

Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В СТАЦІОНАРНИХ УМОВАХ

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

В попередньому номері "Українського пульмонологічного журналу" (2006, № 1, с. 5–8) були наведені загальні положення щодо встановлення діагнозу негоспітальної пневмонії (НП), критерії оцінки тяжкості перебігу захворювання, а також особливості діагностики і антибіотикотерапії НП у хворих, які не потребують госпіталізації.

У пацієнтів з НП, яких госпіталізують у стаціонар за медичними показаннями, відзначають більш тяжкий перебіг захворювання ніж у хворих I групи (з нетяжким перебігом НП, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів) та II групи (з нетяжким перебігом НП, з наявністю супутньої патології та/або інших модифікуючих факторів), тому діагностика і антибіотикотерапія має певні відмінності.

Окрім урахування даних анамнезу, клінічної картини захворювання та результатів фізикального обстеження пацієнта для встановлення діагнозу НП, визначення тяжкості перебігу захворювання та вибору місця лікування хворого (терапевтичне відділення або ВРІТ) необхідно виконати:

- рентгенологічне обстеження органів грудної клітки;
- загальний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, електроліти, ферменти печінки);
- мікробіологічне дослідження (мікроскопія пофарбованого за Грамом мазка мокротиння, засів мокротиння для виділення збудника та визначення його чутливості до антибіотиків, дослідження гемокультури). Такий об'єм досліджень хворих у стаціонарі є обов'язковим, особливо за тяжкого перебігу НП, оскільки у випадку неефективності антибіотиків вибору (або альтернативних), вибір препаратів для наступної антибіотикотерапії повинен бути цілеспрямованим (з урахуванням етіології захворювання), що зменшує ймовірність летального кінця.

За наявності плеврального випоту необхідно виконати плевральну пункцію і провести цитологічне, біохімічне та мікробіологічне дослідження плевральної рідини. При тяжкому перебігу НП доцільно досліджувати насиченість крові киснем (SaO_2), гази артеріальної крові (PaO_2 , PaCO_2) для визначення потреби хворого в проведенні штучної вентиляції легень.

Вибір стартової антибактеріальної терапії у хворих на НП в стаціонарних умовах залежить від багатьох факторів. Так, пацієнтам I та II груп, які госпіталізовані за соціальних обставин, призначають пероральну антибактеріальну терапію таку ж, як і в амбулаторних умовах. У хворих, які госпіталізовані за медичними показаннями, терапію доцільно розпочинати з призначення антибіотиків парентерально (в/м, в/в). Через 3–4 дні при досягненні позитивного клінічного ефекту (нормалізація температури тіла, зменшення вираженості інтоксикації та інших симптомів захворювання) можливий перехід до перорального прийому антибіотика до завершення повного курсу антибактеріальної терапії (ступінчаста терапія).

Пацієнтам із НП нетяжкого перебігу, які госпіталізовані у терапевтичне відділення, (III група хворих на НП) необхідно проводити комбіновану парентеральну терапію з використанням захищеного амінопеніциліну (амоксацилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) у поєднанні з макролідом або цефалоспорином II-III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) також у поєднанні з макролідом. При відсутності порушень всмоктування в травному тракті макролід приймається перорально (табл. 1). У разі неефективності препаратів вибору через 48 год слід замінити їх в/в введенням фторхінолону III-IV покоління (монотерапія).

Пацієнтам із НП тяжкого перебігу, які госпіталізовані у ВРІТ, (IV група хворих на НП) слід невідкладно призначити антибактеріальну терапію, оскільки затримка з призначенням антибіотика навіть на 4 год достовірно підвищує летальність таких пацієнтів.

Слід дотримуватись такого визначення НП з тяжким перебігом — це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Рекомендують виділяти "малі" та "великі" критерії тяжкого перебігу НП.

"Малі" критерії тяжкого перебігу НП:

- частота дихання 30 за 1 хв та більше;
- порушення свідомості;
- SaO_2 менше 90 % (за даними пульсоксиметрії), PaO_2 нижче 60 мм рт. ст.;
- систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.;
- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт.

"Великі" критерії тяжкого перебігу НП:

- потреба в проведенні штучної вентиляції легень;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях — збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50 % протягом найближчих 2 діб;
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом більше 4 год;
- гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше 80 мл за 4 год або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л (азот сечовини = сечовина (ммоль/л) / 2,14) за відсутності хронічної ниркової недостатності).

Про тяжкий перебіг НП свідчить наявність у хворого не менше двох "малих" або одного "великого" критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у ВРІТ.

У всіх пацієнтів після госпіталізації необхідно регулярно проводити оцінку ступеня тяжкості перебігу захворювання — огляд більш кваліфікованим спеціалістом або ж спільний огляд лікарів (консиліум). Усі пацієнти, у яких при направленні в стаціонар був виявлений один або більше із основних несприятливих прогностичних фак-

Таблиця 1

Антибактеріальна терапія хворих на НП в умовах стаціонару

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
III група (госпіталізовані у терапевтичне відділення з нетяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипіві збудники, грамнегативні ентеробактерії	Парентеральне застосування (в/м, в/в): амінопеніцилін, переважно захищений + макролід або цефалоспорин II-III покоління + макролід	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III-IV покоління
IV група (госпіталізовані у ВРІТ з тяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas spp.</i> , полімікробні асоціації	Внутрішньовенне застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід. При підозрі на <i>P. aeruginosa</i> : (в/в) цефалоспорин III-IV покоління, активний у відношенні синьогнійної палички, + аміноглікозид + ципрофлоксацин (левофлоксацин)	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III-IV покоління + β -лактам Внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III-IV покоління, активний у відношенні синьогнійної палички, + аміноглікозид + макролід

торів, обов'язково підлягають медичній переоцінці стану не рідше ніж кожні 12 год до появи ознак покращання. Послідовне клінічне спостереження за хворими та переоцінка їх стану сприятимуть обґрунтованому зменшенню або збільшенню обсягу антибактеріальної терапії.

Для лікування хворих IV групи, які не мають факторів ризику *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно застосовувати поєднання захищеного амінопеніциліну (амоксикілін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорину III покоління (цефотаксим, цефтриаксон) разом із макролідом. В якості альтернативної терапії пропонують комбінацію фторхінолону III-IV покоління з β -лактамамом (табл. 1). Отримано значну кількість даних, які свідчать про високу клінічну ефективність парентеральних форм фторхінолонів II покоління у хворих на НП з тяжким перебігом, однак порівняно з β -лактамами та фторхінолонами III-IV покоління ці препарати мають нижчу антипневмокову активність. При легіонельозній пневмонії ефективно поєднання макроліда з рифампіцином. В якості альтернативної терапії рекомендують призначати фторхінолон III-IV покоління.

Для лікування хворих IV групи з наявністю факторів ризику етіологічної значущості *Pseudomonas aeruginosa* необхідно призначати внутрішньовенно: цефалоспорин III-IV покоління, активний у відношенні синьогнійної палички (цефтазидим, цефоперазон, цефепім), в поєднанні з аміноглікозидом та ципрофлоксацином (левофлоксацином). В якості альтернативної терапії пропонують антипсевдомонадний цефалоспорин III-IV покоління в поєднанні з аміноглікозидом та макролідом.

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії з використанням препаратів вибору необхідно (обов'язково!) проводити через 48–72 год від початку лікування. Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення проявів інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену антибактеріальну терапію продовжують. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація, або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним і провести відповідну корекцію терапії.

За неефективності антибактеріальної терапії необхідно додатково обстежити хворого для уточнення діагнозу або виявлення можливих ускладнень пневмонії.

Для оцінки стану хворого та ефективності терапії доцільно провести такі дослідження:

- клінічний аналіз крові — на 2-й день та після закінчення антибактеріальної терапії;
- біохімічний аналіз крові — за наявності змін при першому дослідженні — контрольний аналіз через 1 тиждень;
- дослідження газів крові або SaO_2 у хворих з тяжким перебігом НП — щоденно до нормалізації показників;
- рентгенографія органів грудної клітки — через 2–3 тиж після початку лікування (перед випискою із стаціонару), при погіршенні стану пацієнта — у більш ранні терміни.

У пацієнтів з нетяжким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена після досягнення стійкої нормалізації температури тіла протягом 3–5 днів. У таких випадках тривалість лікування складає, як правило, 7–10 днів.

У хворих на НП з тяжким перебігом та невстановленою етіологією тривалість антибіотикотерапії складає 10 днів. У ці терміни звичайно відзначають зникнення лейкоцитозу.

У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазменну або хламідійну етіологію захворювання, тривалість антибактеріальної терапії складає в середньому 10–14 днів.

При лікуванні хворих на НП стафілококової етіології або зумовленої грамнегативними ентеробактеріями рекомендують проведення більш тривалої антибактеріальної терапії — від 14 до 21 дня, а за наявності даних про легіонельозну етіологію захворювання — 21 день.

Критеріями достатності антибактеріальної терапії хворих на НП є:

- температура тіла нижче $37,5^\circ\text{C}$;
- 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 та перебування хворого в стаціонарі при збереженні окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворю-

вання не завжди доцільне. У більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, а, ймовірно, проявом постінфекційної астеної хворого.

Рентгенологічна динаміка відбувається більш повільно, ніж клінічна, тому дані контрольної рентгенографії легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості антибактеріальної терапії. Лише у кожного 4-го пацієнта старшого віку, за наявності супутніх захворювань та ускладненого перебігу НП (вторинна бактеріємія), повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації відзначається впродовж 1-го місяця.

У пацієнтів із ранньою (адекватною) клінічною "відповіддю" на призначену антибактеріальну терапію можлива заміна парентерального введення антибіотиків на пероральний прийом з подальшою випискою зі стаціонару.

Пацієнтам з відсутністю адекватної клінічної "відповіді" на лікування протягом перших 3 днів після госпіталізації або з раннім швидким погіршенням клінічного перебігу захворювання через 24–48 год після початку лікування необхідно провести корекцію лікування та додаткове обстеження.

У випадку тривалого збереження клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференціальну діагностику з такими захворюваннями, як рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність та ін.

До цього часу удосконалення тактики антибіотикотерапії у хворих на НП залишається актуальним завданням. Одним із перспективних способів вирішення цього питання є застосування ступінчастого підходу до лікування. Ця

тактика передбачає двоетапність призначення антибіотиків для лікування госпіталізованих хворих: перехід з парентерального введення на пероральний прийом у можливо найбільш короткі терміни з урахуванням клінічного стану пацієнта.

Потенційними перевагами ступінчастої терапії є зменшення тривалості парентерального введення антибіотика, що сприяє суттєвому зниженню вартості лікування (витрати на закупівлю та введення антибіотиків; зменшення кількості ускладнень, що зумовлені парентеральним введенням препаратів), а також скороченню тривалості госпіталізації за умови збереження високої клінічної ефективності лікування. Це дозволяє завершити реабілітацію пацієнтів у більш сприятливому навколишньому середовищі та уникнути ризику приєднання нозокоміальної інфекції.

Важливими моментами під час ступінчастої терапії є термін переведення хворого на прийом антибіотика всередину, що здійснюють за умови стабілізації стану пацієнта, нормалізації температури тіла та покращання клінічної картини захворювання.

Основними критеріями для переведення хворого на пероральний прийом антибіотика є:

- нормальна температура тіла під час двох послідовних вимірювань з інтервалом 8 год;
- зменшення вираженості задишки;
- не порушена свідомість;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування в травному тракті;
- згода (настроєність) пацієнта на пероральний прийом препаратів.

Таблиця 2

Антибактеріальні препарати, які використовують для проведення ступінчастої терапії хворих на НП

Оптимальний препарат для в/в введення	Оптимальний препарат для прийому всередину	Альтернативний препарат для прийому всередину
Фторхінолони		
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин*	Фторхінолон II покоління
Левовфлоксацин	Левовфлоксацин	β-лактам + макролід
β-лактами		
Ампіцилін	Амоксицилін	Амоксицилін/клавуланова кислота
Амоксицилін/клавуланова кислота	Амоксицилін/клавуланова кислота	Цефуроксиму аксетил
Цефуроксим	Цефуроксиму аксетил	Амоксицилін/клавуланова кислота або фторхінолон III-IV покоління
Цефтриаксон або цефотаксим	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон III-IV покоління або цефіксим чи цефтибутен
Цефтазидим, імipінем	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон IV покоління
Макроліди		
Еритроміцин	Еритроміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон III-IV покоління
Спіраміцин	Спіраміцин	
Тетрацикліни		
Доксициклін	Доксициклін	Макролід або фторхінолон III покоління
Лінкозаміди		
Кліндаміцин	Кліндаміцин	Метронідазол + β-лактам, фторхінолон IV покоління

* Не рекомендується застосовувати, якщо передбачуваний збудник — *S. pneumoniae*.

Таблиця 3

Найбільш типові помилки при проведенні антибактеріальної терапії хворих на НП

Призначення	Коментар
Щодо вибору препарату	
Гентаміцин	Аміноглікозиди не активні у відношенні <i>S. pneumoniae</i>
Ампіцилін	Низька біодоступність препарату (40 %) (в амоксициліну 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 імунodefіциту, 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
Продовження антибіотикотерапії при збереженні окремих рентгенологічних і/або лабораторних змін до їхнього повного зникнення	Основним критерієм відміни антибіотика є зворотний розвиток клінічних симптомів пневмонії (нормалізація температури тіла, зменшення кашлю, виділення мокротиння та ін.). Збереження окремих лабораторних і/або рентгенологічних змін не є абсолютним критерієм для продовження антибіотикотерапії

Як правило, можливість переходу на пероральне застосування антибіотика виникає через 2–4 дні від початку лікування.

При проведенні ступінчастої терапії перевагу надають антибактеріальним препаратам, що мають дві лікарські форми — як для парентерального введення, так і для застосування всередину (табл. 2). Однак для прийому всередину можливе призначення антибіотиків інших груп, які мають подібні антимікробні властивості та однаковий рівень набутої резистентності. Вибраний препарат повинен мати також високу біодоступність, не взаємодіяти з іншими засобами, добре переноситися, мати тривалий період напіввиведення та низьку вартість курсу лікування.

На жаль, і зараз при проведенні антибіотикотерапії хворих на НП припускаються деяких типових помилок (табл. 3).

На сьогодні відсутні необхідні докази доцільності призначення різних біогенних стимуляторів, антигістамінних препаратів, вітамінів, імуномодуляторів (за винятком гранулоцитарного колонієстимулювального фактора і препаратів IgG для внутрішньовенного введення), а також тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів та ненаркотичних анальгетиків. Ефективність та безпека цих лікарських засобів не підтверджені результатами рандомізованих контрольованих досліджень, що вимагає подальшого вивчення та не дає змоги рекомендувати їх для лікування хворих на НП.

В той же час, у випадку тяжкого перебігу захворювання визначена доцільність використання інфузійної терапії (реосорбілакт, сорбілакт) для корекції гіповолемії і порушень реологічних властивостей крові, а також кисневої терапії для ліквідації проявів гіпоксії.

Таким чином, в наведених рекомендаціях враховані результати численних вітчизняних та зарубіжних досліджень останніх років щодо антибіотикотерапії хворих на НП в амбулаторних і стаціонарних умовах, що зумовлює необхідність внесення відповідних змін та доповнень до діючого наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В СТАЦІОНАРНИХ УМОВАХ

Ю. І. Фещенко, О. Я. Дзюблик

Резюме

В представлених рекомендаціях з урахуванням досвіду вітчизняних та зарубіжних досліджень наведено особливості визначення ступеня тяжкості негоспітальної пневмонії, перелік основних діагностичних методів, а також обґрунтовано тактику лікування хворих і критерії вибору препаратів для проведення антибактеріальної терапії негоспітальної пневмонії в стаціонарних умовах.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN HOSPITALIZED PATIENTS

Yu. I. Feshchenko, A. Ya. Dzyublik

Summary

The guidelines presented, basing on national and foreign research data, contain the recommendations concerning definition of community-acquired pneumonia grade of severity and list of diagnostic procedures. It also deals with substantiation of treatment tactics and the criteria for the choice of antibacterial agents for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients.