

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ АМОКСИЦИЛЛИНОМ И АЗИТРОМИЦИНОМ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

А. Кондратенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме: Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Разделение пневмонии на внебольничную (ВП) и внутрибольничную позволяет с определенной долей вероятности предположить спектр возбудителей и назначить эмпирическую антибактериальную терапию. В мире сложилось два подхода к выбору стартовой антибактериальной терапии больных ВП в амбулаторных условиях. В нашей стране, согласно действующей инструкции, у больных ВП без сопутствующей патологии и модифицирующих факторов препаратами выбора являются аминопенициллины (амоксциллин) и макролиды. Однако отечественных исследований, посвященных оценке эффективности стартовой эмпирической терапии у таких больных, не проводилось.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, амоксициллин, азитромицин.

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ АМОКСИЦИЛІНОМ І АЗИТРОМІЦИНОМ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

А. Кондратенко

Резюме: Пневмонія відноситься до числа найбільш розповсюджених інфекційних хвороб. Поділ пневмонії на негоспітальну (НП) та нозокоміальну дає можливість з певною долею ймовірності передбачити спектр збудників та призначити емпіричну антибактеріальну терапію. У світі склалися два підходи до вибору стартової антибактеріальної терапії хворих на НП в амбулаторних умовах. У нашій країні, згідно з інструкцією яка діє, у хворих на НП без супутньої патології та модифікуючих факторів препаратами вибору є амінопеніциліни (амоксцилін) та макроліди. Однак вітчизняних досліджень, присвячених оцінці ефективності стартової емпіричної терапії у таких хворих, не проводилося.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антибактеріальна терапія, амоксицилін, азитроміцин.

COMPARISON OF TREATMENT WITH AMOXICILLIN AND AZITHROMYCIN EFFICACY IN OUTPATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

A. Kondratenko

Summary. Pneumonia is one of the most spreaded infectious diseases. By classification pneumonia divided to community-acquired (CAP) and hospital-acquired pneumonia, this classification allows to suppose the spectrum of pathogens and empirical antibacterial therapy prescription. There are two main alternatives in empirical antibacterial therapy in outpatients with CAP. In our country in cases of CAP without any concomitant disease and other modifying factors first-line antibiotics are amynopenicillins and macrolides. However, until now there are no domestic researches dedicated to estimation of efficacy of empiric antibacterial therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, amoxicillin, azithromycin.

Адрес для переписки:

Кондратенко Алена Александровна
61142, Харьков, ул. Гарибальди 11, кв. 139
E-mail: kondratenko1977@mail.ru

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, смертность от которой, несмотря на доступность средств этиотропного лечения (антибиотиков), остается высокой [1]. Большинство случаев заболевания приходится на долю внебольничной пневмонии (ВП).

Разделение пневмонии на внебольничную и внутрибольничную позволяет с определенной долей вероятности предположить спектр возбудителей и назначить эмпирическую терапию [2–4]. Преобладающее большинство больных ВП может лечиться в амбулаторных условиях.

В мире сложилось два подхода к назначению эмпирической стартовой антибактериальной терапии в амбулаторных условиях больным ВП. В соответствии с «американским» подходом препаратами выбора в терапии больных с нетяжелой ВП в амбулаторных условиях являются антибиотики активные в отношении атипичных возбудителей: макролиды, респираторные фторхинолоны и доксициклин [5–8]. Согласно «европейскому» подходу, предпочтение следует отдавать антибиотикам проявляющим высокую активность в отношении пневмококков, прежде всего β-лактамам и макролидам [9–11]. В частности, в дей-

ствующої в нашій країні інструкції по діагностиці і ліченню ВП (утверджена наказом МЗ України № 499 від 28.10.2003 г.), у хворих ВП без супутньої патології і модифікуючих факторів препаратами вибору являються ампіциліни (амоксикілін) і макроліди [1].

Ампіцилін має високу активність у відношенні *S. pneumoniae*, але не діє на атипичні бактерії, роль яких у багатьох дійсних керівництвах перебільшена [9, 12]. Наявність протилежностей активності у антибіотиках для початкової терапії хворих нетяжелою ВП не обов'язково [13], оскільки ці мікроорганізми рідко викликають нетяжелі ВП (менше 3% випадків).

За період з 1966 по 2002 гг. в світі було виконано тільки 3 подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень (РКИ) амбулаторної терапії хворих ВП з числом рандомізованих пацієнтів >30, в яких би порівнювалися ефективність лікування різними антибіотиками. В 2 РКИ порівнювалися між собою макроліди (в обох випадках кларитромицин з еритромицином), в 1 — макролід і новий фторхінолон (кларитромицин і спарфлоксацин). Ще в 5 РКИ дизайн дослідження був «сліпим», причому ні в одному з них макроліди не порівнювалися з ампіциліном [13–15].

Мета дослідження — провести порівняльне дослідження Ефективності Лікування Внеболісної Пневмонії (СЭЛВП-1) в амбулаторних умовах ампіциліном і азитромицином хворих без супутніх захворювань і модифікуючих факторів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до розроблених нами протоколом, в дослідження включали хворих нетяжелою ВП без супутніх захворювань і модифікуючих факторів. Діагноз ВП верифікували за наявності (1) очагової інфільтрації легочної тканини на рентгенограмах і (2) не менше 2-х з нижеслідуючих ознак: гостре початок захворювання з температурою тіла >38 °C; кашель з виділенням мокроты; приглушений/глухий перкуторний звук; ослаблене, жорстке або бронхіальне дихання; фокус звонких мелкопузырчатых хрипов і/або крепітація; лейкоцитоз (>10·10⁹/л) або паличкоядерний зсув (>10%).

Критерії виключення з дослідження: вік <18 або >60 років; самостійний прийом антибіотиків до звернення за медичною допомогою; наявність супутніх захворювань: хронічна обструктивна хвороба легень, хронічна серцева недостаточність, хронічна ниркова недостаточність, хронічний гепатит або цирроз печінки, порушення шлункової всмоктування, цукровий діабет, пухлики будь-якої локалізації, цереброваскулярні захворювання, психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія, імунодефіцитні стани (включаючи те-

рапію глюкокортикоїдами); лікування β-лактамами антибіотиками на протязі останніх 3-х місяців; незгода хворого з лікуванням в амбулаторних умовах (дому) і/або з лікуванням пероральними антибіотиками; наявність показань для госпіталізації: порушення свідомості, передбачувана макроаспірація, одышка >30 дихань/хв, гіпотензія: систолічне АД <90 мм рт. ст. і/або діастолічне АД <60 мм рт. ст.; внегочні «отсеви» інфекції (абсцес мозку і др.), ураження двох і більше долей легких, масивний плевральний випот, руйнування легочної тканини/абсцедування, лейкоцитоз (<4·10⁹/л) або лейкоцитоз (>20·10⁹/л), анемія (гемоглобін <90 г/л); соціальні показання (неможливість догляду за хворим в домашніх умовах).

Всього рандомізовано (методом конвертів) 101 хворий. При аналізі індивідуальних карт пацієнтів з дослідження виключено 9 (9,7%) хворих з-за різних порушень протоколу лікування. п'ятдесят пацієнтів отримували ампіцилін всередині в дозі 500 мг 3 рази в день на протязі 7–10 днів, 42 хворих — азитромицин всередині в дозі 500 мг 1 раз в день на протязі 3 днів або в дозі 500 мг 1-кратно в 1-й день і в дозі 250 мг 1 раз в день з 2-го по 5-й дні лікування. Довготривалість терапії ампіциліном, вибір одного з двох режимів лікування азитромицином і призначення інших лікарських засобів («не-антибіотиків»: відхаркувальні, нестероїдні протизапальні засоби і т.д.) залишали на розсуд лікуючого лікаря. Одночасний прийом іншого антибіотика (разом з досліджувані) не допускався.

Результати оброблялися з допомогою загальноприйнятих статистичних методів.

Для оцінки ефективності лікування були розроблені наступні критерії. Якщо через 12±2 сут з початку терапії інфільтрація легочної тканини розсмокталася, а клінічна симптоматика відсутня, результати лікування розцінювалися як «відмінні» (вилікування). В випадках клінічного вилікування, не підтвердженого контрольним рентгенологічним дослідженням органів грудної клітки, результати лікування трактувалися як «хороші». Збереження інфільтрації на рентгенограмах у хворих, у яких пневмонія клінічно вирішилася, або клінічних симптомів/відхилень в лабораторних показниках у осіб, у яких інфільтрація легочної тканини розсмокталася, розцінювалися як «удовлетворительні» результати лікування. Самостійне припинення пацієнтами прийому досліджуваного препарату або збереження клінічних симптомів/відхилень в лабораторних показниках у хворих, яким не проводилося повторного рентгенологічного дослідження, а також призначення лікарем іншого антибактеріального препарату або госпіталізація незважаючи на позитивну динаміку симптомати-

ки, трактовались как случаи, которые «невозможно оценить». Под «клиническими неудачами» понимали госпитализацию пациента в связи с неэффективностью первоначальной антибактериальной терапии (АБТ)/клиническим ухудшением; изменение АБТ во время лечения вне зависимости от причины (например, отмену исследуемого антибиотика в связи с появлением побочных эффектов, назначение другого антибиотика в связи с неэффективностью стартовой АБТ) и смерть пациента [15, с изменениями]. Клинические неудачи, а также случаи сохранения инфильтрации на рентгенограммах и клинических симптомов и/или отклонений в лабораторных показателях, расценивались как «неудовлетворительные» результаты терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и основным клинико-лабораторным проявлениям заболевания без статистически достоверных различий (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Группа амоксициллина	Группа азитромицина
Количество больных, n	50	42
Возраст, $M \pm \sigma$ годы	$40,1 \pm 12,9$	$38,4 \pm 9,8$
Пол, мужчины/женщины	24/26	26/16
Температура $M \pm \sigma$ °C	$38,2 \pm 0,6$	$38,2 \pm 0,6$
Кашель, n (%)	46 (92,0)	40 (95,2)
Выделение мокроты, n (%)	37 (74,0)	24 (54,8)
Притупленный/тупой перкуторный звук, n (%)	30 (60,0)	25 (59,5)
Крепитация, n (%)	16 (32,0)	9 (21,4)
Фокус мелкопузырчатых хрипов, n (%)	27 (54,0)	30 (71,4)
Лейкоциты, $(M \pm \sigma) \times 10^9/\text{л}$	$9,0 \pm 1,6$	$9,4 \pm 1,9$
Палочкоядерные нейтрофилы, $M \pm \sigma\%$	$5,0 \pm 2,6$	$5,0 \pm 2,4$

Динамика клинической симптоматики на протяжении заболевания приведена на рисунках 1–6. При этом достоверных отличий в скорости регрессии симптомов у больных обеих групп не выявлено.

Побочные эффекты зарегистрированы у 2 (4%) больных, получавших амоксициллин (тошнота, диарея, рвота), и у 1 (2,4%) больного, получавшего азитромицин (диарея). Госпитализированы 3 (6%) больных, получавших амоксициллин, и 1 (1,2%) пациент, получавший азитромицин, причем в 2 случаях госпитализация была обусловлена настоянием больных и/или их родственников (несмотря на положительную динамику симптомов) и в 2 — отсутствием положительной динамики.

Полученные данные представлены в таблице 2.

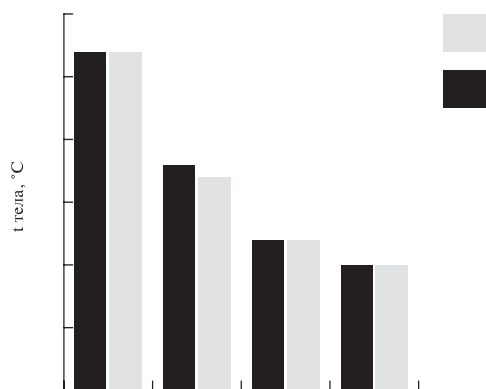


Рис. 1. Динамика температуры тела у больных в процессе лечения

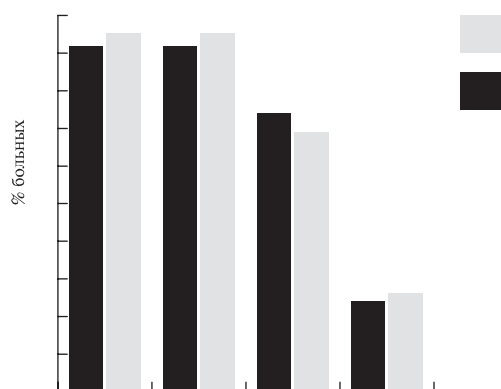


Рис. 2. Динамика количества больных кашлем в процессе лечения

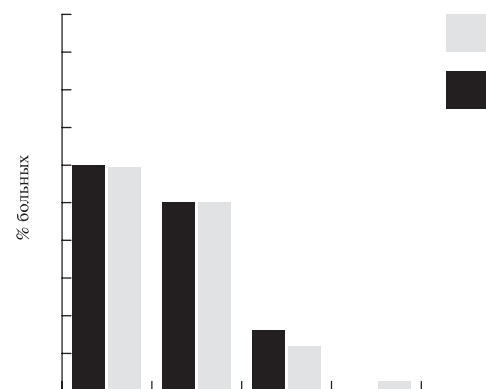


Рис. 3. Динамика количества больных с притупленным/тупым перкуторным звуком в процессе лечения

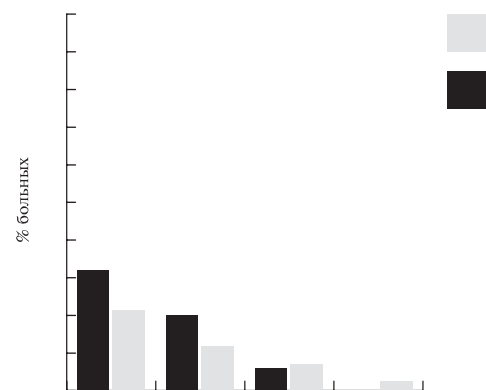


Рис. 4. Динамика количества больных с крепитацией в процессе лечения

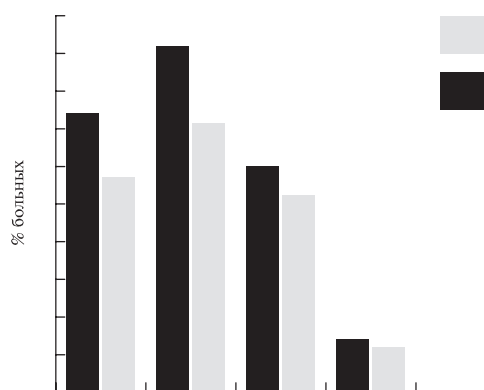


Рис. 5. Динаміка кількості хворих, що кашлюють в процесі лікування

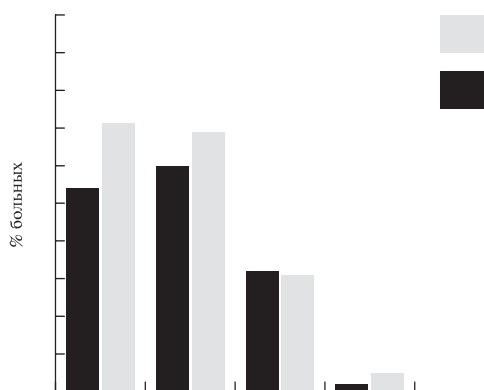


Рис. 6. Динаміка кількості хворих з вологим кашлем в процесі лікування

Таблиця 2
Оцінка ефективності терапії (кількість хворих, %)

Результати	Група амоксициліну	Група азитромицину
Отличные	38	35,7
Хорошие	20	16,7
Удовлетворительные	22	33,3
Положительные (отличные + хорошие + удовлетворительные)	80	85,7
Клин. неудачи	12	4,8
Неудовлетворительные	12	7,1
Невозможно оценить	8	7,1

ВИСНОВКИ

1. Антибіотиками вибору для емпіричної амбулаторної терапії хворих з нетяжелою ВП в віці до 60 років без супутньої патології і модифікуючих факторів є амоксицилін і макроліди. Препарати назначаються всередину.
2. В ході порівняльного дослідження ефективності лікування хворих з ВП в амбулаторних умовах амоксициліном і азитромицином позитивні результати через 12 ± 2 днів від початку лікування зареєстровані у 80% хворих, отримувалих амоксицилін і у 85,7% хворих, отримувалих азитромицин.

3. Статистически значимих різниць в швидкості регресії клінічних і рентгенологічних ознак пневмонії в порівнюваних групах хворих не виявлено.
4. Обидва режими терапії характеризуються хорошою переносимістю. Побочні ефекти зареєстровані у 4% хворих в групі амоксициліну і у 2,4% — в групі азитромицину. Лише у 1 пацієнта (із групи амоксициліну) виникли небажані лікарські явища, причиною скасування первинного препарату і призначення антибіотика іншої групи.
5. Обидва режими терапії характеризуються високою комплаєнтністю хворих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Інструкція про негоспітальну пневмонію у дорослих: етіологія, патогенез, діагностика, антибактеріальна терапія. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.
2. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults (2001). *Thorax*, 56(4): 1–64.
3. Gray G.C., Wituck P.J., Gould M.T. et al. (2001) Randomized, placebo-controlled clinical trial of oral azithromycin prophylaxis against respiratory infections in a high — risk, young adult population. *Clin. Infect. Dis.*, 33: 983–989.
4. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. (2001) Guidelines for the Management of adults with Community Acquired Pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163: 1730–1754.
5. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., File T.M. Jr., Musher D.M., Whitney C. (2003) Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin. Infect. Dis.*, 37: 1405–1433.
6. Gordon G.S., Throop D., Berberian L. et al. (1996) Validation of the therapeutic recommendations of the American Thoracic Society (ATS) guidelines for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Chest*, 110: 55S.
7. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al. (2000) Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.*, 31: 383–421.
8. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. (2000) Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.*, 31: 347–382.
9. Macfarlane J.T., Boswell T., Douglas G. et al. (2001) BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 56(Suppl. IV): 1–64.
10. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (2003) Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clin. Microbiol. Infect.*, 9: 1162–1178.
11. European Study on Community-acquired Pneumonia (ESCAP) Committee (1998) Guidelines management of adults community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur. Resp. J.*, 14: 986–991.
12. Hedlund J., Ortqvist A. (2002) Management of patients with community-acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.*, 34: 887–892.
13. Mills G.D., Oehley M.R., Arrol B. (2005) Effectiveness of beta-lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *Brit. Med. J.*, doi:10.1136/bmj.38334.591586.82 (published 31 January 2005).
14. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. (2001) Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann. Intern. Med.*, 134: 498–505.
15. Genne D., Kaiser L., King T.N., Lew D. (2003) Community-acquired pneumonia: causes of treatment failure in patients enrolled in clinical trials. *Clin. Microbiol. Infect.*, 9: 949–954.