеет смысла. Применение неэффективного препарата имеет немало негативных последствий. В первую очередь при этом откладывается назначение другого, более адекватного антибиотика, что ведет к прогрессированию воспаления (особенно важен данный аспект при тяжелых пневмониях, у больных с сопутствующей патологией) и развитию осложнений, а также удлиняет сроки лечения. Кроме того, повышается риск возникновения побочных (токсических) эффектов препаратов, а также развития и усиления антибиотикорезистентности. Продолжение лечения, несмотря на неэффективность проводимой терапии, подрывает доверие больного и его родственников к лечащему врачу. Очевидна и неэкономичность такой ошибочной тактики антибактериальной терапии (напрасный расход неэффективного антибиотика, дополнительные затраты на лечение возможных нежелательных явлений и др.).

В-третьих, отсутствует доказательная база, которая показала бы, что назначение так называемой сопутствующей терапии при лечении больных с НП ускоряет выздоровление, поэтому рекомендовать эти препараты не имеет смысла. Академик Ф.Г. Яновский говорил, что необходимо избегать «перекармливания больных лекарствами», ибо «больше» в лечении не всегда означает «лучше».

В-четвертых, для более точного назначения антибактериальной терапии, которое проводится эмпирически, следует обращать внимание на клиническую картину НП. Ряд симптомов (сухой болезненный кашель, боли в суставах, миалгия, диарея и т. д.) могут указать на атипичную этиологию заболевания. В таком случае есть возможность более точно подобрать назначаемый антибиотик, а препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) выступают макролиды.

Одним из главных преимуществ макролидов является активность в отношении атипичных бактерий, что обусловлено их избирательным внутриклеточным накоплением. Наиболее оптимальными свойствами обладают 14- и 15-членные макролиды, в первую очередь представители новых полусинтетических препаратов кларитромицин. Кларитромицин – 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик (по числу атомов углерода в химической структуре препарата), он разработан в результате химического модифицирования эритромицина путем замещения гидроксильной группы в положении C₆ на СН₃-группу. Это привело к лучшему и более стабильному всасыванию препарата в желудочно-кишечном тракте, повысило его кислотно-устойчивость, антибактериальную активность в отношении ряда чувствительных к макролидам микроорганизмов, в том числе за счет стабильности в кислой среде эндосом, что принципиально важно для воздействия на внутриклеточные патогены. В клинической практике препарат применяется с 1991 г.

Кларитромицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность при приеме внутрь достигает 55%, что существенно выше в сравнении с соответствующим показателем других новых макролидов, в том числе азитромицина (37%). Степень всасывания от приема пищи не зависит, что выгодно отличает кларитромицин от эритромицина и спирамицина. Связь с белками составляет, по разным данным, от 42 до 90%, в среднем – 65-75%. Примерно 20% всосавшегося кларитромицина немедленно метаболизируется в печени ферментами цитохрома CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием нескольких продуктов, главным образом 14-гидроксикларитромицина. Последний в отношении

ряда патогенных бактерий, особенно *H. influenzae*, действует в сочетании с кларитромицином синергично. Метаболиты других макролидов подобными свойствами не обладают.

Максимальная концентрация в плазме достигается менее чем через 3 ч после перорального приема. Кларитромицин легко проникает в ткани и жидкости тела, причем особенно активно накапливается в ткани легких, где его концентрация в 5-6, а в эпителиальных клетках – в 20 раз выше, чем в плазме крови. Активный метаболит 14-гидроксикларитромицин также хорошо проникает в жидкости и ткани дыхательной системы, хотя достигаемые при этом концентрации ниже в сравнении с таковыми исходного вещества. Степень накопления кларитромицина в различных жидкостях и структурах легочной ткани максимальна по сравнению с другими 14- и 15-членными макролидами, в том числе с азитромицином.

Спектр активности кларитромицина в целом сходен с таковым других макролидных антибиотиков. Однако при этом данный препарат характеризуется наиболее высокой среди макролидов активностью в отношении стрептококков, в том числе *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, метициллинчувствительных штаммов *S. aureus*, превосходя указанный эффект эритромицина в 2-4 раза. Кларитромицин также высокоактивен против атипичных возбудителей – хламидий, микоплазм, легионелл. Кларитромицин имеет наименьшие МПК₅₀₋₉₀ в отношении важнейших грамположительных кокков: пневмококков, в том числе с промежуточной чувствительностью к пенициллину, стафилококков, стрептококков группы А и В. Кларитромицин достаточно эффективно воздействует на большинство штаммов *Moraxella catarrhalis*, причем как вырабатывающих, так и не вырабатывающих β-лактамазы. За счет синергизма с метаболитом 14-гидроксикларитромицином отмечается достаточная клиническая активность в отношении наиболее проблемного для макролидов патогена – *H. influenzae*. Наряду с азитромицином кларитромицин единственный в рассматриваемой группе антибиотиков, обладающий таким свойством. При этом подавляющий эффект отмечается и в отношении штаммов указанного возбудителя, продуцирующих β-лактамазы. Чрезвычайно высокой является активность кларитромицина и в отношении атипичных бактерий. В частности, его МИК для хламидий в данной группе антибиотиков является наиболее низкой. Основные свойства кларитромицина – создание высоких внутриклеточных концентраций и широкий антибактериальный спектр воздействия на типичных и атипичных возбудителей респираторных заболеваний.

Доминантный эффект кларитромицина – бактериостатический, но при высоких концентрациях и низкой микробной плотности в отношении *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* препарат оказывает бактерицидное действие. Быстрое создание высоких концентраций препарата в бактериальной клетке приводит к немедленной гибели клетки-мишени. При этом антимикробная активность в отношении данных возбудителей и метициллинчувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* в 2-4 раза выше, чем у эритромицина.

У больных с респираторными инфекциями кларитромицин тормозит образование мокроты и улучшает ее реологические свойства. Он ингибирует выработку и высвобождение NO альвеолярными макрофагами, что может иметь значение для купирования воспаления дыхательных путей.

По данным российского многоцентрового исследования ПеГАС-1 – ПеГАС-2 (2004-2005), все макролиды, в том числе кларитромицин, сохраняют высокую активность в отношении *S. pneumoniae*, поэтому применение данного препарата при лечении больных НП оправданно. Особенность лекарственной формы кларитромицина с замедленным высвобождением (Фромилид уно) заключается в более медленном достижении пиковой концентрации в крови при более низком ее уровне.

Остаточные явления в виде кашля, наличие измененных физикальных данных (возможно, сухие хрипы), даже небольшой субфебрилитет не говорят об отсутствии эффекта от назначенного антибактериального препарата и не являются показанием для продолжения антибиотикотерапии. Эти изменения могут быть обусловлены

Пациентке К. были рекомендованы следующие препараты: Фромилид уно 0,5 1 таблетка в день 7 дней, амброксол 2,0 мл через небулайзер № 10, фенспирид 0,08 г по 1 таблетке 3 р/день. В результате температура тела больной нормализовалась на 2-й день. К 5-6-му дню значительно уменьшился кашель, выделение мокроты практически прекратилось. При контрольном рентгенологическом исследовании определялись изменения, свидетельствующие о разрешении пневмонии (рис. 3, 4).

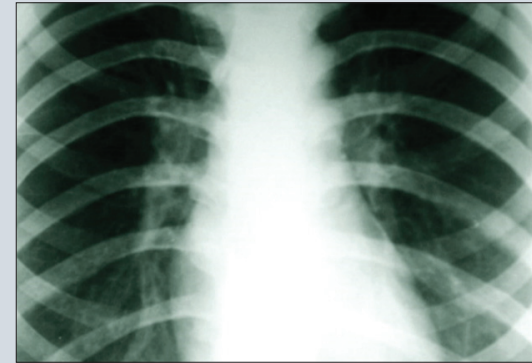


Рис. 3. Рентгенограмма больной К. после лечения в прямой проекции



Рис. 4. Рентгенограмма больной К. после лечения в боковой проекции

наличием воспаленной легочной ткани, но антимикробные средства не обладают противовоспалительными свойствами, поэтому дальнейшее их применение лишено смысла. О неэффективности антибактериальной терапии свидетельствуют:

- сохранение или усиление лихорадки и клинической симптоматики спустя 72 ч от начала лечения;
- появление или сохранение нестабильности гемодинамики;
- развитие или усугубление дыхательной недостаточности;
- возникновение необходимости в искусственной вентиляции легких;
- отрицательная рентгенологическая динамика.

Таким образом, лечение больных НП необходимо проводить согласно международным и национальным стандартам. Стартовая антибактериальная терапия проводится эмпирически. У пациентов с НП легкого течения, относящихся к I группе и не требующих стационарного лечения, препаратами первого ряда являются амоксициллин или макролид.

При подозрении на атипичную этиологию НП препаратами выбора являются макролиды. Предпочтение отдается наиболее изученным при НП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицину, кларитромицину) или с благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий.

Кларитромицин наряду с аминопенициллинами и респираторными фторхинолонами обоснованно занял свою нишу в терапии больных НП. Кларитромицин – высокоэффективное и апробированное лекарственное средство. Антимикробный спектр этого макролида, включающий атипичную флору, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также наличие новых пролонгированных форм определяют его востребованность в терапии данной категории пациентов. Кларитромицин является препаратом выбора при этиотропной терапии НП, вызванной *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* и *M. pneumoniae*, а также в случае неэффективности стартовой терапии β-лактамами. Наличие дополнительных свойств (противовоспалительных, иммуномодулирующих, мукоурегуляторных) в комплексе с высокой антибактериальной активностью обеспечивает быстрый регресс симптомов и улучшение состояния пациентов с НП.

Список литературы находится в редакции.