

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ В СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

**Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. А. Журило, И. В. Зволь,
С. М. Москаленко, С. Г. Ищук, Л. А. Савельева, Р. М. Загребельный**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Резюме. Цефодокс (цефподоксима проксетил) — антибактериальный препарат, цефалоспорин III поколения для системного применения. Оказывает бактерицидное действие в отношении многих грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов. В статье рассмотрены результаты его применения для лечения больных негоспитальной пневмонией.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, цефподоксим, ступенчатая терапия.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ В СТУПЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

**Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. А. Журило,
І. В. Зволь, С. М. Москаленко, С. Г. Ищук,
Л. А. Савельєва, Р. М. Загребельний**

Резюме. Цефодокс (цефподоксима проксетил) — антибактериальный препарат, цефалоспорин III поколения для системного застосування. Справляє бактерицидну дію по відношенню до багатьох грампозитивних, грамнегативних, аеробних та анаеробних мікроорганізмів. У статті розглянуті результати його застосування для лікування хворих на негоспітальну пневмонію.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, цефподоксим, ступенева терапія

CEPHALOSPORIN USE EXPERIENCE IN THE STEP-DOWN THERAPY OF SUBJECTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

**Y. Feshchenko, L. Iashyna, O. Zhurylo,
I. Zvol, S. Moskalenko, S. Ishchuk,
L. Savelieva, R. Zagrebelskiy**

Summary. Cefodox (cefprozime proxetil) — antibiotic drug, third-generation for systemic use. Have bactericidal action against many gram-positive, gram-negative, aerobic and anaerobic microorganisms. The article considers the results of its application for treatment community-acquired pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia, cefprozime, step-down therapy

Адрес для переписки:

*Фещенко Юрий Иванович
академик НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор
Киев, ул. Амосова, 10
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*

Несмотря на безукоризненные успехи в профилактике и лечении респираторной патологии она и на сегодняшний день остается одной из самых важных проблем пульмонологии. Такая ситуация объясняется увеличением частоты острых респираторных вирусных инфекций, которые нередко осложняются серьезной бронхолегочной патологией — пневмонией [1–3].

Негоспитальная пневмония (НП) — острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной природы с вовлечением в патологический процесс респираторных отделов легких и обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Она бывает у пациентов, которые не госпитализированы или не находились на стационарном лечении более 14 дней до появления симптомов заболевания [4].

НП во всех странах остаются серьезной социально-экономической проблемой, имеют высокую распространенность и являются одной из ведущих причин смертности. Так, в мире НП занимают первое место среди причин смертности от инфекционных заболеваний и шестое место —

в структуре общей смертности. В Украине ежегодно НП заболевает около 200 тыс. человек; примерно каждые 45 мин от НП погибает один больной. Многочисленные исследования показали, что не менее 75 % пациентов с НП должны лечиться в домашних условиях [4–6].

Решение о госпитализации пациента является ответственным для врача, так как может существенно повлиять на течение НП и исход заболевания. Существует целый ряд модифицирующих факторов: возраст, наличие сопутствующей патологии жизненно важных органов, лабораторные и физикальные показатели, которые указывают на повышенный риск смерти или осложненного течения НП [1, 6]. В случае выявления этих факторов госпитализация является необходимой. В остальных случаях лечение НП проводят амбулаторно.

Этиология НП непосредственно связана с микрофлорой верхних отделов дыхательных путей (полости рта, носа, рото- и носоглотки). Из множества видов микроорганизмов, колонизирующих эти отделы, лишь некоторые способны при проникновении в нижние дыхательные пути вы-

зывать инфекционно-воспалительную реакцию при нарушении защитных механизмов.

Основным возбудителем НП (30 – 50 % случаев) является *Streptococcus pneumoniae*. Именно на пневмококковые пневмонии приходятся наивысшие показатели летальности [7]. В 8 – 25 % случаев возбудителем НП является *Haemophilus influenzae*, а при 3 – 10 % случаев НП этиологическим фактором выступают «атипичные» возбудители — *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Существует мнение, что пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* склонны к спонтанному разрешению [7], поэтому эмпирическая антибактериальная терапия НП должна быть направлена на эрадикацию, прежде всего, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Значительно реже (не больше 3 – 5 %) у пациентов с НП высеваются грамотрицательные бактерии из рода *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и другие. Очень редко возбудителями НП могут быть *Pseudomonas aeruginosa*. В 10 – 40 % случаев при бактериологическом исследовании у больных с НП могут высеиваться ассоциации разных возбудителей: двух или нескольких бактерий, бактерий и вирусов [7 – 9].

Основные подходы лечебной тактики при НП в нашей стране регламентируются известным приказом МЗ Украины N 128 от 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», который предусматривает разделение лиц с НП на 4 группы и установление в соответствии с этим особенностей выбора и характера назначения лекарственных препаратов.

В лечении больных НП, относящихся к III группе (лица с нетяжелым течением НП, госпитализированные в терапевтические отделения), в качестве одного из лечебных подходов этот приказ представляет цефалоспорины II – III поколений (вводимые предпочтительно парентерально), возможно в сочетании с макролидами для приема внутрь [10 – 11].

Одним из заданий оптимизации антибиотикотерапии является сокращение ее длительности. Возникает необходимость поиска новых, более эффективных лекарственных веществ для лечения больных с учетом изменившегося за последние годы характера микробной флоры, ее устойчивости к большинству антибактериальных средств. В этой связи существенный интерес представляет назначение цефалоспоринов III поколения. Они обладают более высокой активностью по отношению к грамотрицательным бактериям (семейство *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), чем цефалоспорины II поколения. Кроме того, некоторые препараты этой группы активны по отношению к синегнойной палочке [12, 14, 15].

Перспективным препаратом для лечения НП является Цефодокс (цефподоксима проксетил),

представленный в Украине фармацевтической компанией «Мегаком», успешно работающей на украинском рынке с 1996 г.

Цефодокс относится к полусинтетическим цефалоспориновым антибиотикам III поколения для перорального применения. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие в 1 таблетке цефподоксима проксетил 100 мг (200 мг), в одной упаковке 10 таблеток.

Цефподоксима проксетил — неактивное соединение (пролекарство), которое всасывается из желудочно-кишечного тракта и превращается в свой активный метаболит — цефподоксим, минимизируя риск развития дисбиоза кишечника. После приема от 100 до 400 мг препарата через 1,9 – 3,1 час достигается терапевтическая концентрация 1,0 – 4,5 мг/л. Период полувыведения колеблется от 2,09 до 2,84 час. Абсолютная биодоступность достигает 50 %. Цефподоксим практически не метаболизируется и не экскретируется с калом, а выделяется преимущественно с мочой.

Концентрация цефподоксима проксетила через 3 – 6 час после приема препарата в легочной ткани достигает 70 – 80 % от концентрации в плазме крови, в слизистой бронхов — 50 %, в альвеолярных клетках — 10 %. Концентрация цефподоксима в легочной ткани через 6 – 8 час после приема препарата превышает МПК₉₀ для таких респираторных возбудителей, как *M. catarrhalis* — в 2 раза, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* — в 20 раз, *S. pyogenes* — примерно в 70 раз.

Препарат оказывает бактерицидное действие, обусловленное угнетением синтеза клеточной мембраны микроорганизмов, на широкий круг грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе и на основные возбудители инфекций дыхательных путей (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* (группы C, F, G), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаэробы и др.), что дает возможность использовать его для лечения пневмоний.

Цефодокс существенно расширяет возможности клинической пульмонологической практики: появление пероральных цефалоспоринов третьей генерации позволяет в полной мере реализовать метод ступенчатой (деэскалационной) антибактериальной терапии (в англоязычной литературе: sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy). Основная ее идея заключается в сокращении длительности парентерального введения антибиотика, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности лечения.

Таким образом, ступенчатая терапия — это двухэтапное применение антиинфекционных препаратов близкой химической структуры с переходом от парентерального на пероральный путь введения с учетом клинического состояния пациента. Первые работы по ступенчатой терапии появились в медицинской литературе в 70-е годы: Tetzlaff T., McCracken G., Nelson J. (1978), Prober C., Yaeger A. (1979), и на сегодняшний день проведен целый ряд контролируемых клинических испытаний, убедительно подтвердивших ее клиническую эффективность.

Ступенчатая терапия обеспечивает клинические и экономические преимущества как пациенту, так и лечебному учреждению. Они связаны, прежде всего, с уменьшением количества инъекций, что делает лечение более комфортным и уменьшает риск возникновения постинъекционных осложнений — флебитов, постинъекционных абсцессов, катетер-ассоциированных инфекций [13].

Следует помнить о фармакоэкономических показателях лечения — снижении затрат в связи с меньшей стоимостью пероральных антибиотиков, с устранением дополнительных затрат на введение парентеральных препаратов: специальных медицинских принадлежностей (шприцы, иглы, системы для введения инфузионных растворов, перчатки, дезинфектанты и др.); стерилизация; рабочее время среднего медперсонала; терапевтический лекарственный мониторинг; утилизация шприцов, игл и других расходных материалов.

Важна ранняя выписка пациента из стационара, так как пероральные антибиотики можно принимать в домашних условиях, что также снижает риск возникновения нозокомиальной инфекции, а также расходы, связанные с ее лечением.

Выделяют клинические, микробиологические и фармакологические критерии перевода пациента на второй (пероральный) этап ступенчатой терапии по Nathwani D. (1997). Основными являются клинические критерии: температура тела < 38 °С в течение 24 — 48 час, тенденция к нормализации клинического анализа крови, С-реактивного белка, улучшение/стабилизация клинической картины, возможность перорального приема пищи и жидкости, отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ, низкая вероятность лекарственных взаимодействий.

Эффективность и хорошая переносимость цефалоспоринов в ступенчатой терапии НП была подтверждена в исследовании, которое проводилось в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной Академии медицинских наук Украины» (табл. 1). Исследование проводилось за счет государственного бюджета, в соответствии с утвержденным протоколом и соблюдением этических правил.

Цель данного исследования — изучить эффективность и безопасность ступенчатой терапии Цефтриаксоном с внутривенным введением по 1,0 г 2 раза в сутки на протяжении 3-х дней с после-

дующим переключением на пероральный прием Цефодокса (цефподоксим) в таблетках по 200 мг 2 раза в сутки на протяжении 4 — 7 дней (по показаниям) больных негоспитальной пневмонией.

Первичной конечной точкой в данном исследовании была частота клинического излечения; вторичной — частота бактериологического излечения и устранения патогенного микроорганизма.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) мужчины или женщины старше 18 лет на момент включения в исследование;

2) диагноз негоспитальной пневмонии II — III групп пациентов, тяжесть состояния по шкале PORT II — III, начало заболевания до 72 час до включения в исследование, необходимость внутривенного введения антибиотика;

3) наличие лихорадки — аксиллярная температура тела > 38,1 °С (на протяжении 24 час до включения в исследование);

4) наличие клинических симптомов (по меньшей мере, двух):

- кашель;
- продукция гнойной или слизисто-гнойной мокроты;
- физикальные признаки пневмонии: аускультативные (хрипы) или притупление перкуторного звука;
- одышка, тахипноэ;
- нейтрофилез > 10×10⁹ /л

или

- лейкопения ≤ 4,5×10⁹ /л;
- гипоксемия (PaO₂ < 60 мм рт. ст.) или SaO₂ < 90 % при дыхании атмосферным воздухом;

5) рентгенологическое подтверждение пневмонии (не ранее 48 час до начала исследования) или появление новых инфильтратов;

6) пациент не получал никакой антибактериальной терапии на протяжении более 24 часов до начала исследования или получал (но не фторхинолоны) на протяжении менее 72 час и она была неэффективна;

7) ознакомление пациента с информированным согласием на участие в исследовании и получение от пациента добровольного письменного согласия.

Критерии исключения из исследования:

1) аллергия на исследуемый препарат или его компоненты;

2) беременные или кормящие грудью женщины;

3) пневмония у пациентов I группы, нуждающихся в пероральной антибиотикотерапии, пневмония у пациентов IV группы с тяжелым течением, которые требуют лечения в палате интенсивной терапии;

4) признаки острого туберкулеза или другой микобактериальной инфекции, эмболии легочной артерии, опухоли (первичные или метастатические) легких с острыми инфильтратами, подтвержденные рентгенографией органов грудной клетки при первом посещении;

5) наличие тяжелой дыхательной недостаточности (потребность в оксигенотерапии);

6) наличие состояний, которые могут потребовать одновременного системного введения другого антибиотика (при наличии устойчивых к цефалоспорином, в частности, к цефподоксиму, бактерий: энтерококки, метициллин-устойчивые стафилококки (*S. aureus* и *S. epidermidis*), *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas spp.*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*).

7) нарушения иммунитета или прием иммуносупрессивных средств (за исключением пероральных или ингаляционных кортикостероидов);

8) наличие подтвержденных тяжелых нарушений функций почек или печени, гломерулонефрит в анамнезе, повышение уровня креатинина в сыворотке крови (более двукратного по отношению к верхней границе нормы, установленной лабораторией), более чем трехкратное повышение уровня АСТ и АЛТ по отношению к верхней границе нормы, установленной лабораторией, более чем двукратное повышение уровня щелочной фосфатазы и общего билирубина по отношению к верхней границе нормы, установленной лабораторией;

9) пациент злоупотребляет или злоупотреблял алкоголем, фармакологическими веществами или незаконно употреблял лекарственные средства.

В таблице 2 представлена общая характеристика пациентов на момент первичного обследования.

Из таблицы видно, что в исследовании принимали участие лица обоего пола разных возрастных групп. У 10 больных имела место патология сердечнососудистой системы, у 8 — бронхообструк-

тивные заболевания. Кроме того, среди сопутствующих заболеваний у пациентов отмечались: ревматоидный артрит, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический холецистит, аденома молочной железы, состояние после холецистэктомии (по одному больному) и язвенная болезнь ДПК, фибромиома матки — по двое больных. Соответственно, пациенты получали препараты сопутствующей терапии (аспекард, небилет, верошпирон, каптопресс, серетид, энап, оmez, сальбутамол, спирава, беродуал). Таким образом, изучаемая группа больных в целом не отличалась от пациентов с пневмониями, которые повседневно обращаются за помощью в украинские лечебные учреждения.

По рентгенологическим данным практически у половины больных имела место правосторонняя нижнедолевая пневмония, у 3 (10 %) больных наблюдался плевральный выпот (табл. 3).

Результаты ЭКГ были в норме у всех участников за исключением больных с сопутствующей сердечнососудистой патологией, у которых отмечались такие отклонения как перегрузка левого желудочка, умеренная гипоксия миокарда. Ни у кого из пациентов не возникало необходимости контролировать ЭКГ в динамике.

До начала терапии тяжесть течения и прогноз пневмонии была оценена по шкале бальной оценки факторов риска летального конца по результатам исследования the Pneumonia Patient Outcomes Research Team — PORT (табл. 4 и 5).

Тяжесть пневмонии в изучаемой группе больных составляла от 26 до 90 (в среднем — 64 ± 4)

Таблица 1

Таблица-график процедур исследования

Процедуры	Дни антибактериальной терапии										(7 ± 3) дня после окончания а/б терапии	
	До	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Ознакомление с информацией для пациента по данному исследованию, подписание формы информированного согласия	+											
Анамнез заболевания	+											
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+#	+#	+#	+#	+#	+#	+#	+	+#	+#	+#
Измерение t, АД, пульса, ЧД	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Клинические симптомы	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сопутствующая терапия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+			+#	+#	+#	+#	+#	+#	+#	+#	+
Лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимическое исследование крови	+		+									+
Окраска спонтанной или индуцированной мокроты по Грамму	+		+								+	+
Выделение культуры и определение чувствительности#	+		+								+	+
Назначение режима лечения, выдача лекарственного препарата	+											
Оценка и регистрация клинической реакции пациента, нежелательных проявлений	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечания:

- только при наличии клинических показаний; * - только если у пациента продолжается выделение гнойной мокроты.

Таблиця 2

Общая характеристика больных

Возраст	(55,4 ± 2,5) лет (от 27 до 78)
Пол	17 мужчин (57 %), 13 женщин (43 %)
Продолжительность заболевания до момента госпитализации	(38 ± 6) час (от 6 до 60)
Терапия данного эпизода пневмонии до начала исследования	Такою терапию никто из пациентов не получал
Сопутствующие заболевания	БА — 2 больных ХОЗЛ — 6 больных ГБ — 7 больных ИБС — 3 больных РА — 1 больной

Таблиця 3

Данные рентгенологического исследования

Симптом/локализация	Исход, n (%)	(7 ± 3) дня после окончания а/б терапии, n (%)
Инфильтративные изменения:		
Правое легкое:		
верхняя доля	5 (17)	0
средняя доля	3 (10)	0
нижняя доля	14 (47)	1 (3)
Левое легкое:		
верхняя доля	1 (3)	0
нижняя доля	6 (20)	0
Плевральный выпот:		
справа	1 (3)	0
слева	1 (3)	0
билатерально	1 (3)	0

балла) по шкале PORT (рис. 1), что соответствовало II – III классу риска.

Жизненные показатели контролировались ежедневно (рис.2)

На диаграмме видно, что со второго дня средние по группе показатели жизненных признаков изменились в сторону их нормализации, уже на 2 день статистически значимо снизилась температура тела (с 38,1 до 37,7 °С, $p < 0,01$) и частота дыхания (с 23 до 22 в мин, $p < 0,05$). Многие пациенты достигли критериев перевода на пероральный прием препарата уже после двух внутривенных инъекций цефтриаксона (12 пациентов — 40 % больных). Это позволило назначить им таблетированный цефподоксим уже на 3 день лечения. На 3 день статистически значимо улучшилось насыщение крови кислородом (с 95,9 до 96,2 %, $p < 0,05$), на 4 день лечения уменьшилась ЧСС (с 80 до 75 в мин, $p < 0,01$). АД составляло 130/78 – 126/73 мм рт. ст. При окончании лечения жизненные показатели у всех больных были в пределах нормы.

Клинические симптомы оценивались в баллах (табл. 6).

Динамику симптомов в баллах оценивали ежедневно (рис. 3). Выраженность симптомов ос-

Таблиця 4

Шкала PORT

Признак	Баллы
Возраст: муж.	возраст (годы)
жен.	возраст (годы) - 10
Нахождение в доме престарелых	+ 10
Сопутствующая патология:	
Неопластические заболевания	+ 30
Заболевания печени	+ 20
Сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Заболевания почек	+ 10
Данные физикального осмотра	
Нарушение сознания	+ 20
ЧД ≥ 30 /мин	+ 20
Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	+ 20
T < 35 °C или ≥ 40 °C	+ 15
Пульс ≥ 125 /мин	+ 10
Лабораторные и рентгенологические данные	
pH артериальной крови < 7,35	+ 30
Азот мочевины ≥ 30 мг/дл	+ 20
Натрий < 130 ммоль/л	+ 20
Глюкоза ≥ 14 ммоль/л	+ 10
Ht < 30 %	+ 10
PaO2 < 60 мм рт. ст.	+ 10
Наличие выпота в плевральной полости	+ 10

Таблиця 5

Тяжесть пневмонии по шкале PORT

Класс риска PORT
I (≤ 70 баллов) до 50 лет
II (≤ 70 баллов)
III (71 – 90 баллов)
IV (91 – 130 баллов)
V > 130 баллов

лабела уже со 2 дня лечения, когда статистически значимо уменьшились боль в грудной клетке (с 0,6 до 0,5 баллов) и озноб (с 0,7 до 0,5 баллов), $p < 0,01$. На 4 день достоверно уменьшились кашель (с 2,2 до 1,6), одышка (с 1,5 до 0,8) и хрипы в грудной клетке (с 1,8 до 1) баллов, $p < 0,01$. С 9 дня симптомы у пациентов не отмечались.

Несомненная положительная динамика клинических симптомов позволила сократить сроки перорального приема препарата, который составил 4 – 5 дней при запланированном дизайном исследования периоде лечения до 7 дней.

Микроскопическое исследование мокроты

Микроскопическое исследование является важным моментом диагностики. При просмотре мазков из мокроты оценивают общую картину

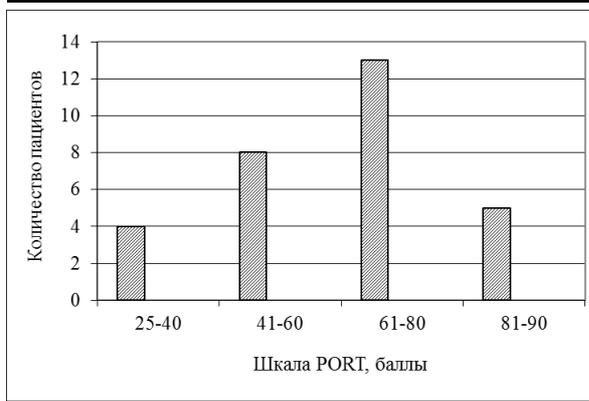


Рисунок 1. Тяжесть пневмонии у изучаемых больных (n = 30).
 микрофлоры: наличие скоплений грамположительных кокков (*Staphylococcus*, *Micrococcus*); цепочек грамположительных кокков (*Streptococcus*); мелких ланцетовидных, окруженных зоной неокрасившейся капсулы (*S. pneumoniae*); грамотрицательных кокков (*Neisseria*); грамотрицательных палочек с закругленными концами, окруженных капсулой в виде светлого ореола (*Klebsiella* и др.); грамотрицательных палочек (*E. coli*, *P. aeruginosa* и др.); мелких грамотрицательных палочек в виде скоплений (*Haemophilus*); мицелия и бластоспор гриба. При исследовании мокроты обращают внимание на наличие гранулоцитов, которые всегда можно обнаружить при воспалительных процессах в нижних отделах дыхательного тракта. Их отсутствие и большое количество эпителиальных клеток в мокроте свидетельствует о том, что материал взят неправильно (с примесью слюны) и требуется его повторное взятие. При острой инфек-

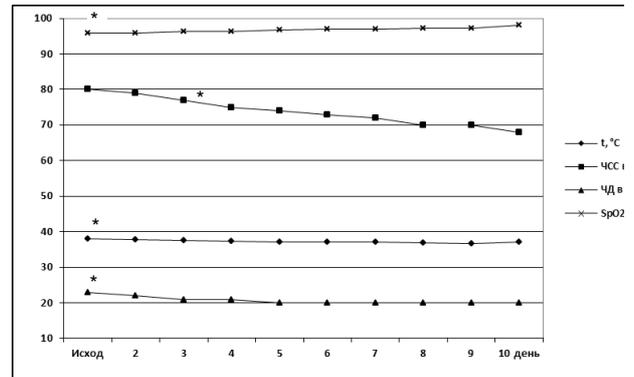


Рисунок 2. Динамика жизненных показателей (* — статистически значимое изменение показателя)

ции в мокроте, как правило, обнаруживают не более 1 – 2 типов бактерий, локализованных вблизи гранулоцитов. Микроорганизмы, попавшие из ротовой полости, чаще располагаются около эпителиальных клеток, и ими следует пренебречь [20].

Мокроту пациентов получали до назначения антибактериальной терапии, проводили оценку качества образца мокроты (по соотношению полиморфноядерных лейкоцитов и клеток плоского эпителия в окрашенном по Грамму мазке мокроты). Только образцы мокроты хорошего качества подвергались дальнейшему исследованию, которое включало оценку преобладающего морфотипа бактерий в мазке и культуральное исследование (посев) мокроты. Критерием пригодности образцов мокроты для проведения бактериологического исследования считали наличие более 25 нейтрофилов и менее 10 клеток плоскоклеточного эпителия в поле зрения микроскопа при 100-кратном увеличении. В мазке мокроты, окрашенной по Грамму, оценивали отдельно наличие грамположительных кокков, грамположительных и грамотрицательных палочек, грибов. Степень обсемененности мокроты микроорганизмами оценивали по их количеству в поле зрения микроскопа.

Если в одном поле зрения обнаруживается около 10 микроорганизмов, то это означает, что их количество составляет не менее 10^5 и приближается к диагностическому титру.

До начала лечения мокроту выделяли 29 больных (13 человек — слизистого характера, 16 — слизисто-гнойного). На 5 день терапии характер мокроты носил слизистый характер без гнойного компонента у 20 пациентов, 10 пациентов мокроту уже не выделяли. На 6 день статистически достоверно снизилось количество мокроты (с 1,1 до 0,3 балла), $p < 0,01$, а на 10 день только 11 больных откашливали преимущественно слизистую мокроту.

Выявление в мазке мокроты в качестве преобладающего морфотипа бактерий грамположительных диплококков указывало на внебольничную пневмонию пневмококковой этиологии.

Грамположительные диплококки составляли преобладающий морфотип бактерий в 5 мазках мокроты пациентов, а *S. pneumoniae* был выделен у 10.

Результаты микроскопического исследования мокроты представлены в таблице 7.

Таблица 6

Оценка клинических симптомов

Клинические признаки или симптомы	Оценка в баллах
Кашель	Отсутствует (0), легкий (1), умеренный (2), сильный (3)
Объем выделяемой мокроты (за последние 24 часа)	Отсутствует (0), < 30 мл (1), 30 – 60 мл (2), 60 – 90 мл (3), > 90 мл (4)
Вид мокроты	Отсутствует (0): пациент не выделяет мокроту Слизистая (1): светлое слизистое вещество, похожее на яичный белок, которое может содержать отдельные следы гноя Слизисто-гнойная (2): слизистое вещество с большим количеством зеленых или желтых непрозрачных включений гноя (< 1/2 гноя) Гнойная (3): почти сплошное желтое или густое зеленое непрозрачное вещество с видом гноя (более 1/2 гноя)
Одышка	Отсутствует (0), легкая (1), умеренная (2), сильная (3)
Влажные хрипы и крепитация	Отсутствуют (0), легкие (1), умеренные (2), выраженные (3)
Боль в грудной клетке	Отсутствует (0), легкая (1), умеренная (2), сильная (3)
Озноб	Отсутствует (0), легкий (1), умеренный (2), сильный (3)

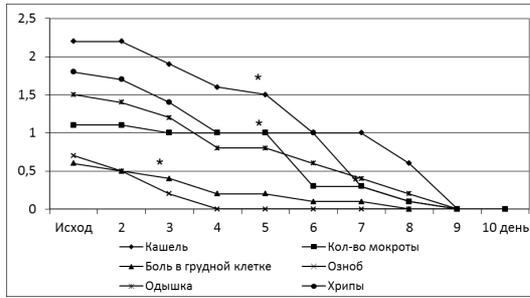


Рисунок 3. Динамика симптомов (* — статистически значимое изменение показателя).

Под воздействием терапии клеточный состав мокроты нормализовался. Микроорганизмы, обнаруженные при бактериоскопии после окончания лечения, колонизировались в полости рта, так как располагались около эпителиальных клеток.

Бактериологическое исследование мокроты

Посев образцов мокроты осуществляли с помощью метода разведений. Распределение исследуемого материала в чашке Петри производили по Гоулду. Для посева использовали среды культивирования: кровяной агар для выявления *Moraxella catarrhalis*, кровяной колумбийский агар для выявления *Streptococcus pneumoniae*, шоколадный агар с бацитрацином для выявления *Haemophilus influenzae*, маннитовый солевой агар использовали для выделения *Staphylococcus aureus*, а агар МакКонкей для выделения *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и других грамотрицательных палочковидных бактерий.

Чашки Петри с кровяным агаром, кровяным колумбийским агаром, шоколадным агаром с бацитрацином культивировали в термостате при температуре 37 °C в среде обогащенной 10,0 % CO₂, чашки Петри с агаром МакКонкей и маннитовым солевым агаром культивировали в аэробных условиях в термостате при температуре 37 °C. Анализ производили через 24 час культивирования, а затем повторно через 48 и 72 час. *S. pneumoniae* и *H. influenzae* учитывались как патогены при любой концентрации. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis* и другие учитывались как патогены только при концентрации > 10³ КОЕ/мл и если являлись преобладающими в образце мокроты.

Для идентификации *H. influenzae* использовали диски, пропитанные X фактором (гемин), V фактором (НАД) и XV. Диски помещали на агар, на который предварительно была посеяна испытуемая культура. *H. influenzae* растет только в присутствии XV, а *H. parainfluenzae* в присутствии X фактора и XV факторов. Чашки Петри культивировали в течение 24 час при температуре 37 °C в атмосфере, содержащей 10,0 % CO₂.

Идентификация *S. pneumoniae* производилась по степени чувствительности к оптохину. При зоне задержки роста испытуемой культуры вокруг диска с 5,0 мкг оптохина на кровяном агаре более 14,0 мм после 24 час инкубации в термостате при

Таблица 7
Микроскопическое исследование мокроты

	Исход	Через 7 – 11 дней от начала терапии
Сквамозные эпителиальные клетки:		
не видны	0	0
1 – 9	24	7
> 10	6	23
Палочкоядерные клетки		
не видны	0	7
1 – 10	0	20
11 – 25	3	2
> 25	27	1
Грампозитивные микроорганизмы		
<i>Staphylococcus species</i>	11	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	4
Другие стрептококки	13	7
Кокки неидентифицированные	1	1
Палочки	1	0
Другие	0	0
Грамотрицательные микроорганизмы		
<i>Haemophilus</i>	3	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	5	0
<i>Pseudomonas</i>	0	0
Палочки неидентифицированные	3	0
Кокки	0	0
Другие	3	0

37 °C в атмосфере, содержащей CO₂, штамм относился к *S. pneumoniae*.

Идентификация других видов бактерий осуществлялась с помощью системы API (Merieux, Lyon, France) в автоматическом анализаторе микроорганизмов VITEK 2-compact.

Чувствительность выделенных микроорганизмов к цефподоксиму изучали диско-диффузионным методом по Keurby-Bauer.

Использовали диски, содержащие 30 мкг цефподоксима, производства фирмы HIMEDIA. Предварительно готовили суспензии микроорганизмов в концентрации 0,5 McFarland и наносили газонем в чашки Петри с Мюллер-Хинтон агаром с 5,0 % крови для определения чувствительности *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, с НТМ агаром для *H. influenzae*, с Мюллер-Хинтон агаром для всех остальных микроорганизмов. Затем на поверхность агара помещали диск с 30 мкг цефподоксима. Интерпретацию размеров зон задержки роста проводили в соответствии с Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, CLSI (прежнее название NCCLS).

Этиологическая структура образцов мокроты, исследованной до начала терапии, представлена в таблице 8.

Преобладающую роль в возникновении пневмонии играл *S. pneumoniae*. Пневмококковая этиология пневмоний установлена бактериологически у 36,6 % всех обследованных больных. *H. influenzae* определялась у 7 из 30 обследованных больных (23,3 %). Этиологическая роль рода *Klebsiella spp.* установлена у 5 больных (16,6 %). Суммарная частота выделения других бактерий (*Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *S. pyogenes*, *A. baumannii*) была весьма небольшой. Роль вирусов (гриппа А и В, парагриппа, аденовирусов и риновирусов) не устанавливалась.

Доля микст-инфекций среди всех обследованных больных пневмониями составила 46,6 %. При большинстве микст-инфекций выделяли *S. pneumoniae*. Он обнаруживался в 6 (42,9 %) из 14 случаев, обусловленных двумя возбудителями. Наиболее часто выявлялись ассоциации пневмококков и гемофильной палочки, а также пневмококков и гемофильной палочки с золотистым стафилококком. Основные ассоциации возбудителей внебольничных пневмоний представлены в таблице 9.

У одного пациента был высеян Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивый к цефподоксиму. Этот результат показывал, что пациент нуждается в другой терапии, и послужил основанием для смены антибактериального препарата при получении результата посева. По этой же причине результаты лечения пациента не учитывались при оценке эффективности Цефодокса.

Повторное микробиологическое исследование было проведено несмотря на то, что мокрота не была пригодна для исследования у большинства пациентов (то есть не соблюдался критерий наличия более 25 нейтрофилов и менее 10 клеток плоскоклеточного эпителия в образцах). В результате проведенного лечения повторное исследование мокроты на 7 – 10 день после отмены Цефодокса показало, что у 11 обследованных больных (остальные пациенты мокроту не откашливали) обнаруживалась нормальная микрофлора полости рта.

Таким образом, данные микробиологических исследований показали, что спектр ведущих микробных возбудителей внебольничной пневмонии является широким. Установлено, что *S. pneumoniae* остается ведущим бактериальным возбудителем внебольничной пневмонии.

К Цефодоксу (цефподоксиму) выделенные штаммы микроорганизмов были чувствительны, что подтверждалось бактериологическим излечением. Исключение составили лишь *S. aureus* штаммы MRSA, которые были к данному препарату устойчивы *in vitro*.

В таблице 10 представлены результаты лабораторных исследований, из которых следует, что основные гематологические и биохимические показатели не отклонялись от границ нормы в течение исследования. Клинически значимо нарушенные параметры — лейкоциты и СОЭ — нормализовались к концу лечения.

Таблица 8
Этиологическая структура внебольничной пневмонии

Возбудитель	Частота обнаружения	
	Абс. число	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11	26,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2,4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	14,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	7	16,6
Возбудители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> :		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	9,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,4
<i>Escherichia coli</i>	1	2,4
Другие возбудители:		
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	21,3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2,4
Всего идентифицировано штаммов:	42	100

Таблица 9
Основные ассоциации возбудителей внебольничных пневмоний

Ассоциация возбудителей	Частота обнаружения	
	Абс. число	%
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	3	25,0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	3	25,0
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	2	16,8
<i>H. influenzae</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	8,3
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1	8,3
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	8,3
<i>S. pyogenes</i> + <i>S. aureus</i>	1	8,3

Что касается безопасности и переносимости терапии, то нежелательных проявлений за период исследования не наблюдалось.

Исследование завершено по плану у 29 пациентов. В конце исследования была оценена частота клинического излечения как главный конечный параметр эффективности терапии. Клиническое излечение — это случай, при котором признаки пневмонии разрешились, не требуется дополнительная антибиотикотерапия, а при контрольном рентгенологическом обследовании определяется положительная динамика. Отсутствие клинического эффекта (неудача) — это сохранение или ухудшение признаков и симптомов пневмонии, их большая интенсивность, чем до начала исследования, необходимость дальнейшей антимикробной терапии и смены антибиотика.

Частота бактериологического излечения как вторичный конечный параметр эффективности терапии оценивалась по критериям, принятым в международной практике. Микробиологическая эрадикация — это отсутствие патогена в образцах мокроты. Кроме того, эрадикация предполагалась, если образец мокроты не был доступен для бакте-

Таблиця 10
Результаты лабораторных исследований

Показатель	Исход	(7 ± 3) дня после окончания а/б терапии
Эритроциты, ×10 ¹² в л	4,7 ± 0,1	4,9 ± 0,1
Лейкоциты, ×10 ⁹ в л	11,2 ± 0,6	7,9 ± 0,8*
Гемоглобин, г/л	136 ± 3	141 ± 4
Гематокрит, %	41,2 ± 1,7	41,8 ± 2,3
СОЭ, мм/час	17,7 ± 2,8	7,3 ± 1,2*
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 0,3	5,1 ± 0,2
Общий белок, г/л	74,3 ± 0,8	73,2 ± 1,3
Общий билирубин, мкмоль/л	13,2 ± 0,6	13,0 ± 0,6
АлАТ, МЕ/л	34,6 ± 8,8	35,4 ± 6,8

Примечание. * — статически значимые различия по сравнению с исходом, $p < 0,01$.

риологического исследования (мокрота не выделялась), но состояние пациента было соответствовало клиническому выздоровлению [17, 18].

Наше исследование завершили 29 из 30 пациентов, и у них мы наблюдали полную клиническую и бактериологическую эффективность. У 1 выбывшего пациента имела место колонизация *S. aureus* (MRSA) на фоне сопутствующей патологии — ревматоидного артрита с полисистемным поражением. Этому пациенту была произведена смена антибактериального препарата. Других изменений проводимой терапии в процессе периода исследования у пациентов не было.

По дизайну исследования оценка переносимости лечения проводилась по градации:

- Очень хорошая,
- Хорошая,
- Плохая,
- Очень плохая.

В данном исследовании она оценена как очень хорошая у 17 пациентов и хорошая — у 13. Плохой переносимости не отметил ни один из пациентов.

Несомненная положительная динамика клинических симптомов позволила сократить сроки перорального приема препарата, который составил 4 — 5 дней при запланированном дизайном исследования периоде лечения до 7 дней. За счет этого применение Цефодокса позволяет сократить сроки стационарного лечения. Как результат, при средней продолжительности госпитализации больного с пневмонией в Украине 13,8 дней [19], наши пациенты выписывались из стационара в 1,5 раза быстрее — в среднем через 9,4 дня.

Цефодокс — первый в Украине препарат полусинтетического цефалоспоринового антибиотика III поколения для перорального применения — цефподоксима проксетила — имеет ряд преимуществ:

- Высокая клиническая эффективность терапии НП, что позволяет применять его как самостоятельно, так и в схемах ступенчатой терапии больных НП.

- Выраженное бактерицидное действие на широкий круг Грам(+) и Грам(-) возбудителей, в том числе и на штаммы, вырабатывающие β-лактамазы широкого спектра делает Цефодокс оптимальным препаратом для стартовой эмпирической терапии НП.
- Высокая скорость наступления клинического ответа: Цефодокс быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Уже через 2 — 3 час после перорального приема Цефодокса достигается максимальная концентрация в сыворотке крови.
- Удобство применения: длительный период полувыведения позволяет принимать Цефодокс всего 2 раза в сутки.
- Выраженный антибактериальный эффект: Цефодокс быстро проникает в ткани, образуя в них концентрации, которые превышают МПК₉₀ для большинства микроорганизмов — возбудителей инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Минимальный риск дисбиоза кишечника: Цефодокс поступает в кишечник в неактивной форме (пролекарство) и только при всасывании, в тонком кишечнике, под действием гидролаз, переходит в активную форму — цефподоксим.
- Может применяться при заболеваниях печени: Цефодокс практически полностью выводится с мочой, не претерпевает печеночной трансформации.
- Не вступает во взаимодействие с препаратами сопутствующей терапии, в метаболизме которых участвует цитохром P450-зависимая монооксигеназа печени.
- Фармакоэкономический эффект: применение Цефодокса позволяет снизить длительность стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambrosino, N. Pulmonary rehabilitation: recent developments [Text] / N. Ambrosino, S. Agati, M. Digiorgio // *Breathe*. — 2007. — Vol. 4, ? 1. — P. 57–60.
2. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico [Text] / R. Perez-Padilla [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 680–689.
3. Zimmer, S. M. Historical Perspective — Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses [Text] / S. M. Zimmer, D. S. Burke // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 279–285.
4. Фещенко, Ю. И. Трудно переоценить важность пульмонологических проблем для современного общества [Текст] / Ю. И. Фещенко // *Здоров'я України*. — 2008 р. — № 3/1 — С. 5.
5. Фещенко, Ю. И. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю на Україні за 2001–2002 рр. [Текст] / Ю. И. Фещенко // — Київ. — 2007. — 46 с.
6. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых [Текст] / А. И. Синопальников // *Consilium Medicum Ukraina*. — 2008. — Т. 2, № 1. — С.21–30.
7. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patient with community acquired respiratory tract infections [Text] / P. G. Ambrase [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — V. 45. — P. 2793–2797.

8. Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections. [Text] / A. Fine [et al.] // 1st ed. Berlin: PCI – 1999.
9. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1730–1754.
10. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» [Текст] / Наказ МОЗ України від 19.03.2007 №128 // – Київ. – 2007.
11. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых [Текст] / А. И. Синопальников // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 21–30.
12. Нетяженко, В. З. Особливості застосування антибіотиків у сучасних умовах та засади раціональної антибіотикотерапії [Текст] / В. З. Нетяженко, О. М. Пленова, Т. Й. Мальчевська // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5(5). – С. 38–45.
13. Волосовец, А. П. Ступенчатая терапия: какие возможности имеются сегодня? [Текст] / А. П. Волосовец // Здоров'я України. – 2007. – № 2/1.
14. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* [Text] / A. Fenoll [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2007, Oct 18, [Epub ahead of print].
15. Sader, H. S. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate [Text] / H. S. Sader, M. R. Jacobs, T. R. Fritsche // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 57, – 3 (Suppl). – P. 5S–12S.
16. Приказ Минздрава СССР от 22.04.85 N 535 об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-диагностических учреждений [Электронный ресурс] / Режим доступа: .<http://russia.bestpravo.ru/fed1991/data03/tex14204.htm>.
17. Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia [Text] / M. F. Thomas [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51(12). – P. 1395–1405.
18. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization [Text] / S. C. Nicholson [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2012. – Vol. 39(3). – P. 240–246.
19. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008 – 2009 рр. [Текст] / М. І. Линник [та ін.] // Збірник під ред. проф. Ю. І. Фещенко. – Київ, 2010 р. – 47 с.