

О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін, Р. Є. Сухін, Т. М. Єнгаличева
ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ
НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З НЕТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ,
ЯКІ НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського

Негоспітальна пневмонія (НП) залишається важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язано, в першу чергу, з досить високими захворюваністю та смертністю, а також значними економічними втратами від цієї патології. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення особливостей НП та питань раціональної антибіотикотерапії цього захворювання [1, 2].

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]. Лікування хворих на НП до теперішнього часу залишається гострою проблемою. З лікуванням таких пацієнтів пов'язана діяльність лікарів багатьох спеціальностей, при цьому у 16 % випадків лікування є неефективним і найчастішим приводом для відміни антибіотика є його побічна дія, а не резистентність збудника [1, 2].

Здійснення своєчасної етіологічної діагностики пневмонії ускладнене внаслідок недостатньої інформативності та значної тривалості традиційних мікробіологічних досліджень [1, 2]. В зв'язку з цим, у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, при виборі антибактеріальної терапії враховують умови, в яких виникло захворювання, особливості інфікування тканини легень, а також стан імунологічної реактивності організму хворого [1–3].

Зважаючи на велику соціальну значущість НП, у більшості розвинутих країн світу (США, Великобританія, Франція, Німеччина, Італія та ін.), а також міжнародними організаціями фахівців з пульмонології (Європейське респіраторне товариство, Американське торакальне товариство) розроблені рекомендації з її діагностики та лікування [2, 7–11]. Дотримання вимог рекомендацій, щодо ведення пацієнтів з НП, не лише підвищує ефективність лікування, але й зменшує витрати [1]. В Україні перші національні рекомендації з діагностики та лікування хворих на НП були прийняті в 1998 р. (наказ МОЗ України № 311 від 30.12.1999 р.) і отримали свій подальший розвиток у 2007 р., (наказ МОЗ № 128 від 19 квітня 2007 р.)

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 із НП, які потребують госпіталізації. Антибактеріальна терапія у пацієнтів, хворих на пневмонію, не є складною, якщо збудник ідентифікований і визначена його чутливість до антибіотиків. Вибір конкретного препарату з груп антибіотиків, що виявили *in vitro* активність до збудника захворювання, залежить від фармакокінетичних властивостей препарату, індивідуальної переносимості хворого та наявності у нього протипоказань до застосування даного препарату.

Для лікування хворих на НП нетяжкого перебігу, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів, в амбулаторних умовах використовують пероральну монотерапію амінопеніциліном амоксициліном або макролідом.

Амоксицилін — β -лактамний антибіотик широкого спектру дії. Його висока бактерицидна активність зумовлена блокуванням синтезу пептидоглікану — основного компоненту клітинної стінки бактерії. Амоксицилін активний у відношенні основних грампозитивних та грамнегативних збудників НП нетяжкого перебігу. До 90 % прийнятої дози препарату всмоктується у тонкому кишечнику та не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація в плазмі крові утворюється через 1–2 год після перорального прийому і визначається величиною прийнятої дози. Період напіввиведення — 60–90 хв. Мінімальна концентрація амоксициліну в плазмі крові визначається ще в крові через 8 год після прийому. Амоксицилін не акумулюється в організмі. Приблизно 15–20 % препарату зв'язуються з білками плазми крові. Амоксицилін добре проникає та рівномірно розподіляється в тканинах та біологічних рідинх організму, в яких утворюються концентрації більші, ніж у плазмі крові. Максимальна концентрація в біологічних тканинах організму утворюється через 1 год після утворення максимальної концентрації в плазмі крові. Терапевтичні концентрації амоксициліну визначаються в легенях, слизових оболонках та мокроті [5, 6].

Кларитроміцин є напівсинтетичним 14 членним макролідом, розроблений в 1991 році. Кларитроміцин має підвищену кислотостабільність, тому швидко всмоктується в травному тракті незалежно від прийому їжі. В процесі метаболізму в печінці утворюється активний метаболіт — 14 гідроксикларитроміцин. Завдяки високій ліпофільності кларитроміцин добре розподіляється в організмі. У найбільш високих концентраціях кларитроміцин накопичується в різних тканинах та секретах респіраторного тракту. Його концентрація в бронхіальному тракті в 3,1 рази, в ексудаті середнього вуха, в легеневій тканині — в 28,7 рази, в мигдаликах — в 331 раз та в слизовій оболонці носа — в 27,5 рази перевищує таку в сироватці крові. Концентрація препарату в слині та мокротині приблизно відповідає рівню в плазмі крові. Важливим є те, що високі концентрації кларитроміцину та його метаболіту, які перевищують МПК для основних респіраторних патогенів, зберігаються в респіраторному тракті протягом більш тривалого часу, ніж у плазмі крові. Концентрація кларитроміцину в плазмі крові досягає максимальних значень через 2 год. після перорального прийому. Завдяки добрій розчинності як у воді, так і в ліпідах при проникненні в органи та тканини, кларитроміцин утворює високі концентрації в середині клітини, що є основою для пригнічення таких внутрішньоклітинно проліферуючих збудників, як *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* При запаленні проникність препарату у вогнище інфекції збіль-

шується. За величиною рівновісної концентрації у внутрішньоальвеолярній рідині та альвеолярних макрофагах кларитроміцин має перевагу не тільки перед еритроміцином, але й перед азитроміцином [5].

Кларитроміцин окрім антибактеріальних виявляє ще низку властивостей, важливих для клінічного застосування. Зокрема, для нього доведена протизапальна активність. В дослідженнях, які були проведені у 90-ти роки минулого сторіччя, доведено, що препарат здатен пригнічувати експресію цитокінів еозинофілами, що призводить до зменшення кількості останніх у крові, бронхіальному секреті, пригнічує їх активність і, в решті решт, зменшує прояви алергічного запалення у дихальних шляхах [5]. Він поліпшує фагоцитарну активність нетрофілів і макрофагів [5, 6].

Макроліди мають антиоксидантні властивості та пригнічують утворення та вивільнення з альвеолярних макрофагів NO, що також зменшує інтенсивність запалення у дихальних шляхах [5]. Кларитроміцин здатен стимулювати ендogenous продукцію глюкокортикостероїдів [6].

Також макроліди впливають на роботу келихоподібних клітин. Вони взаємодіють із хлоридними каналами епітеліальних клітин, блокуючи рух іонів хлору крізь клітинну мембрану. Це призводить до пригнічення гіперсекреції води, яка слідує за іонами хлору [6].

Для кларитроміцину описаний феномен постантибіотичного ефекту, тобто короткочасна взаємодія препарату з рибосомами мікробних клітин незворотно порушує їх функцію. Причому такий ефект притаманний не тільки власно кларитроміцинові, але й його метаболіту — 14-гідроксикларитроміцину.

Кларитроміцин володіє здатністю пригнічувати продукцію та порушувати структуру захисної біологічної плівки *P. aeruginosa* за рахунок зниження в мембранах бактерій кількості альгінатів, гексози та полісахаридів, що відкриває шлях для антисингнійних препаратів та факторів імунного захисту [5, 6].

Мета роботи — визначення ефективності та безпечності амоксициліну та кларитроміцину в лікуванні хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації без супутньої патології та інших модифікуючих факторів.

Об'єкт і методи дослідження

За єдиним протоколом відкритого порівняльного проспективного рандомізованого IV фази дослідження обстежили 84 хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології. Усі пацієнти — чоловіки віком від 16 до 59 років, середній вік — $(30,44 \pm 1,85)$ років.

У дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, із необхідністю призначення антибактеріальної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів. Основні критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність клінічних та рентгенологічних ознак пневмонії, яка виникла у них в амбулаторних умовах та мала нетяжкий перебіг, відсутність попередньої антибактеріальної терапії.

Діагноз НП нетяжкого перебігу встановлювали на основі аналізу даних клінічного, рентгенологічного та лабораторних методів досліджень. Усіх пацієнтів розподілили на 2 групи в залежності від застосованих схем антибактеріальної терапії (відповідно до рекомендацій ряду національних і міжнародних консенсусів).

До 1-ї групи включили 46 хворих (середній вік $(24,70 \pm 2,93)$ років), які отримували перорально амоксицилін (Хіконцил, фірми "KRKA", Словенія) у дозі 500 мг 3 рази на добу незалежно від прийому їжі. Середня тривалість антибактеріального лікування хворих цієї групи складала $(11,41 \pm 1,35)$ дня.

До 2-ї групи включили 38 хворих (середній вік $(23,35 \pm 2,99)$ років), які отримували перорально кларитроміцин (Фромлід, фірми "KRKA", Словенія) у дозі 500 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Середня тривалість антибактеріального лікування хворих цієї групи складала $(8,08 \pm 1,03)$ дня.

Протокол проведення дослідження передбачав оцінку загального стану та клінічних ознак НП до початку лікування антибіотиком, через 48–72 год та по закінченню лікування антибіотиком, але не пізніше 15 днів. Визначали температуру тіла, ступінь вираженості задишки, оцінювали характер кашлю, харкотиння, дані аускультатії. До початку лікування та на 10–15 день усім хворим виконували клінічні аналізи крові і сечі, біохімічні дослідження крові (визначали рівень білірубину та креатиніну, активність АЛТ), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проекціях).

Для виявлення основних етіологічних агентів НП використовували мокроту, яка була отримана після глибокого відкашлювання до прийому їжі та до початку проведення антибактеріальної терапії. Доцільність подальшого проведення мікробіологічного дослідження мокроти визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ($\times 100$). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокроті, проводили кількісним методом за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л. Г. Селіної (1980) шляхом посіву на відповідні щільні живильні середовища. Результати дослідження мокроти вважали діагностично значущими у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10^6 колонієутворюючих одиниць в 1 мл.

Клінічну ефективність терапії відзначали за результатами аналізу комплексу клініко-лабораторних та рентгенологічних показників. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращання) вираженість симптомів та рентгенологічних ознак НП після завершення дослідження.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значимих змін лабораторних показників. В якості небажаного явища приймали будь-яке несприятливе явище (в тому числі і клінічно значуще відхилення лабораторних показників), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом препарату дослідження. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) і ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий).

Обробку результатів досліджень проводили з використанням традиційних методів варіаційної статистики [12].

Результати та їх обговорення

До початку лікування у всіх хворих запальний процес в легенях (за результатами рентгенологічного обстеження) був однобічним і локалізувався в межах однієї частки

Таблиця

Динаміка клінічних ознак у хворих НП з нетяжким перебігом

Показник		1-ша група (n = 46)	2-га група (n = 38)
До початку лікування	t < 37 °C, % хворих	20,00±5,96	23,68±6,90
	t < 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	64,44±7,14	50,00±8,11
	t > 38 °C ≤ 39 °C, % хворих	15,56±5,40	26,32±7,14
	Задишка, % хворих	51,11±7,45	44,74±8,07
	Кашель, % хворих	100	100
	Харкотиння, % хворих	82,22±5,70	84,21±5,92
	Крепінючі хрипи в легенях, % хворих	93,33±3,72	97,37±2,60
	Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	10,25±0,56	11,68±1,90
	ШОЕ, мм/год	18,60±1,51	13,97±2,43
Через 72 год від початку лікування	t < 37 °C, % хворих	68,89±6,90	65,79±7,70
	t < 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	28,89±6,76	31,58±7,54
	t > 38 °C ≤ 39 °C, % хворих	2,22±2,20	2,63±2,60
	Задишка, % хворих	0	0
	Кашель, % хворих	71,11±6,76	81,58±6,29
	Харкотиння, % хворих	55,56±7,41	65,79±7,70
	Крепінючі хрипи в легенях, % хворих	51,11±7,45	55,26±8,07
	Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	6,32±0,26	6,59±1,08
Наприкінці лікування	t < 37 °C, % хворих	97,73±2,25	97,30±2,67
	t < 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	2,27±2,25	2,70±2,67
	t > 38 °C ≤ 39 °C, % хворих	0	0
	Задишка, % хворих	0	0
	Кашель, % хворих	0	5,41±3,72
	Харкотиння, % хворих	0	2,70±2,67
	Крепінючі хрипи в легенях, % хворих	0	2,70±2,67
	Кількість лейкоцитів в крові, 10 ⁹ /л	6,32±0,26	6,59±1,08
	ШОЕ, мм/год	5,86±0,69	4,17±0,69

(найчастіше — 1–2 сегментів), а значення біохімічних показників крові (активність АЛТ, рівні білірубину та креатиніну) — в межах норми.

На початку лікування за усіма показниками дослідження (вік хворих, клініко-рентгенологічні прояви захворювання, результати лабораторних аналізів) групи порівняння були повністю співставними (таблиця).

При бактеріологічному дослідженні мокроту у 46 хворих 1-ї групи виділили 48 штамів мікроорганізмів: *S. pneumoniae* (у 41 хворого), *H. influenzae* (у 5), *M. catarrhalis* (у 2), з яких резистентними до амоксициліну були 3 штами *S. pneumoniae*, 1 — *H. influenzae* та 1 — *M. catarrhalis*.

У 38 пацієнта 2-ї групи при бактеріологічному дослідженні мокроту виділили 51 штам мікроорганізмів: *S. pneumoniae* — у 34 (47,22 %), *H. influenzae* — у 13 (18,06 %), *M. catarrhalis* — у 1 (1,39 %), *K. pneumoniae* — у 1 (1,39 %), *E. coli* — у 2 (2,78 %), з яких резистентними до амоксициліну були 3 штами *S. pneumoniae*.

Позитивна динаміка основних клінічних проявів НП в процесі лікування хворих груп порівняння була однаково ($p > 0,05$) вираженою — значні позитивні зміни виявили практично в усіх хворих уже на 3-й день від початку антибактеріальної терапії.

Однак, через 72 год від початку лікування температури тіла не знизилась у 2 (2,22 %) хворих 1-ї групи та у 2

(2,63 %) — 2-ї групи, що супроводжувалось деяким посиленням кашлю, збільшенням виділення мокротиння та кількості лейкоцитів в крові, а також підвищенням ШОЕ. Під час рентгенологічного дослідження у цих хворих виявили незначне збільшення інфільтративних змін в легенях. Такі зміни перебігу захворювання розцінили як неефективність призначеної антибактеріальної терапії, що й стало приводом її зміни та для виключення цих пацієнтів із дослідження.

Достатньо інтенсивною була динаміка задишки — в усіх обстежених хворих вона не визначалась після лікування. Динаміка кашлю, виділення мокроту та наявності крепінючих хрипів в легенях була менш інтенсивною, однак після лікування і ці симптоми зникли в переважній більшості випадків. Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась достовірним покращанням показників клінічного аналізу крові.

При рентгенологічному обстеженні повне зникнення інфільтративних змін в легенях виявили у пацієнтів 1-ї групи в середньому через (11,7±0,4) дня від початку лікування, 2-ї групи — через (12,3±0,5) дня ($p > 0,05$).

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не виявили достовірних відмінностей частоти виникнення небажаних явищ під час лікування, які зареєстрували у (17,78±5,70) % хворих 1-ї групи та у (15,79±5,92) % хворих 2-ї групи. Всі небажані явища були нез-

начно вираженими та не вимагали відміни або корекції терапії. Найчастіше побічним ефектом у хворих було транзиторне підвищення рівня АЛТ.

Аналіз динаміки даних клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена антибактеріальна терапія у хворих на НП з нетяжким перебігом призвела до практично однакових ($p > 0,05$) позитивних результатів: у $(97,78 \pm 2,20) \%$ хворих 1-ї групи (одужання — у $(95,56 \pm 3,07) \%$, покращання — у $(2,22 \pm 2,20) \%$) та у $(97,37 \pm 2,60) \%$, у хворих 2-ї групи — (одужання у $(94,74 \pm 3,62) \%$, покращання — у $(2,63 \pm 2,60) \%$)

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що пероральна монотерапія хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації без супутньої патології та інших модифікуючих факторів макролідом (кларитроміцин) або амінопеніциліном (амоксацилін) є однаково високоефективною та безпечною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Феценко Ю. І. Сучасні підходи до лікування хворих на пневмонію // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 1. — С. 4–8.
2. Дзюблик О. Я., Мухін О. О. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній // Мистецтво лікування. — 2003. — № 4. — С. 22–30.
3. 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". — Київ: Велес, 2007. — С. 105–146.
4. 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. Феценко. — Київ, 2007. — 46 с.
5. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия. — Москва, 2000. — 191 с.
6. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, 384 с.
7. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society / Mandell L. A., Marrie T. J., Grossman R. F., et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 383–421.
8. 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.
9. Local antibiotic guidelines for adult community-acquired pneumonia (CAP): a survey of UK hospital practice in 1999 / Woodhead M., Macfarlane J., for the BTS CAP Guidelines Committee // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46. — P. 141–143.
10. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America / Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell A. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 347–382.
11. 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.
12. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel // Киев: МОРИОН, 2000. — 320 с.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З НЕТЯЖКИМ ПЕРЕБИГОМ, ЯКІ НЕ ПОТРЕБУЮТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін, Р. Є. Сухін,
Т. М. Єнгальчева

Резюме

Результати проведеного дослідження свідчать, що монотерапія хворих на негоспітальну пневмонію (НП) з нетяжким перебігом, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів амінопеніциліном (амоксацилін) або макролідом (кларитроміцин) є однаково високоефективною та безпечною.

EFFICACY AND SAFETY OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN CASES OF NON-SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA, REQUIRING NO HOSPITALISATION

O. Ya. Dzyublyk, O. O. Mukhin, R. E. Sukhin,
T. M. Engalycheva

Summary

The results of conducted study confirmed that monotherapy using aminopenicillin (amoxicillin) or macrolide (clarithromycin) in cases of non-severe community-acquired pneumonia without concomitant diseases is highly effective and safe.