

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых?



И.Г. Березняков

На заре антибиотической эры (до середины 1940-х гг.) продолжительность антибактериальной терапии (АБТ) внебольничных пневмоний (ВП) составляла от 1,5 до 4 дней – в зависимости от достигнутого эффекта [1]. Однако вскоре сформировалась и возобладала точка зрения о необходимости продолжения АБТ и после разрешения жалоб и симптомов. Так, авторы статьи, опубликованной в 1945 г., лечили больных пневмонией «до наступления несомненного клинического улучшения и снижения температуры тела $<37,8^{\circ}\text{C}$ на протяжении 12 ч, ... затем еще в течение 2-3 дней» [2].

В последующие десятилетия пациентам с неосложненной ВП рекомендовалось назначать антибиотики (АБ) сроком на 7-10 и более дней, хотя в ряде случаев подобная продолжительность АБТ признавалась излишней. В частности, в исследованиях в Африке была продемонстрирована равновысокая эффективность АБТ пневмоний на протяжении 1, 3 и 7 дней [3, 4]. Тем не менее представление о необходимости продолжать лечение АБ после разрешения клинической симптоматики остается господствующим и в настоящее время. Так, согласно протоколу оказания помощи больным ВП, введенному в действие в Украине в 2007 г., АБТ продолжается в течение 3-5 дней после нормализации температуры тела, составляя ориентировочно 7-10 дней [5]. В последних по времени публикации адаптированных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ВП в Украине (2019) АБТ пневмоний легкой степени тяжести рекомендуется завершить в течение 3-4 дней после нормализации температуры тела и разрешения других симптомов заболевания, среднетяжелой ВП – спустя 2-3 дня после стойкой нормализации температуры тела [6].

На первых порах продолжение АБТ после разрешения симптомов обосновывалось стремлением предупредить возникновение рецидивов. Со временем его вытеснило представление, что для профилактики возникновения антибиотикорезистентности необходимо завершить предписанный курс АБТ вне зависимости от сроков наступления клинического выздоровления или улучшения [7]. Еще одним обоснованием продленной АБТ является неполное разрешение клинической симптоматики к моменту ожидаемого прекращения приема АБ, например сохранение кашля, отклонений в клинических анализах (повышенная СОЭ) или при рентгенографии органов грудной клетки (усиление легочного рисунка и др.).

На самом деле ни одно из перечисленных соображений не соответствует действительности. Анализ случаев рецидивирующих пневмоний свидетельствует, что они, как правило, вызываются другими серотипами бактерий, отличными от первоначального возбудителя, что указывает скорее на реинфекцию, а не на рецидив [1]. Продленный прием противомикробных препаратов ассоциируется с возрастанием риска возникновения антибиотикорезистентности, а не со снижением такового [8]. К примеру, лечение β -лактамами АБ свыше 5 дней повышает вероятность фарингеального носительства пенициллинорезистентных пневмококков в 3,5 раза (рис. 1) [9]. Наконец, уникальность АБ как класса лекарственных препаратов заключается в том, что они действуют не на мишени в клетках человеческого организма, а на бактерии. Следовательно, задача данных лекарственных средств – уничтожить или затормозить рост и размножение возбудителей бактериальных инфекций. При этом клиническое выздоровление или улучшение опережает обратное развитие морфологических отклонений, обусловленных пневмонией. И, несмотря на наличие у некоторых классов АБ дополнительных (неантибиотических) свойств (например, у макролидов – иммуномодулирующих, прокинетических и др.), эти препараты не следует рассматривать в качестве средств для лечения кашля, лихорадки, одышки и т. п.

Нежелательные последствия продленной АБТ не ограничиваются возрастанием риска распространения антибиотикорезистентности. Избыточная по продолжительности АБТ ассоциируется с увеличением расходов на лечение, негативным влиянием на микробиом (совокупность бактерий, живущих внутри и на поверхности организма человека), возрастанием риска побочных эффектов, а также со снижением комплаентности (готовности больных соблюдать предписанный врачом режим лечения). Вопрос же об оптимальной длительности лечения ВП антибактериальными препаратами остается открытым.

Со второй половины прошлого десятилетия в литературе появляются предложения по сокращению продолжительности АБТ пневмоний. В 2007 г. эксперты Американского общества инфекционистов (IDSA) и Американского торакального общества (ATS) впервые рекомендовали 5-дневный курс лечения нетяжелых ВП при условии, что у больного отсутствует лихорадка на протяжении 48-72 ч и имеется не более 1 признака клинической нестабильности [10]. Однако научные доказательства, за исключением результатов единичных клинических исследований, в пользу данной рекомендации представлены не были. Вскоре были опубликованы результаты 2 метаанализов, в которых была продемонстрирована сопоставимая эффективность кратких (не более 7 дней) и продленных (свыше

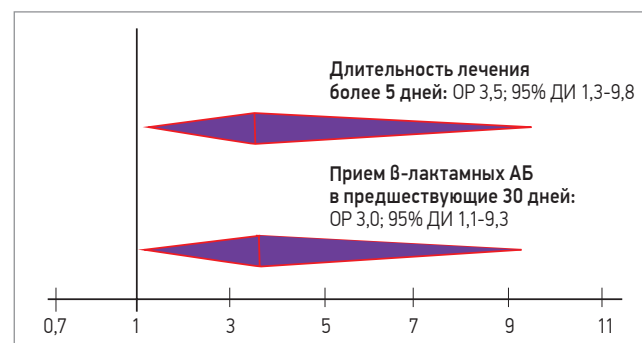


Рис. 1. Факторы риска фарингеального носительства пенициллинорезистентных пневмококков
Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

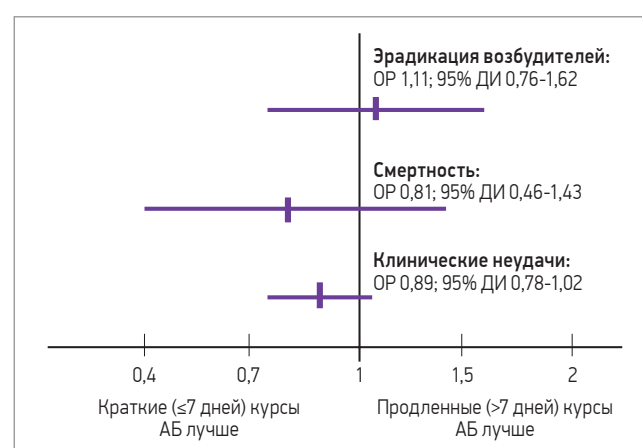


Рис. 2. Сравнительная эффективность кратких (≤ 7 сут) и традиционных (> 7 сут) курсов АБТ у больных нетяжелой ВП

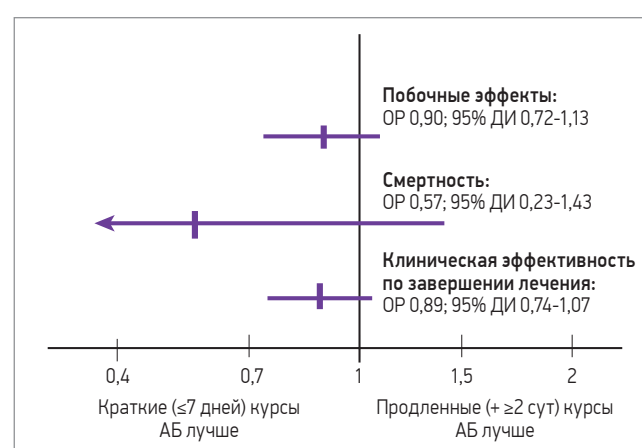


Рис. 3. Сравнительная эффективность кратких и продленных курсов АБТ при ВП у детей и взрослых

7 дней) курсов АБТ пневмоний. В первом из них проанализированы данные 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ; $n=2796$), в которых сравнивали результативность монотерапии АБ разной продолжительности у взрослых больных ВП. При этом в 10 РКИ в качестве АБ, который назначался кратким курсом, тестировался азитромицин, в остальных – β -лактамы, фторхинолоны и кетолиды. Вероятность клинических неудач, смерти, эрадикации (уничтожения) возбудителей в группах сравнения оказалась сопоставимой (рис. 2). Авторы заключили, что взрослые пациенты с нетяжелой ВП могут эффективно и безопасно лечиться курсами АБ продолжительностью ≤ 7 дней [11].

В другой метаанализ включили 7 двойных слепых РКИ: 5 – с участием взрослых, получавших лечение по поводу ВП амбулаторно или в стационаре и не нуждавшихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 2 – с участием детей в возрасте от 2 до 59 мес. В этих РКИ сравнивали эффективность краткой (не более 7 сут) и продленной АБТ (превышавшей по продолжительности краткую не менее чем на 2 сут), причем в обеих группах использовался один и тот же АБ в одной и той же суточной дозе. У взрослых сравнивали следующие режимы АБТ: амоксициллин (3 или 8 дней), гемифлоксацин (5 или 7 дней), цефуроксим аксетил (7 или 10 дней), цефтриаксон (5 или 10 дней) и телитромицин (5 или 7 дней).

Сравниваемые режимы АБТ не различались ни по клинической эффективности, ни по влиянию на смертность, ни по переносимости (рис. 3). Авторы пришли к выводу, что краткий курс лечения АБ следует в первую очередь рассматривать у больных с быстрой положительной динамикой в клинической картине заболевания в ответ на стартовую АБТ. Поскольку в группах сравнения использовалась монотерапия одним и тем же АБ, результаты исследования не позволяли судить, оказывает ли сходные эффекты комбинированная АБТ. Также следует проявлять осторожность при экстраполяции выводов на госпитализированных больных со среднетяжелой и тяжелой ВП [12].

Очевидно, что ни один из представленных метаанализов невозможно использовать для обоснования 5-дневного курса АБТ в случае ВП, поэтому предложения американских коллег не были поддержаны в Европе. Эксперты Британского торакального общества в 2009 г. определили продолжительность АБТ пациентов с нетяжелой неосложненной ВП в 7 дней [13], специалисты Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и Европейского респираторного общества – 2 года спустя, в 2011-м, – в ≤ 8 дней, но только у ответивших на лечение больных в соответствии с критериями клинической стабильности [14]. Лишь в 2014 г. представители другой британской организации – Национального института здоровья (NICE) – поддержали 5-дневный курс лечения ВП легкой степени тяжести при условии, что симптомы заболевания улучшаются в течение первых 3 дней терапии [15]. Препаратом выбора, согласно рекомендациям экспертов NICE, должен быть амоксициллин, а у лиц с аллергией на пенициллины – макролид или тетрациклин. Вместе с тем убедительная аргументация в пользу такого подхода и на этот раз отсутствовала.

Следует отметить, что в 2008 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) утвердило 4 показания для использования левофлоксацина в высокой дозе краткими (5-дневными) курсами, одним из этих показаний являлась ВП. Однако респираторные фторхинолоны ни в Европе, ни в США не рассматриваются в качестве препаратов выбора в терапии нетяжелых ВП в амбулаторных условиях (хотя в ряде национальных рекомендаций, включая Украину, фигурируют в качестве альтернативных средств).

В 2018 г. опубликованы еще 2 систематических обзора, посвященных сравнению эффективности кратких и продленных курсов АБТ у больных ВП. Авторы Кокрановского сотрудничества не нашли ни одного завершеного РКИ с участием подростков и взрослых, в которых бы сравнивалась эффективность краткого (≤ 7 дней) и продленного (> 7 дней) лечения

Продолжение на стр. 16.

Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых?

Продолжение. Начало на стр. 15.

ВП в амбулаторных условиях одним и тем же АБ в одинаковых суточных дозах [16]. Из анализа, в частности, были исключены 2 РКИ, в которых сравнивали эффективность 5- и 7-дневной терапии ВП одинаковыми дозами гемифлоксацина и телитромицина, поскольку оба эти АБ редко используются в клинической практике для лечения пациентов с ВП, а их профиль безопасности далек от оптимального. Так, гемифлоксацин в 2009 г. не был одобрен Европейским медицинским агентством (ЕМА) для лечения нетяжелых ВП из-за сомнительного соотношения между риском и пользой [17], а риск лекарственного поражения печени при использовании телитромицина на 82% выше, чем при лечении другими АБ [18].

В другом обзоре на основании результатов 21 исследования (из которых 19 – РКИ) проанализирована эффективность краткого (≤ 6 сут) и продленного (≥ 7 сут) курсов лечения ВП [19]. Частота клинического излечения оказалась сопоставимой как по данным всех включенных исследований, так и при раздельном анализе у пациентов, получавших лечение амбулаторно, в условиях стационара, а также одним и тем же АБ (рис. 4). Впервые было продемонстрировано снижение смертности при использовании кратких курсов АБТ при ВП по сравнению с продленными – при анализе данных как всех исследований, так и только тех, в которых сравнивались 3-5-дневные курсы АБТ с более длительными (≥ 7 сут). В то же время различия в смертности больных, получавших лечение в амбулаторных условиях, отсутствовали (рис. 5). Наконец, частота возникновения побочных эффектов и рецидивов пневмонии при 3-5-дневных курсах АБТ не отличалась от таковой у пациентов, получавших более длительное лечение АБ, а частота тяжелых побочных эффектов (нежелательных лекарственных явлений – НЛЯ) и вовсе была ниже в группе краткой АБТ (рис. 6). Таким образом, доказательства, получившие преимущественно в РКИ, свидетельствуют, что у взрослых пациентов с ВП лечение АБ на протяжении ≤ 6 сут, во-первых, столь же эффективно, как и более продолжительное, а во-вторых, вероятно, превосходит последнее по влиянию на смертность и возникновение тяжелых побочных эффектов.

Накопленные к настоящему времени научные данные были учтены в обновленных рекомендациях NICE и IDSA/ATS, речь о которых пойдет ниже (оба документа были опубликованы осенью этого года), но прежде имеет смысл обсудить возможные подходы к сокращению продолжительности АБТ больных ВП и аргументацию как за, так и против каждого из них.

К подобным подходам относительно сокращения длительности АБТ пневмоний можно отнести следующие:

- 1) использование АБ с длительным периодом полувыведения;
 - 2) увеличение разовой дозы АБ;
 - 3) парентеральное введение АБ;
 - 4) использование комбинаций АБ;
 - 5) подтверждение адекватности предложений экспертов IDSA/ATS в клинических исследованиях [20].
- Итак, проанализируем эти подходы.

1. Возможно ли сократить длительность АБТ пневмоний, используя АБ с длительным периодом полувыведения?

Наилучшим примером подобных АБ является азитромицин. Уникальные фармакокинетические свойства гарантируют сохранение концентраций препарата в очаге воспаления, превышающие минимальные подавляющие концентрации (МПК) для ключевых возбудителей ВП, спустя несколько дней после приема последней дозы азитромицина. Поэтому данный представитель 15-членных макролидов может применяться краткими (3-5-дневными) курсами. Эффективность подобных курсов азитромицина у больных с инфекциями нижних дыхательных путей, в том числе с ВП, неоднократно подтверждена в клинических исследованиях начиная с конца 1980-х гг., а также авторами Кокрановского обзора [21]. В настоящее время официально утверждены 2 кратких курса лечения ВП азитромицином:

- 3-дневный (по 0,5 г внутрь 1 р/сут 3 дня подряд);
- 5-дневный (0,5 г внутрь 1 р/сут в 1-й день, по 0,25 г внутрь 1 р/сут – со 2-го по 5-й день терапии).

Таким образом, использование АБ с длительным периодом полувыведения может быть одним из подходов к сокращению продолжительности АБТ пневмоний. Однако в рамках обсуждения затронутой темы можно задать еще один вопрос.

1.1. Возможно ли лечение больных ВП курсами АБ с длительным периодом полувыведения длительностью менее 3 дней?

В середине прошлого десятилетия в клиническую практику активно внедряли специальную лекарственную форму

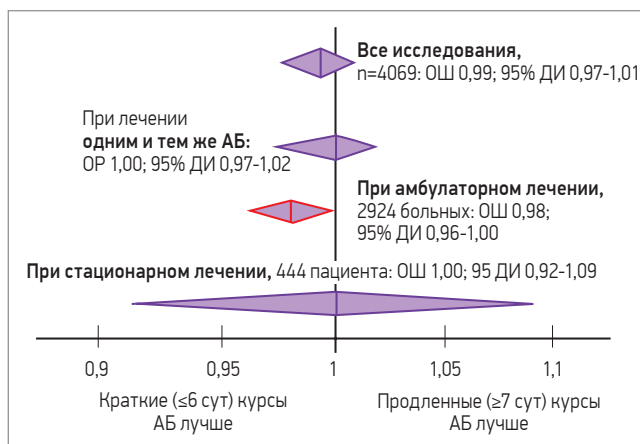


Рис. 4. Клиническое излечение при лечении ВП у взрослых краткими и продленными курсами АБТ

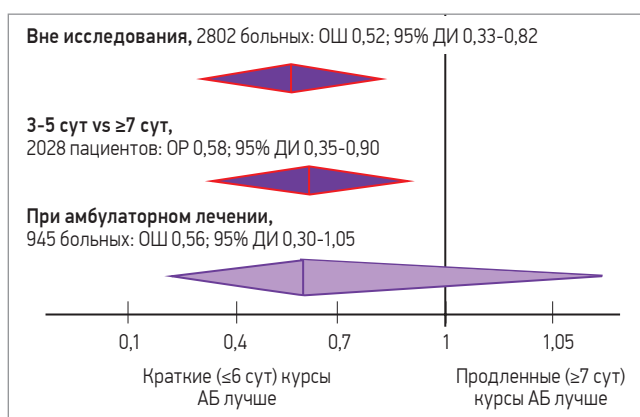


Рис. 5. Смертность при лечении ВП краткими и продленными курсами АБТ у взрослых пациентов

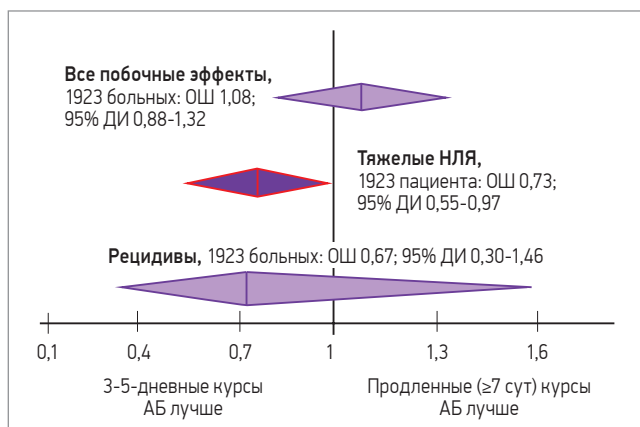


Рис. 6. Переносимость лечения и частота рецидивов при кратких и продленных курсах АБТ ВП у взрослых

азитромицина (микроферы) 2,0 г для лечения ВП одной дозой. В 2 РКИ, в каждое из которых были включены более 400 больных ВП, продемонстрирована сопоставимая эффективность однократного приема микрофер азитромицина и недельной терапии левофлоксацином или кларитромицином [22, 23]. Если переносимость макролидов в сравнительном исследовании [23] не различалась, то сравнение переносимости микрофер азитромицина с таковой левофлоксацина оказалось не в пользу первых. В частности, диарея длительностью до 2 сут в группе лечения азитромицином регистрировалась более чем в 2,5 раза чаще ($p < 0,05$; рис. 7) [22].

Аргументами против широкого внедрения лечения ВП одной дозой азитромицина могут быть следующие:

- неготовность пациентов к подобной терапии. Скорее всего, симптомы пневмонии (кашель, отхождение мокроты, лихорадка, слабость и т. д.) никуда не исчезнут на 2-3-й день после приема микрофер азитромицина. В подобной ситуации врачу будет трудно объяснить больному свое «бездействие», а также то, почему «лечение АБ уже закончилось»;
- неразумное расходование ресурсов. Курсовая доза азитромицина при стандартных 3- или 5-дневных курсах составляет 1,5 г, а в случае однократного приема микрофер – 2,0 г, то есть на 33% выше (и, соответственно, дороже);
- худшая переносимость по сравнению с курсами стандартной продолжительности. Наряду с антибактериальным макролиды оказывают целый ряд дополнительных эффектов, в частности стимулируют мотилиновые рецепторы кишечника, что, пусть и нечасто, приводит к диарее. Присоединение же диареи к сохраняющимся симптомам пневмонии вряд ли благотворно повлияет на пациента.

Насколько можно судить, лечение ВП одной дозой не нашло большого числа сторонников среди врачей Украины, а регистрация соответствующей лекарственной формы в нашей стране

продлена не была. Данный способ лечения ВП не был одобрен и экспертами FDA.

Таким образом, азитромицин – АБ с длительным периодом полувыведения – может использоваться для лечения ВП краткими (3- и 5-дневными) курсами. Выбор конкретного варианта АБТ будет зависеть от соответствующего настроения врача и пациента.

2. Позволяет ли увеличение разовой дозы АБ сократить продолжительность АБТ ВП?

Предложение использовать краткие высокодозовые курсы АБ (почти исключительно – левофлоксацина) обосновывалось тем, что при увеличении разовой дозы (в пределах терапевтического интервала) возрастает бактерицидная активность препарата, а риск возникновения антибиотикорезистентности у бактерий будет снижаться. Клиническая эффективность кратких высокодозовых курсов левофлоксацина у больных ВП подтверждена в нескольких клинических исследованиях [24-26]. В первом из них, проведенном в США, 528 пациентов с ВП различной степени тяжести (I-IV классы риска по шкале PSI – индекс тяжести пневмонии) были рандомизированы в группы лечения левофлоксацином по 750 мг 1 р/сут сроком на 5 дней (краткий высокодозовый курс) либо по 500 мг 1 р/сут сроком на 10 дней (традиционный курс). Место лечения больного (амбулаторно, в стационаре) и путь введения левофлоксацина (внутрь, внутривенно, ступенчатая терапия) определял лечащий врач. Первичной конечной точкой исследования была оценка клинической эффективности (излечение + улучшение) на 7-14-й день после завершения лечения [24].

Клиническая и микробиологическая эффективность обоих режимов оказалась сопоставимой и превышала 91%. При этом в группе больных ВП, получавших короткий высокодозовый курс левофлоксацина, на 3-й день лечения чаще регистрировалась нормализация температуры тела ($p < 0,001$) и прекращение выделения гнойной мокроты ($p < 0,01$; рис. 8); то есть доля выздоровевших пациентов и тех, у кого наступило улучшение, в экспериментальной группе к моменту завершения исследования не изменилась, но больные в этой группе выздоравливали быстрее. Переносимость обоих режимов лечения также оказалась сопоставимой. Единственное статистически значимое различие в частоте НЛЯ касалось головной боли, которая регистрировалась очень редко (0,5% – в экспериментальной группе и 0,1% – в группе традиционной терапии) [24].

Данное исследование и последующее утверждение кратких высокодозовых курсов лечения ВП левофлоксацином со стороны FDA можно рассматривать в качестве подтверждения эффективности 5-дневных курсов АБТ у больных, не нуждающихся в госпитализации в ОРИТ. Таким образом, наряду с азитромицином левофлоксацин в высокой дозе может применяться краткими курсами. Отсюда, однако, не следует, что данный вывод распространяется на АБ других классов или другие респираторные фторхинолоны.

3. Возможно ли сокращение длительности АБТ у больных ВП при использовании парентерального пути введения АБ?

Парентеральное (внутривенное) введение АБ является основным в терапии пациентов с тяжелой ВП, госпитализированных в ОРИТ. Однако у больных с обычным уровнем иммунитета, госпитализированных с нетяжелой ВП, внутривенное введение АБ не превосходит их применение внутрь ни по клинической эффективности, ни по влиянию на смертность при сопоставимой продолжительности лечения (рис. 9) [27]. С другой стороны, в клинической практике возникают ситуации, когда пациент с ВП не способен принимать АБ внутрь, отказывается от госпитализации (или же она невозможна по каким-то иным причинам) либо же настаивает на парентеральном введении антимикробного препарата. А результаты данного метаанализа ничего не говорят о возможности сокращения продолжительности АБТ при изменении пути введения лекарств с перорального на инъекционный.

Эффективность парентеральной 5- и 10-дневной терапии цефтриаксоном при ВП тестировалась у 244 госпитализированных пациентов. В исследовании продемонстрирована сопоставимая эффективность обоих режимов АБТ (рис. 10) [28].

Таким образом, клинические данные о возможности сокращения продолжительности АБТ пневмоний до 5 дней при внутривенном введении АБ ограничены и доступны только для цефтриаксона. И вновь в рамках обсуждения затронутой темы можно задать еще один вопрос.

3.1. Возможно ли лечение больных ВП парентеральными курсами АБ длительностью менее 5 дней?

Только в одном исследовании, проведенном в Нидерландах, тестировалась возможность прекращения АБТ

у госпитализированных больных нетяжелой ВП после 3 дней парентерального введения АБ [29]. В него были включены 186 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ВП (классы риска I-IV по шкале PSI). Первые 3 дня все больные получали амоксициллин внутривенно, после чего те из них, кто был способен принимать лекарства внутрь, при условии, что у них отмечалось улучшение, а температура тела снижалась $< 38^\circ\text{C}$, были рандомизированы на прием амоксициллина внутрь по 0,75 г 3 р/сут сроком на 5 дней либо плацебо с той же кратностью приема на такой же срок. Следовательно, в данном исследовании сравнивали эффективность 3-дневной парентеральной и 8-дневной ступенчатой АБТ.

Всего был рандомизирован 121 больной. Следует отметить, что спустя 3 сут парентеральной АБТ 41 человек (22%) не соответствовал критериям для рандомизации.

Клиническую эффективность терапии, под которой понимали исчезновение или улучшение жалоб и клинических признаков, связанных с пневмонией, без необходимости в дополнительной или альтернативной АБТ, оценивали на 10-й и 28-й день от начала лечения. В обоих случаях данный показатель оказался сопоставимым (рис. 11).

Таким образом, в представленном исследовании продемонстрирована эффективность 3-дневной парентеральной АБТ аминопенициллинами у госпитализированных больных

нетяжелой ВП. К сожалению, других работ по данной теме в последующие годы опубликовано не было. Обращает на себя внимание и тот факт, что более 20% включенных в исследование пациентов не соответствовали критериям для рандомизации спустя 3 сут парентеральной АБТ, то есть краткая (3-дневная) парентеральная АБТ может быть эффективной далеко не у всех пациентов с нетяжелой ВП. Клиническая характеристика больных с замедленным ответом на начальную парентеральную АБТ, оптимальные продолжительность и путь введения АБ у таких пациентов остаются неизвестными.

4. Возможно ли сокращение продолжительности АБТ нетяжелых ВП посредством использования комбинаций АБ вместо монотерапии?

Применение комбинаций АБ оправдано в случаях, когда заболевание вызвано ≥ 2 бактериями, на которые невозможно воздействовать одним АБ. Например, нет ни одного класса антибактериальных средств, который одновременно был бы

активным в отношении *P. aeruginosa* и нечувствительных к метициллину *S. aureus*. Общепринято назначение ≥ 2 АБ тяжелым больным, нуждающимся в госпитализации в ОРИТ, однако подобный подход объясняется не столько наличием убедительных научных данных, сколько своего рода перестраховкой (на случай, если инфекция окажется полиэтиологичной, и во избежание упреков в неокказании всей возможной помощи больному, находящемуся в тяжелом или критическом состоянии). Теоретически комбинированная АБТ может также способствовать преодолению сниженной чувствительности возбудителя к одному или обоим компонентам комбинации либо, при использовании препаратов с разными мишенями действия, приводить к скорейшей эрадикации (уничтожению) патогенов.

К сожалению, то, что (может быть) хорошо в теории, не всегда подтверждается на практике. При сравнении эффективности комбинированной АБТ β -лактамами и аминогликозидами с монотерапией β -лактамами при инфекциях разных локализаций оказалось, что комбинированная АБТ обходилась дороже, переносилась хуже и не давала никаких преимуществ по сравнению с монотерапией [30]. Результаты данного метаанализа привели к существенному снижению интереса к аминогликозидам во всем мире.

Еще одна популярная комбинация АБ – сочетание β -лактама и макролида. Она является основной в рекомендациях по лечению больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения [5, 6]. Вместе с тем до настоящего времени превосходство данной комбинации над монотерапией β -лактамами убедительно не доказано. Нет ни одного проспективного исследования с участием больных ВП, в котором бы сравнивалась эффективность комбинации β -лактама с макролидом и монотерапии β -лактамом. Аргументация в пользу комбинированной АБТ базируется на результатах ретроспективных исследований, в большинстве из которых (но далеко не во всех!) комбинация действительно превосходила монотерапию.

Остается открытым и вопрос о механизмах реализации (предполагаемого) превосходства комбинированной АБТ. Одним из неоспоримых преимуществ добавления макролида к β -лактаму является активность в отношении атипичных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), на которые β -лактамы не действуют. Однако, по данным метаанализа клинической эффективности разных классов АБ при амбулаторном лечении больных ВП, препараты, активные в отношении атипичных возбудителей (фторхинолоны, макролиды), не превосходили β -лактамы [31]. Авторы Кокрановского обзора также не выявили значимых различий в эффективности между разными АБ и группами (классами) АБ в сравнительных РКИ с участием амбулаторных больных ВП [32]. Тревогу вызывают и сообщения о появлении и распространении резистентности к макролидам среди микоплазм [33].

Другим аргументом в пользу комбинированной АБТ является предположение о наличии синергизма между β -лактамами и макролидами, однако подобный синергизм не был продемонстрирован в клинических исследованиях, а в экспериментальных – имел место даже антагонизм [34]. Нет несомненных доказательств того, что добавление макролида позволяет преодолеть резистентность возбудителей ВП к β -лактамам. По-видимому, наиболее убедительным объяснением преимуществ комбинации β -лактамов с макролидами является наличие у последних дополнительных (неантибактериальных) свойств: противовоспалительных и иммуномодулирующих.

Таким образом, попытки использовать комбинации АБ для сокращения сроков АБТ у больных нетяжелой ВП будут оправданы только в том случае, если превосходство комбинированной АБТ над монотерапией будет неоспоримо доказано.

5. Когда и как в клинических исследованиях была подтверждена адекватность предложений экспертов IDSA/ATS в части 5-дневной продолжительности АБТ при ВП?

В 2016 г. опубликовано первое исследование, выполненное в Испании, в котором ставилась задача подтвердить предложения экспертов IDSA и ATS по продолжительности АБТ у больных ВП. В него включили 312 госпитализированных пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ВП, причем примерно у 40% участников установлены IV-V классы риска по шкале PSI. На протяжении первых 5 сут все пациенты получали АБ, выбор которых оставляли на усмотрение лечащего врача, после чего проводилась рандомизация: АБТ прекращалась (если температура тела не превышала $37,8^\circ\text{C}$ в течение предшествующих 48 ч и имелась не более 1 связанного с ВП признака клинической нестабильности) либо продолжалась, а ее длительность определял лечащий врач. Под признаками клинической нестабильности, связанными с ВП, понимали систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., частоту сердечных сокращений (ЧСС) > 100 /мин, число дыхательных движений (ЧДД) > 24 /мин, насыщение кислородом артериальной крови (SaO_2) $< 90\%$, парциальное давление кислорода (PaO_2) < 60 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом. (Именно эти признаки клинической нестабильности эксперты IDSA/ATS предложили в 2007 г.)

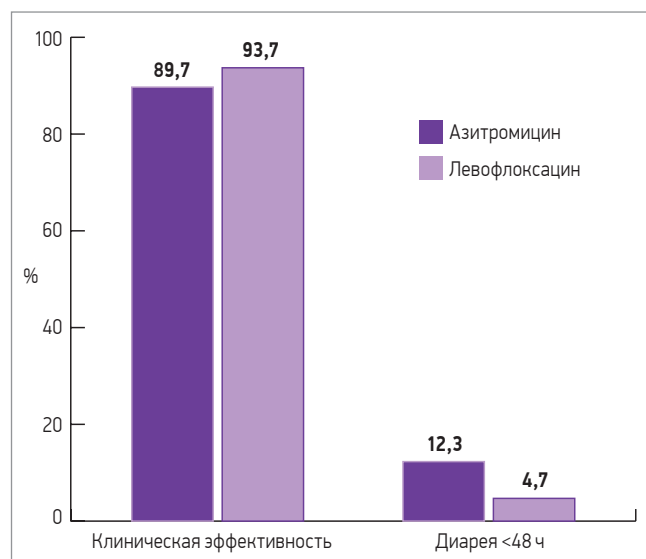


Рис. 7. Однократный прием 2,0 г азитромицина (микросферы) по сравнению с 7-дневным приемом левифлоксацина по 0,5 г 1 р/сут у взрослых больных ВП

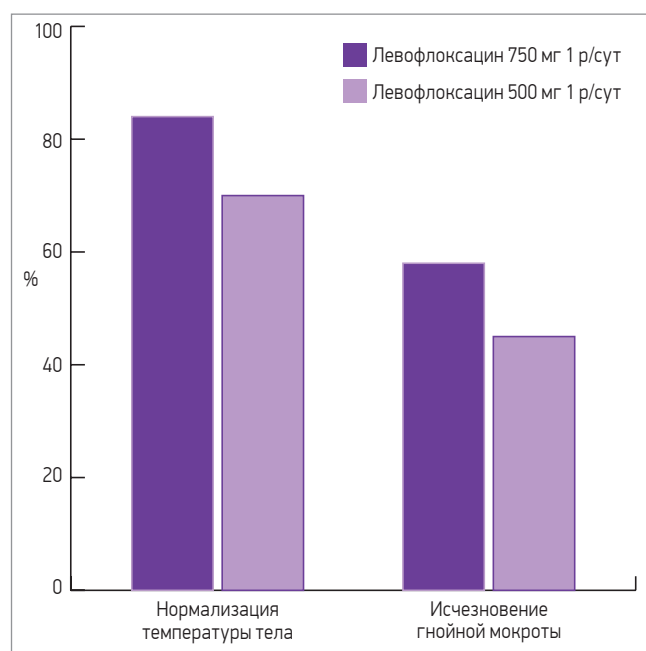


Рис. 8. Доля больных с нормальной температурой тела и прекращением выделения гнойной мокроты на 3-й день лечения среди пациентов с ВП, получавших короткий высокодозовый курс АБТ, и участников, принимавших традиционный курс лечения левифлоксацином

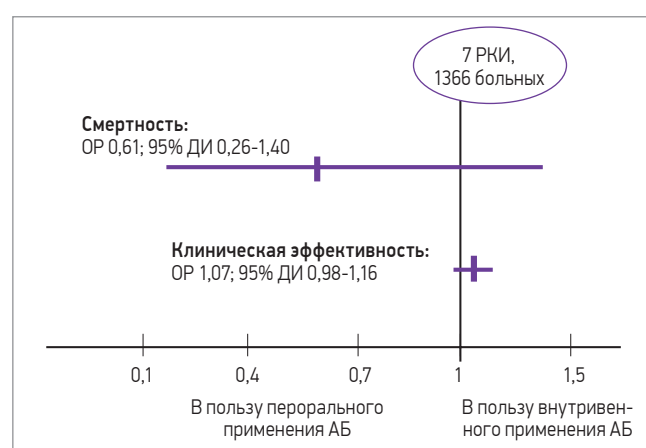


Рис. 9. Сравнительная эффективность внутривенного и перорального введения АБ у больных с обычным уровнем иммунитета, госпитализированных с нетяжелой ВП

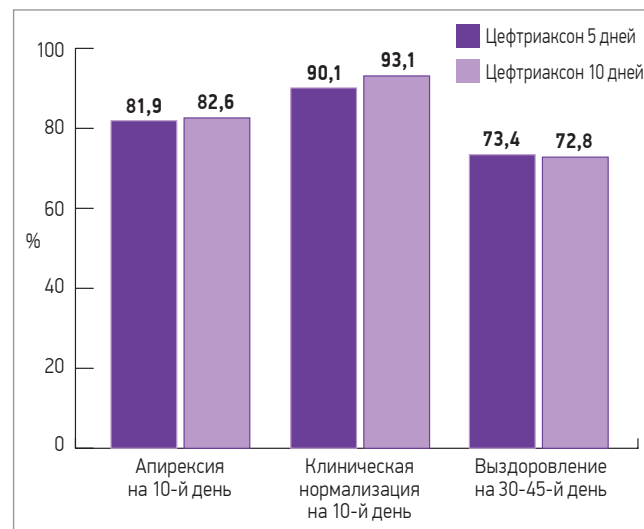


Рис. 10. Эффективность лечения цефтриаксоном на протяжении 5 и 10 дней у госпитализированных больных ВП с наличием факторов риска

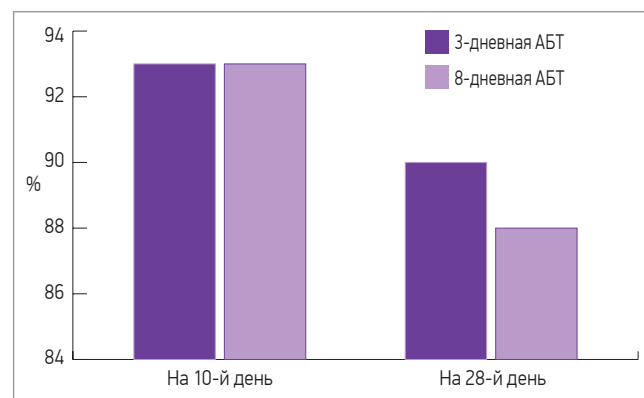


Рис. 11. Клиническая эффективность лечения ВП 3- и 8-дневной АБТ амоксициллином

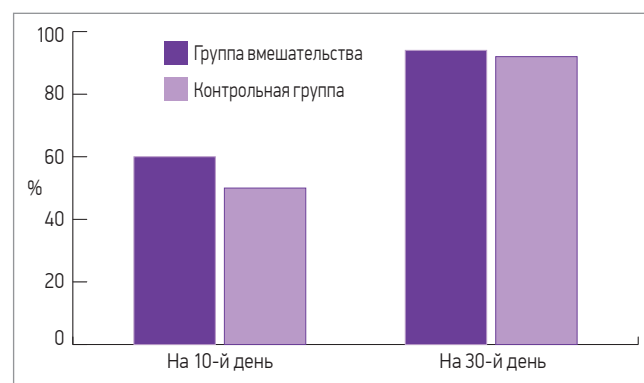


Рис. 12. Клиническая эффективность АБТ в группах сравнения

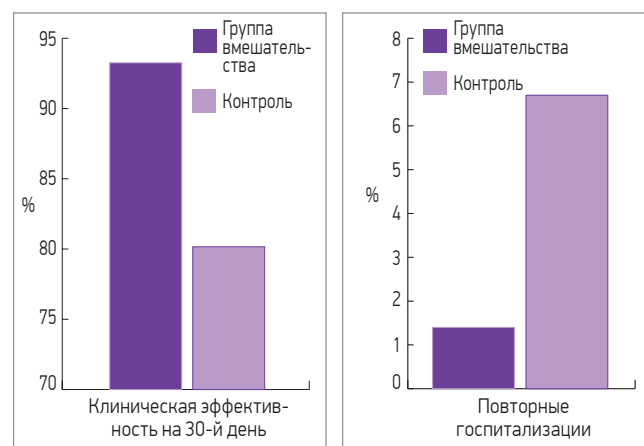


Рис. 13. Клиническая эффективность АБТ у больных IV и V классов риска по шкале PSI

Рис. 14. Частота повторных госпитализаций у больных IV и V классов риска по шкале PSI

Продолжение на стр. 18.

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых?

Продолжение. Начало на стр. 15.

Ко времени завершения исследования медиана АБТ в обеих группах равнялась соответственно 5 и 10 дням [35].

Не выявлено различий в клинической эффективности 5-дневной и продленной АБТ ни на 10-й день от начала лечения, ни через месяц (рис. 12).

Более того, у больных высокого риска (то есть относящихся к IV и V классам по шкале PSI) при оценке через месяц от начала лечения 5-дневная АБТ не уступала продленной ни по клинической эффективности (рис. 13), ни по частоте повторных госпитализаций (рис. 14).

Таким образом, испанским ученым впервые удалось подтвердить эффективность и достаточность 5-дневной АБТ у больных ВП групп невысокого и высокого риска при условии, что спустя 3 сут лечения АБ температура тела у пациентов не превышала 37,8 °С и имелось не более 1 признака клинической нестабильности, связанного с ВП.

Годом позже были опубликованы результаты еще одного многоцентрового РКИ, в котором тестировалась возможность сокращения продолжительности АБТ у госпитализированных больных ВП [36]. Пациентов, у которых клиническая стабильность наступала в пределах 5 сут после госпитализации, рандомизировали в группы индивидуализированной и стандартной АБТ. В группе индивидуализированного лечения АБ отменяли спустя 48 ч после достижения клинической стабильности, причем минимальная длительность АБТ составляла 5 сут. Принятые в исследовании критерии клинической стабильности отличались от предложенных американскими экспертами.

Первичная композитная конечная точка исследования – ранняя клиническая неудача в сроки до 30 дней от установления диагноза ВП – включала в себя: 1) связанные с пневмонией осложнения (абсцесс легкого, эмпиему); 2) клинические неудачи во время госпитализации; 3) новый курс АБТ после

прекращения приема АБ, назначенных по поводу пневмонии; 4) госпитализации по любому поводу; 5) смерть от любой причины. Рассчитанное количество пациентов, которое необходимо было включить в исследование для доказательства того, что индивидуализированный подход к лечению ВП не уступает стандартной практике, равнялось 892. Досрочное прекращение исследования допускалось в 2 случаях: если индивидуализированный подход оказывался хуже стандартного и если был доказан вред для больных в обеих группах.

Всего в исследование вошли 260 человек (в том числе 125 – в группу индивидуализированной АБТ). Исследование было прекращено досрочно из-за более высокой частоты ранних клинических неудач (11,4% по сравнению с 7,4%; $p=0,2$) и смертности (3,2% (4 человека) по сравнению с 0,7% (1 пациент); $p=0,16$) в группе индивидуализированного лечения, хотя в обоих указанных случаях различия не достигли уровня статистической значимости. Следует подчеркнуть, что анализ проводился «по намерению лечиться». Однако более чем у одной трети больных (35,2%), включенных в группу индивидуализированного лечения, имело место нарушение протокола исследования: врачи не прекращали АБТ после достижения клинической стабильности. После исключения этих пациентов из группы индивидуализированного лечения (анализ «по протоколу»), различия между оставшимися и пациентами группы стандартного лечения исчезали (частота ранних клинических неудач в обеих группах составляла 7,4%).

Новые британские и американские рекомендации по АБТ при ВП

Эксперты NICE достигли консенсуса, что продолжительность АБТ у взрослых с ВП любой степени тяжести составляет 5 сут. При этом была сделана оговорка, что у некоторых больных может потребоваться более длительная АБТ. Это уточнение распространяется на пациентов, у которых при микробиологическом исследовании установлен

возбудитель, для эрадикации которого может потребоваться более длительный курс применения АБ, либо же больной является клинически нестабильным (сохраняется лихорадка в предшествующие 48 ч или имеет место более 1 признака клинической нестабильности по результатам измерения АД, ЧСС, ЧД и сатурации кислородом) [37].

В обновленном руководстве IDSA/ATS [38] рекомендуется определять длительность АБТ на основании утвержденных признаков клинической стабильности (исчезновение отклонений в жизненно важных показателях (ЧСС, ЧД, АД, сатурация кислородом, температура тела), способность принимать пищу внутрь, нормальное психическое состояние). Лечение АБ должно продолжаться до достижения больным клинической стабильности и составлять в целом не менее 5 дней. При этом более длительные курсы АБТ рекомендуются больным ВП, осложненной менингитом, эндокардитом и другими «углубленными» инфекциями, а также в случаях, когда ВП вызвана некоторыми редкими возбудителями (*Burkholderia pseudomallei* и др.).

Авторы документа высказались в поддержку 5-дневной АБТ у больных тяжелой ВП, у которых отсутствуют инфекционные осложнения. Если предполагается или подтверждена этиологическая роль метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) или *P. aeruginosa*, продолжительность АБТ, по мнению американских экспертов, должна составлять 7 дней [38].

В таблицах 1-3 представлены обновленные в 2019 г. украинские, британские и американские рекомендации по АБТ нетяжелых ВП.

Выводы

Данные современной науки свидетельствуют, что краткие (не более 6-7 дней) курсы АБТ у взрослых больных нетяжелой ВП столь же эффективны, как и более продолжительные. Убедительно доказаны эффективность и безопасность лечения пациентов с нетяжелой ВП 5-дневными курсами азитромицина (в стандартной дозировке) и левофлоксацина (в высокой дозе – 750 мг/сут). Азитромицин в той же курсовой дозе, как и при 5-дневном приеме, может применяться 3-дневным курсом. Левофлоксацин в высокой дозе кратким курсом следует использовать в качестве альтернативы β-лактамам и макролидам в случае их недавнего использования по любому поводу (в пределах 3 мес до нынешнего заболевания пневмонией) или при аллергии на них.

Краткий курс лечения АБ следует в первую очередь рассматривать у больных, быстро ответивших на стартовую АБТ (за исключением пациентов, которым назначен азитромицин и, вероятно, левофлоксацин в высокой дозе). В случае удовлетворительного ответа на лечение в первые 72 ч длительность АБТ больных нетяжелой ВП составляет 5 сут. Критерии удовлетворительного ответа на стартовую АБТ, по-видимому, будут уточняться, но в настоящее время наиболее известными являются следующие: температура тела не выше 37,8 °С к исходу 3-х суток лечения и наличие не более 1 связанного с ВП признака клинической нестабильности (САД <90 мм рт. ст., ЧСС >100/мин, ЧДД >24/мин, SO_2 <90%, PaO_2 <60 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом).

Ограниченные клинические данные свидетельствуют об эффективности 3-дневной парентеральной АБТ аминопеницилинами у больных группы низкого и среднего риска (не выше IV класса по шкале PSI). Критерии достаточности 3-дневной парентеральной АБТ четко не определены, но обязательно включать в себя снижение температуры тела ниже фебрильной и улучшение других симптомов ВП. По-видимому, у каждого 4-5-го больного ВП после 3-дневной парентеральной АБТ требуется продолжение введения АБ (внутрь или парентерально).

Назначение комбинации АБ (например, β-лактама с макролидом) не следует рассматривать в качестве обоснования сокращения продолжительности АБТ у больных ВП.

Более длительное применение антибиотиков (>5-7 дней) может потребоваться: 1) пациентам с худшим ответом на стартовую АБТ в первые 3 сут; 2) больным стафилококковой ВП с бактериемией; 3) в случае осложненной ВП (эмпиема, абсцесс); 4) при ВП, вызванной легионеллами [39] и некоторыми другими редкими возбудителями [37, 38].

Таким образом, универсального ответа на вопрос об оптимальной продолжительности АБТ нетяжелых пневмоний не существует. В каждом конкретном случае продолжительность АБТ определяется в зависимости от сроков достижения клинического эффекта, выбора АБ (включая лекарственную форму, путь введения и др.), состояния иммунитета, наличия сопутствующих заболеваний и/или осложнений, исходной тяжести заболевания, других факторов, но у большинства пациентов ограничивается 5 днями.

Список литературы находится в редакции.

Таблица 1. АБТ у больных нетяжелой ВП (Украина, 2019) [6]			
Группа больных	Препарат выбора	Альтернативный препарат	Продолжительность АБТ
В амбулаторных условиях			
I (ВП легкой степени тяжести у лиц без сопутствующих заболеваний и не принимавших антибактериальные препараты в предшествующие 3 мес)	Внутрь: амоксициллин	Внутрь: макролид или доксициклин	3-4 дня после нормализации температуры тела и других симптомов заболевания (как правило, 5-7 дней). При клинических и эпидемиологических указаниях на микоплазменную или хламидийную этиологию ВП – в среднем 10-14 дней
II (ВП легкой степени тяжести у лиц с сопутствующими заболеваниями и/или тех, кто принимал антибактериальные препараты в предшествующие 3 мес)	Внутрь: амоксициллин / клавулановая кислота	Внутрь: фторхинолон III-IV поколения или цефдиотен	
В условиях терапевтического отделения стационара			
III (ВП средней степени тяжести, госпитализированные в терапевтические отделения)	Парентеральное введение (в/м, в/в): аминопенициллин (преимущественно защищенный) + макролид (внутрь) или цефалоспорины III поколения + макролид (внутрь)	Внутривенное введение: фторхинолон III-IV поколения или карбапенем (неактивный в отношении <i>P. aeruginosa</i> – эртапенем) + макролид (внутрь) или цефалоспорины V поколения (цефтаролин) + макролид (внутрь)	2-3 дня после нормализации температуры тела (как правило, 7-10 дней). При клинических и эпидемиологических указаниях на микоплазменную или хламидийную этиологию ВП – в среднем 10-14 дней. При ВП, вызванных стафилококками, грамотрицательными энтеробактериями, <i>P. aeruginosa</i> , – 7-10 дней, до 14 дней при бактериемии или суперинфекции. При легионеллезной ВП – 7-14 дней

Таблица 2. Рекомендации экспертов NICE по АБТ у больных нетяжелой ВП [37]	
Антибактериальный препарат	Доза и продолжительность лечения
ВП легкой степени тяжести (клиническое суждение + CRB65=0 либо CURB65=0 или 1)	
АБ выбора для приема внутрь	
Амоксициллин	0,5 г 3 р/сут (могут использоваться более высокие дозы) сроком на 5 дней
Альтернативные АБ для приема внутрь (аллергия на пенициллин либо, например, предполагаются атипичные возбудители)	
Доксициклин	0,2 г в первый день, затем по 0,1 г 1 р/сут на протяжении 4 дней (весь курс – 5 дней)
Кларитромицин	0,5 г 2 р/сут сроком на 5 дней
Эритромицин (при беременности)	0,5 г 4 р/сут сроком на 5 дней
ВП средней степени тяжести (клиническое суждение + CRB65=1 или 2 либо CURB65=2)	
АБ выбора для приема внутрь	
Амоксициллин плюс (если предполагаются атипичные возбудители):	0,5 г 3 р/сут (могут использоваться более высокие дозы) сроком на 5 дней
Кларитромицин или	0,5 г 2 р/сут сроком на 5 дней
Эритромицин (при беременности)	0,5 г 4 р/сут сроком на 5 дней
Альтернативные АБ для приема внутрь при аллергии на пенициллин	
Доксициклин	0,2 г в первый день, затем по 0,1 г 1 р/сут на протяжении 4 дней (весь курс – 5 дней)
Кларитромицин	0,5 г 2 р/сут сроком на 5 дней
Примечание: CURB65 и ее сокращенный вариант CRB65 – шкалы для определения места лечения пациента. Возможные значения – от 0 до 4 (в случае CRB65) или 5 баллов (CURB65).	

Таблица 3. Стартовая АБТ больных нетяжелой ВП в амбулаторных условиях (IDSA/ATS, 2019) [38]	
Пациенты	Режим АБТ
Нет сопутствующих заболеваний или факторов риска инфицирования метициллинорезистентными <i>S. aureus</i> или <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин или доксициклин или макролид (если локальная резистентность пневмококков <25%)
С сопутствующими заболеваниями	Комбинированная терапия: амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины плюс макролид или доксициклин или монотерапия респираторным фторхинолоном



АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ



АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання¹.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширенням целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксициліну-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширенням целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліти; внутрішньочеревні інфекції;

інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи. **Протипоказання².** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринов, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції².** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксил-К 1000 та Амоксил-К 625. 2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксил-К, Амоксил-К 625 та Амоксил-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів). Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 1000; Амоксил-К 625; Амоксил-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.П.: № UA/10656/01/01 необмежений з 01.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.11.19.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM