

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИСПЕРГОВАНОЇ ФОРМИ АМОКСИЦИЛІН/КЛАВУЛАНАТУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З НЕТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

О.Я. Дзюблик, Г.Б. Капітан, О.О. Мухін, Р.Е. Сухін

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України», Київ

Резюме. Результати проведених досліджень свідчать, що пероральний прийом розчинної форми амоксицилін/клавуланату – АМОКСИКЛАВ КВИКТАБ (Sandoz d.d., Словенія) у дозі 875/125 мг 2 рази на добу сприяє досягненню високої ефективності лікування хворих на негоспітальну пневмонію нетяжкого перебігу.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антибактеріальна терапія, амоксицилін/клавуланат.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСПЕРГИРОВАННОЙ ФОРМЫ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

А.Я. Дзюблик, Г.Б. Капитан, А.А. Мухин, Р.Е. Сухин

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что пероральный прием растворимой формы амоксициллина/клавуланата — Амоксиклав КВИКТАБ (Sandoz d.d., Словения) в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки способствует достижению высокой эффективности лечения больных внебольничной пневмонией нетяжелого течения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавуланат.

EFFICIENCY OF DISPERGATED FORM AMOXICILLIN/CLAVULANATE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH NON SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

O.Ya. Dziublyk, G.B. Kapitan, O.O. Mukhin, R.E. Sukhin

Resume. Studies have shown that oral soluble form of amoxicillin/clavulanate — AMOKSIKLAV QUICK-TAB (Sandoz d.d., Slovenia) at a dose of 875/125 mg twice a day contributes to the high efficiency of treatment non severe community acquired pneumonia patients.

Keywords: community acquired pneumonia, antibacterial therapy, amoxicillin/clavulanate.

Адреса для листування:

Дзюблик Олександр Ярославович
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України»

ВСТУП

Негоспітальна пневмонія (НП) займає провідне місце серед інфекційних захворювань за такими показниками, як захворюваність та смертність, а також є причиною значних економічних збитків [1–3].

Результати численних досліджень свідчать, що в залежності від тяжкості перебігу НП, лише близько 20% хворих потребують лікування в умовах стаціонару (з них від 5 до 10% в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії), решта хворих можуть і повинні лікуватись амбулаторно [2, 3].

Одну з найбільш численних груп пацієнтів, які не потребують госпіталізації, складають хворі на НП з нетяжким перебігом та наявністю супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярне захворювання, пухлина, цукровий діабет, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічний розлад, алкоголізм) та/або інших модифікуючих факторів, які впливають на ризик появи окремих, у т.ч. антибіотикорезистентних, збудників НП. Відповідно до наказу МОЗ України №128 від 13.03.2007 р. таких пацієнтів відносять до II клінічної групи НП [4].

Збудниками НП у цих хворих, як правило, є *S. pneumoniae* (в тому числі антибіотикорезистентні штами), *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. У осіб похилого віку етіопатогеном можуть бути грамнегативні збудники родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*). За наявності несанованої порожнини рота, клініко-анамнестичних даних щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання значно зростає ймовірність анаеробної інфекції. Рутинна мікробіологічна діагностика збудників НП у цих хворих малоінформативна і практично не впливає на вибір антибіотиків. Однак близько у 20% хворих цієї групи можливе виникнення потреби в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсацію супутніх захворювань. Тому адекватність антибактеріальної терапії, яку необхідно починати одразу після встановлення діагнозу НП, має першочергове значення [4, 5].

Відповідно до рекомендацій міжнародних та національних консенсусів для проведення емпіричної антибактеріальної терапії хворих на НП нетяжкого перебігу з наявністю супутньої патології та/або інших модифікуючих факторів за-

стосовують у якості препаратів вибору захищені амінопеніциліни для перорального прийому. Ці препарати мають високу активність до основних ймовірних збудників НП, створюють високі концентрації в тканинах і біологічних рідинах органів дихання, мають оптимальний профіль безпеки (низьку частоту розвитку побічних ефектів) та оптимальне співвідношення вартість/ефективність [2–5].

Крім цього ці препарати зручні у застосуванні, що сприяє дотриманню хворими відповідного режиму лікування (комплаєнс). Це особливо важливо при амбулаторному лікуванні соціально активних хворих, яким тяжко дотримуватись правил прийому ліків. Комплаєнс значною мірою залежить від необхідної частоти прийому лікарського препарату протягом доби (оптимально 1–2 рази на добу), тривалості курсу лікування, а також шляху введення та лікарської форми препарату.

В зв'язку з цим нашу увагу привернула диспергована (розчинна) форма амоксицилін/клавуланой кислоти — АМОКСИКЛАВ КВИКТАБ (Sandoz d.d., Словенія). На відміну від традиційних форм препарату (таблетки або капсули) розчинна форма має ряд переваг — зручна в використанні, швидко всмоктується, має оптимальний склад для попередження пошкодження слизової оболонки травного тракту та порушення кислотно-лужного стану організму, незамінна за наявності проблем з ковтанням соматичного або психічного генезу [6].

Мета роботи — визначення ефективності та безпеки диспергової форми препарату амоксицилін/клавуланой кислоти в лікуванні хворих на НП з нетяжким перебігом.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення антибактеріальної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів. За дизайном проведене дослідження — відкрите, проспективне, рандомізоване, IV фаза.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 18 років та більше; наявність клінічних та рентгенологічних ознак пневмонії, яка виникла у них в амбулаторних умовах, мала нетяжкий перебіг та наявністю супутньої патології — хронічного обструктивного захворювання легень, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, виразкової хвороби шлунку та ін.

Критерії виключення: наявна або передбачувана непереносимість антибіотиків дослідження; проведення антибактеріальної терапії впродовж останніх 3 міс з приводу будь-якого захворювання; тривале лікування системними глюкокортикостероїдами (прийом преднізолону в дозі 10 мг/добу та більше); захворювання на туберкульоз, наявність бронхоектазів, злоякісного новоутворення, СНІДу, алкогольної та наркотичної залежності.

Для вирішення задач дослідження обстежили та пролікували 24 хворих на НП. Усі пацієнти — чоловіки віком від 34 до 65 років, середній вік — $38,44 \pm 1,85$ року.

Загальний стан пацієнтів та клінічні ознаки НП оцінювали до призначення антибіотика, через 72 год, на 7-й, 10-й і 15-й день від початку лікування. Визначали температуру тіла, частоту дихання, ступінь вираженості задишки та ціанозу, оцінювали характер кашлю, мокротиння, дані перкусії та аускультатії. До лікування та на 10–15-й день від його початку всім хворим проводили клінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубину, креатиніну, активність трансаміназ, вміст сечовини), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія або флюорографія органів грудної клітки).

Для виявлення основних етіологічних збудників НП до початку антибактеріальної терапії у пацієнтів досліджували мокротиння, яке отримували натще після глибокого відкашлювання. Доцільність подальшого проведення мікробіологічного дослідження визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка мокротиння — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин у полі зору ($\times 100$). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили за допомогою кількісного методу за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л.Г. Селіної (1980). Для виділення проблемних мікроорганізмів (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) використовували кров'яний та шоколадний агар, основними складовими якого були Колумбійський агар у поєднанні із 5% еритроцитарною масою. Для виявлення умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, а також дріжджеподібні і плісняві гриби) засів проводили на середовища — Сабуро, ЖСА та Ендо. Засів на ці середовища проводили традиційними методами (методом секторних засівів, об'ємним методом з розведенням матеріалу та ін.) для одержання ізолюваних колоній, які використовували для отримання чистої культури, її диференціації та подальшої ідентифікації. Посіви інкубували при температурі 37 °С в атмосфері з 5% вмістом вуглекислого газу (CO₂-інкубатор). Результати дослідження мокротиння вважали діагностично значущими у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10⁶ КУО/мл.

До отримання результатів бактеріологічного дослідження усім хворим на НП емпірично призначали антибактеріальну терапію — дисперговану форму амоксицилін/клавуланату (АМОКСИКЛАВ КВИКТАБ, фірма Sandoz d.d., Словенія) у дозі 875/125 мг 2 рази на добу.

Згідно з протоколом клінічну ефективність антибіотика оцінювали за комплексом показників клініко-рентгенологічного дослідження. Клінічно ефективним препарат вважали, якщо повністю зникли або значно зменшувались вираженість симптомів та рентгенологічні ознаки захворювання після

завершення дослідження. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення побічних явищ та зміною рівня показників лабораторних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагноз пневмонії в усіх хворих був підтверджений за даними рентгенологічного дослідження. В межах одного сегмента пневмонію діагностували у 58,3±10,3% хворих, у решти пневмонія локалізувалась в межах частки.

До лікування загальний стан у 29,2±9,5% хворих оцінювали як середньої тяжкості, у решти — як задовільний. Задишка при фізичному навантаженні виникала лише у 45,8±10,4% хворих. Температура тіла найчастіше була субфебрильною (у 58,3±10,3% хворих), рідше — вище 38 °С — у 33,3±9,8%, у решти хворих — нормальною. На кашель скаржилися усі хворі, які брали участь в дослідженні. У більшості хворих у 58,3±10,3% характер мокротиння був слизисто-гнійним. Практично в усіх хворих визначали крепітацію.

Кількість лейкоцитів в крові у пацієнтів становила $(8,9 \pm 0,93) \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — $6,3 \pm 4,1$ мм/год.

Під час мікробіологічного дослідження мокротиння у 11 хворих виділили 13 штамів мікроорганізмів. Основними збудниками захворювання були *S. pneumoniae* (у 5 хворих), *H. influenzae* (у 2), *E. coli* (у 2), *M. catarrhalis* (у 1), *S. aureus* (у 1). Виділені мікроорганізми були чутливими до препарату дослідження.

Тривалість антибактеріальної терапії хворих складала $10,4 \pm 0,7$ днів.

Слід відзначити, що через 3 дні після початку лікування майже в усіх пацієнтів відзначили покращання клінічної картини НП (зниження або нормалізацію температури тіла, зменшення вираженості інтоксикаційного та респіраторного синдромів, а також позитивна динаміка фізикальних даних), що дозволило продовжити антибактеріальну терапію. Відсутність тенденції до покращання загального стану у 1 пацієнта свідчила про клінічну невдачу лікування, що зумовило заміну антибактеріальної терапії (був призначений моксифлоксацин) та виключення пацієнта із дослідження. Ця невдача можливо була пов'язана з тим, що причиною захворювання були атипові збудники.

Динаміка основних клінічних ознак НП у хворих, які закінчили лікування препаратом дослідження наведена в таблиці.

Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась достовірним покращанням показників клінічного аналізу крові. На 10-й день лікування зменшилась кількість лейкоцитів в крові у пацієнтів до $(5,4 \pm 1,3) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Такою ж значно вираженою була динаміка ШОЕ: на 10–15-й день цей показник достовірно знизився до $5,4 \pm 1,3$ мм/год ($p < 0,05$).

За даними рентгенологічного дослідження в усіх хворих на 10–15 день відзначено повне зникнення інфільтративних змін у легенях.

Аналіз динаміки даних клінічних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведення антибактеріальної терапії дозволило досягти позитивних результатів (одужання або покращання) у 95,8±4,2% пацієнтів.

На основі аналізу частоти виникнення та тяжкості побічних явищ, а також клінічно значущих відхилень від норми показників лабораторних досліджень встановили високий профіль безпеки препарату дослідження. У 17,4±8,1% пацієнтів зареєстрували тимчасове підвищення активності трансаминаз у крові, що не потребувало відміни препарату. Слід зазначити, що препарат добре переносився хворими — диспептичні прояви (нудота, диспепсія) відмічали лише 8,7±6,0% хворих.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування диспергованої форми амоксцилін/клавулової кислоти в дозі 875/125 мг 2 рази на добу високоефективне та безпечне у при лікуванні хворих на НП з нетяжким перебігом II клінічної групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001 та 2006 рр / Под ред. Ю.І. Фещенко. — Київ, 2007. — 46 с.
2. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P.1730–1754.
3. Guidelines for the Treatment of Community-acquired Pneumonia: Predictors of Adherence and Outcome / R. Menendez, A. Torres, R. Zalacain, J. Aspa et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172. № 6. — P. 757 – 762.
4. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 // Наказ. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». — К.: Велес, 2007. — С. 105–146.
5. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, 384 с.
6. Преимущества диспергированной формы антибактериальных препаратов //Украинский пульмонологический журнал, 2008. — № 1. — С. 66 – 68.

Таблиця

Динаміка симптомів у хворих на НП (кількість пацієнтів, %)

Симптом	До лікування (n=24)	Дні від початку лікування			
		3-й (n=24)	7-й (n=23)	10-й (n=23)	15-й (n=23)
Гарячка	91,3±6,0	26,1±9,4	13±7,2	4,3±4,3	0
Задишка	43,5±10,6	17,4±8,1	8,7±6,0	0	0
Кашель	100	100	82,6±8,1	30,4±9,8	8,7±6,0
Мокротиння	73,9±9,4	60,9±10,4	39,1±10,4	13,0±7,2	4,3±4,3
Крепітація	96,6±3,4	86,2±6,5	41,4±19,3	6,9±4,8	0