

Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

Негоспітальна пневмонія (НП) і в XXI столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, досить високими показниками інвалідизації та смертності, а також значними економічними втратами внаслідок цього захворювання.

Згідно з результатами зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність дорослих (18 років та старше) на негоспітальну пневмонію коливається в широкому діапазоні: від 1–11,6 випадку на 1000 осіб молодого та середнього віку і до 25–44 — на 1000 осіб старших вікових груп (65 років та старше). В США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, з яких біля 1,7 млн госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно вмирають більше 60 тис. осіб. Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП в 5 країнах Європи (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищує 3 млн осіб. При НП найнижчу летальність (1–3 %) реєструють в осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. В осіб старших вікових груп за наявності супутніх захворювань (хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки, серцево-судинне захворювання та ін.), а також у випадку важкого перебігу НП, цей показник досягає 15–30 %.

В Україні в 2004 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію склала 4,0 на 1000 населення, а смертність — 12,8 на 100 тис. населення, тобто померло біля 3,2 % з тих, хто захворів на пневмонію. Однак ці показники не в повній мірі відображають рівень справжньої захворюваності і смертності. Крім того, в Україні досі відсутні статистичні показники по окремим видам пневмонії, що не дає можливості проводити відповідний аналіз і порівнювати наші дані з міжнародними.

Сьогодні в розвинутих країнах світу лише 20–30 % хворих на НП потребують лікування в умовах стаціонару (з них від 5 до 10 % в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ)), решта хворих можуть і повинні лікуватись амбулаторно, що зменшує ризик виникнення госпітальної інфекції і витрати на лікування. В зв'язку з цим, принциповими є три питання: кого?, чим?, як довго слід лікувати в амбулаторних умовах.

Для відповіді на перше запитання запропоновані різні прогностичні шкали, з яких найбільш простою і зручною є шкала Британського торакального товариства. Згідно з нею виділені 3 групи несприятливих прогностичних факторів ризику летального кінця у хворих на НП:

1. Основні

- порушення свідомості;
- частота дихання 30 за 1 хв та більше;
- артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск 60 мм рт. ст. та нижче);
- азот сечовини вище 7 ммоль/л.

2. Додаткові

- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт (за даними рентгенологічного обстеження);

- гіпоксемія (SaO_2 менше 90 % або PaO_2 нижче 60 мм рт. ст.).

3. Фактори, які були у хворого до початку захворювання на НП

- вік 50 років та старше;
- наявність супутнього захворювання (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхоектатична хвороба, злоякісна пухлина, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, застійна серцева недостатність, хронічне захворювання печінки, цереброваскулярне захворювання, алкоголізм, наркоманія).

Ключовим для визначення тяжкості перебігу НП у хворих є оцінка основних несприятливих прогностичних факторів.

У пацієнтів з відсутністю будь-яких несприятливих прогностичних факторів із трьох наведених груп існує низький ризик летального кінця (0,1–0,4 %). У таких хворих немає медичних показань для госпіталізації і вони підлягають амбулаторному лікуванню. Однак хворі можуть бути госпіталізовані за умови урахування соціальних обставин — неможливість адекватного догляду за хворими та виконання всіх призначень лікаря в домашніх умовах.

Пацієнтів з наявністю одного з основних несприятливих прогностичних факторів слід госпіталізувати. Для пацієнтів, які мають прогностичні фактори інших груп (додаткові фактори та/або ті, що були у хворого до початку захворювання), при вирішенні питання про місце (амбулаторно або в умовах стаціонару) та об'єм лікування (як хворих з нетяжким або тяжким перебігом НП) слід виходити з позицій конкретної клінічної ситуації.

Наявність у пацієнтів двох або більше основних несприятливих прогностичних факторів свідчить про тяжкий перебіг захворювання та високий ризик летального кінця (23 % — при 2 факторах, 33 % — при 3), тому їх необхідно терміново госпіталізувати у ВРІТ.

Наведені прогностичні критерії є корисними та достатньо інформативними при виборі місця лікування хворих, але вони не повинні підмінити індивідуалізовану оцінку стану пацієнта.

Враховуючи відомі певні обмеження традиційних методів етіологічної діагностики НП, доцільним є поділ пацієнтів на окремі групи, у відношенні до кожної з яких можна передбачити найбільш ймовірних збудників та їх чутливість до антибактеріальних препаратів.

При розподілі на групи враховують вибране на основі оцінки несприятливих прогностичних факторів (летальний кінець або розвиток ускладнень захворювання) місце лікування хворого (в амбулаторних умовах, у відділенні загального профілю або у ВРІТ), наявність супутніх хронічних захворювань та інших модифікуючих факторів, що зумовлюють ймовірну наявність певних проблемних збудників НП у дорослих. Останнє є найбільш актуальним для хворих, які потребують лікування у ВРІТ.

На сьогодні вважають можливим відмовитись від ураження віку хворого як однієї з класифікаційних ознак, оскільки вік пацієнта за відсутності супутніх захворювань мінімально позначається на етіології НП та результатах лікування. Однак доцільно враховувати ряд модифікуючих факторів, які впливають на ризик появи окремих збудників НП у дорослих. Такими факторами, які асоціюються з великою ймовірністю участі антибіотикорезистентних штамів *S. pneumoniae* у виникненні НП, є:

- вік старше 65 років;
 - терапія β-лактамами, яку проводили протягом останніх 3 міс;
 - алкоголізм, імунодефіцитні захворювання/стани (в тому числі лікування системними глюкокортикоїдами);
 - множинні супутні захворювання внутрішніх органів.
- Появу грамнегативних ентеробактерій можуть зумовити:
- супутні серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання;
 - множинні супутні захворювання внутрішніх органів;
 - антибактеріальна терапія, яку проводили з приводу інших захворювань;

• перебування у будинку для людей похилого віку.
Етіологічна значущість *P. aeruginosa* значно зростає у разі:

- "структурних" захворювань легень (наприклад, бронхоектази, муковісцидоз);
- тривалого лікування системними глюкокортикоїдами (прийом преднізолону в дозі 10 мг/добу і вище);
- терапії антибіотиками широкого спектра дії більше 7 днів протягом останнього місяця;
- виснаження.

З урахуванням вищенаведених даних пропонується розподіляти всіх дорослих пацієнтів з НП на чотири групи.

До I групи відносять хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів. Найбільш часто збудниками НП у таких пацієнтів є *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (як правило, у курців) та респіраторні віруси. У 30–50 % пацієнтів збудника не визначають взагалі, тому проводити рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно. Певну цінність можуть мати дані епідеміологічних досліджень (групова захворюваність осіб молодого віку в організованих колективах характерна для інфекції, спричиненої *S. pneumoniae* або *M. pneumoniae*).

До II групи відносять хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, з 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. Збудниками НП у цих хворих є *S. pneumoniae* (в тому числі антибіотикорезистентні штамми), *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Слід враховувати і можливість грамнегативної інфекції: родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), особливо у людей похилого віку. Необхідно передбачити також ймовірність анаеробної інфекції за наявності НП в осіб з несанованою порожниною рота, клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання. Рутинна мікробіологічна діагностика у цих хворих також малоінформативна і практично не впливає на вибір ан-

тибіотиків. Однак близько у 20 % хворих цієї групи можливе виникнення потреби в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсації супутніх захворювань.

До III групи відносять хворих на НП з нетяжким перебігом, які потребують госпіталізації у терапевтичне відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних факторів) показаннями. У пацієнтів цієї групи розвиток НП може бути зумовлений *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атиповими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями. У 10–40 % хворих III групи нерідко виявляють "змішану" інфекцію (тобто поєднання типових бактеріальних та атипових збудників). Така різниця в частоті виявлення збудників зумовлена особливостями мікробіологічних методів діагностики, які використовують різні дослідники.

До IV групи відносять хворих на НП з тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у ВРІТ. Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *S. aureus* та *M. pneumoniae* (досить рідко). За наявності "модифікуючих" факторів збудником НП може бути *P. aeruginosa*.

Діагноз НП — безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятним є зволікання з терміновим призначенням антибіотиків через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву пацієнтам із тяжким перебігом захворювання мокротиння, оскільки затримка введення першої дози антибіотика на 4 год і більше зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих.

З практичних міркувань розрізняють емпіричну антибіотикотерапію (якщо не визначено етіологію захворювання) і антибіотикотерапію хворих на НП із встановленою етіологією. Оскільки на даний час не існує ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, в реальних умовах початкова етіотропна антибіотикотерапія практично завжди є емпіричною.

Для проведення емпіричної антибактеріальної терапії слід використовувати антибіотики, які мають:

- направлений спектр антимікробної дії — високу активність до основних ймовірних збудників НП;
- оптимальний профіль безпеки (низька частота розвитку побічних ефектів);
- можливість створювати високі концентрації в тканинах і біологічних рідинах органів дихання;
- оптимальне співвідношення вартість/ефективність;
- зручність у застосуванні, що сприяє дотриманню хворим відповідного режиму лікування (комплаєнс).

Це особливо важливо при амбулаторному лікуванні соціально активних хворих, які порушують режим прийому ліків. Комплаєнс значною мірою залежить від необхідної частоти прийому лікарського препарату протягом доби, а також від тривалості курсу лікування. В таких випадках перевагу надають лікарським засобам, які призначають 1–2 рази на добу (наприклад, препарат амоксицилін/клавуланової кислоти, що призначається 2 рази на добу) та/або короткими курсами (наприклад, азитроміцин).

Діагноз НП в амбулаторних умовах може бути встановлений за даними анамнезу, клінічної картини захворювання та результатами фізикального обстеження пацієнта. Однак доцільним є проведення рентгенологічного

Таблиця 1

Антибактеріальна терапія хворих на НП в амбулаторних

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (з нетяжким перебігом НП, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Пероральний прийом: амоксицилін або макролід	Пероральний прийом: фторхінолон III–IV покоління
II група (з нетяжким перебігом НП, з наявністю супутньої патології та/або інших модифікуючих факторів)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , родина <i>Enterobacteriaceae</i>	Пероральний прийом: амоксицилін/клавуланова кислота або цефуроксиму аксетил	Пероральний прийом: макролід або фторхінолон III–IV покоління, або цефтриаксон*

* Парентеральне введення цефтриаксону призначають за неможливості перорального прийому інших препаратів.

обстеження органів грудної клітки для уточнення тяжкості перебігу захворювання і показань для можливої госпіталізації. Рутинна мікробіологічна діагностика НП в амбулаторній практиці недостатньо інформативна і не має суттєвого впливу на вибір антибактеріального препарату.

Рішення про лікування хворого на НП в амбулаторних умовах ґрунтується на початковій оцінці його стану тяжкості з урахуванням соціальних факторів (можливість адекватного догляду дома). У пацієнта, якого відносять до групи з низьким ризиком летального кінця, за умови призначення адекватного лікування стан має покращитися протягом 48 год (див. далі критерії ефективності антибактеріальної терапії). Для хворого, у якого не відзначено покращання стану протягом 48 год, необхідно вирішити питання про доцільність госпіталізації (з урахуванням основних та додаткових несприятливих прогностичних критеріїв) або проведення рентгенографії легень. Пацієнта, якого не відносять до групи з низьким ризиком летального кінця, але лікують амбулаторно, необхідно спостерігати щоденно впродовж перших 3 днів лікування.

У хворих на НП I групи адекватний клінічний ефект можливий при пероральному прийомі антибактеріального препарату (монотерапія!) (табл. 1). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін (призначати ампіцилін всередину недоцільно через його низьку біодоступність) або макролід (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, спіраміцин). In vitro амоксицилін не перекриває весь спектр потенційних патогенів, проте за даними контрольованих клінічних досліджень не виявлено достовірних відмінностей в ефективності лікування із застосуванням антибіотиків цих груп, а також окремих представників класу макролідних антибіотиків. За неможливості прийому хворим препарату вибору, призначають альтернативний препарат — респіраторний фторхінолон III–IV покоління.

Виразений клінічний ефект у хворих II групи (табл. 1) також можливий у разі перорального прийому антибіотика. Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамотригативних мікроорганізмів (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил). Альтернативною терапією може бути застосування фторхінолону III–IV покоління. За неможливості перорального прийому препарату або низького комплайнсу призначають парентеральний антибіотик III покоління (краще цефтри-

Таблиця 2

Вибір антибактеріального препарату у випадку неефективності початкового лікування

Група хворих	Препарат, який застосовували на 1-му етапі лікування	Препарат, який слід застосовувати на 2-му етапі лікування	Можлива причина неефективності препарату
I	Амоксицилін	Макролід	Атипові збудники
I	Макролід	Амоксицилін	Макролідорезистентний <i>S. pneumoniae</i>
II	Захищений амінопеніцилін або цефалоспорин II покоління	Додати до β-лактама макролід або монотерапія фторхінолоном III–IV покоління	Атипові збудники

аксон внутрішньом'язово, який можна застосувати 1 раз на добу).

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії препаратом вибору необхідно (обов'язково!) проводити через 48 год від початку лікування (повторний огляд хворого). Доцільним є контакт із пацієнтом по телефону на другий день від початку лікування.

Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку лікування у пацієнта були відсутні ці прояви захворювання, слід орієнтуватися на його загальний стан та показники загального клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ). За наявності позитивної динаміки наведених показників продовжують призначену антибактеріальну терапію. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним, антибактеріальний засіб замінити на інший(і) (табл. 2) та повторно визначити доцільність госпіталізації.

У пацієнтів з нетяжким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена після досягнення нормалізації температури тіла протягом 3–5 днів. В таких випадках тривалість лікування складає, як правило, 7–10 днів. У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазменну або хламідійну етіологію НП, тривалість антибактеріальної терапії складає в

Таблиця 3

Клінічні ознаки та стани, які не є показанням для продовження антибактеріальної терапії або її модифікації

Клінічна ознака	Пояснення
Стійкий субфебрилітет (температура тіла в межах 37,0–37,5 °C)	За відсутності інших ознак бактеріальної інфекції може бути проявом неінфекційного запалення, постінфекційної астенії (вегетативної дисфункції), медикаментозної лихоманки
Збереження залишкових змін на рентгенограмі (інфільтрація, посилення легеневого малюнка)	Можуть зберігатися протягом 1–2 міс та більше після перенесеної пневмонії
Сухий кашель	Може зберігатися протягом 1–2 міс після перенесеної пневмонії, особливо у курців та пацієнтів із ХОЗЛ
Збереження хрипів під час аускультатії	Сухі хрипи можуть зберігатися протягом 3–4 тижнів і більше після перенесеної пневмонії і свідчать про природний перебіг захворювання (локальний ендобронхіт або пневмосклероз на місці фокуса запалення)
Збільшення ШОЕ	Неспецифічний показник, не є лише ознакою бактеріальної інфекції
Слабкість, що зберігається, пітливість	Прояви постінфекційної астенії

Таблиця 4

Найбільш типові помилки при проведенні антибактеріальної терапії НП у дорослих

Призначення	Коментар
Щодо вибору препарату	
Гентаміцин	Аміноглікозиди не активні у відношенні <i>S. pneumoniae</i>
Ампіцилін	Низька біодоступність препарату (40 %) (в амокцициліну вона досягає 75–93 %)
Ко-тримоксазол	Поширені резистентні штами <i>S. pneumoniae</i> і <i>H. influenzae</i> , часті шкірні алергічні реакції. Існують більш безпечні препарати
Антибіотики + ністатин	Відсутні докази клінічної ефективності ністатину для профілактики кандидозу у пацієнтів без імунодефіциту, необґрунтовані економічні витрати
Щодо тривалості терапії	
Часта зміна антибіотиків у процесі лікування, яку "пояснюють" небезпекою розвитку резистентності	Показання для заміни антибіотиків: а) клінічна неефективність, про яку можна судити через 48–72 год терапії; б) розвиток серйозних небажаних явищ, що вимагають відміни антибіотика; в) висока потенційна токсичність антибіотика, що обмежує тривале його застосування

середньому 10–14 днів. Якщо позитивного ефекту лікування досягнуто, в ці терміни заміна антибіотика недоцільна.

Критеріями достатності антибактеріальної терапії хворих на НП в амбулаторних умовах є:

- Температура тіла нижче 37,5 °C.
- Відсутність симптомів інтоксикації.
- Відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання нижче 20 за 1 хв).

- Відсутність гнійного мокротиння.
- Кількість лейкоцитів в крові менше $10 \cdot 10^9 / \text{л}$, нейтрофільних гранулоцитів — менше 80 %, юних форм — менше 6 %.
- Відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження.

Продовження антибактеріальної терапії або її корекція при збереженні окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання не завжди доцільне (табл. 3).

В більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, а частіше — проявом постінфекційної астенії хворого.

Рентгенологічна динаміка відбувається більш повільно, ніж клінічна, тому дані контрольного рентгенологічного дослідження легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості антибактеріальної терапії. Лише у 60 % пацієнтів у віці до 50 років із НП без супутніх захворювань зворотний розвиток рентгеноморфологічних змін в легенях відбувається впродовж перших 4 тижнів. Однак у випадку тривалої наявності клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференціальну діагностику з такими захворюваннями, як емпієма плеври, рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність тощо.

При проведенні антибіотикотерапії у хворих на НП припускаються деяких типових помилок, які стосуються щодо вибору препарату і щодо тривалості терапії (табл. 4).

Таким чином, більшість хворих на НП нетяжкого перебігу в нашій країні можуть ефективно лікуватись в амбулаторних умовах із використанням антибіотиків для перорального застосування, які ні в чому не поступаються препаратам для парентерального введення

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик

Резюме

Згідно даних численних досліджень більшість (до 70–80 %) хворих на негоспітальну пневмонію (НП) можуть бути обстежені і ефективно проліковані в амбулаторних умовах. При цьому діагноз захворювання встановлюється за результатами аналізу скарг пацієнтів, анамнезу, клінічної картини, фізикального і рентгенологічного обстеження. Рутинна мікробіологічна діагностика етіопатогенів НП в амбулаторній практиці недостатньо інформативна і не має суттєвого впливу на вибір антибактеріального препарату. У хворих на НП, які відносяться до I та II групи (наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.), адекватний клінічний ефект можливий при пероральному прийомі антибіотика (монотерапія) широкого спектру дії, активного до основних ймовірних збудників захворювання.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF OUT-PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Yu. I. Feshchenko, O. Ya. Dzyublik

Summary

According to data of numerous studies the majority (up to 70–80 %) of patients with community-acquired pneumonia may be examined and effectively treated as an out-patients. The diagnosis is established based on patient's complaints, medical history, clinical signs, physical examination and radiological findings. The routine microbiological examination does not provide sufficient information and does not influence the choice of antibacterial medication. In patients with community-acquired pneumonia groups I and II (Ministry of Health decree № 499 dated 28.10.2003) an adequate effect is reached with oral monotherapy, using antibacterial medicine, effective against most common pathogens.