

Л. В. Юдина
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ: КАК НЕ ОШИБИТЬСЯ В ВЫБОРЕ

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

Пневмония относится к числу распространенных инфекционных заболеваний и занимает первое место среди причин летальности от инфекционных болезней и шестое место — среди всех причин летальности [1].

Негоспитальная пневмония — это острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях (за пределами стационара либо позднее 4 недель после выписки из него, или диагностировано в первые 48 часов от момента госпитализации). Процесс сопровождается симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойного характера, боль в груди и одышка) и рентгенологическими признаками новых очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы. По данным официальной статистики в 2012 году в Украине заболеваемость НП составляла 414,4, а в Киеве — 339,2 на 100 тыс. взрослого населения. Смертность от НП в 2012 году в Киеве была на уровне 11,4 на 100 тыс. взрослого населения, а в Украине — 11,8. Больничная летальность в Киеве составляла 1,72 %, а в Украине — 1,11 %.

Современные алгоритмы антибактериальной пневмонии изложены в отечественных рекомендациях, которые учитывают опыт европейских государств. Однако до сих пор допускается достаточное количество ошибок в выборе антибиотика для лечения этого заболевания. Неправильное назначение антибактериальных препаратов оказывает решающее влияние на исход заболевания, снижает экономическую эффективность лечения и ведет к селекции резистентных штаммов возбудителей. Адекватно и своевременно начатая антибактериальная терапия является необходимым условием эффективного лечения и, следовательно, благоприятного исхода пневмонии. Участковый терапевт часто бывает первым медицинским работником, к которому обращается больной. Поэтому знание современных аспектов антибактериальной терапии необходимо для правильного их выбора. Принципы лечения негоспитальной пневмонии (НП) достаточно хорошо изучены и представлены во многих международных и региональных рекомендациях, однако проблема рациональной антибактериальной терапии больных НП не теряет актуальности и в настоящее время.

Для адекватного выбора антибактериальной терапии в настоящее время предлагается разделять всех взрослых пациентов на четыре группы [2].

К **I группе** относят больных НП легкого течения, которые не требуют госпитализации, без сопутствующей патологии, и тех, которые в последние 3 месяца не принимали антибактериальные препараты. Наиболее часто возбудителями НП у таких пациентов являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (как правило, у курильщиков) и респираторные вирусы. У 30–50 % пациентов возбудителя не определяют вообще, т.к. проводить рутинную микробиологическую диагностику нецелесообразно. Определенную ценность могут иметь данные эпидемиологических исследований (групповая заболеваемость лиц молодого возраста в организованных коллективах характерна для инфекции, вызванной

S. pneumoniae или *M. pneumoniae*).

Ко **II группе** относят больных НП легкого течения, которые не требуют госпитализации, с наличием сопутствующей патологии (хроническое обструктивное заболевание легких, почечная и сердечная недостаточность, цереброваскулярная патология, опухоли, сахарный диабет, хронические заболевания печени разной этиологии, психические расстройства, алкоголизм) и/или тех, которые принимали в последние 3 месяца антибактериальные препараты. Возбудителями НП у этих пациентов являются *S. pneumoniae* (в том числе антибиотикорезистентные штаммы), *H. influenzae*, *S. aureus*, респираторные вирусы. Следует учитывать и возможность грамотрицательной инфекции: семейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), особенно у людей пожилого возраста. Необходимо предвидеть также вероятность анаэробной инфекции при наличии НП у лиц с не санированной полостью рта, клиничко-anamnestическими данными наличия неврологических заболеваний и/или нарушением акта глотания. Рутинная микробиологическая диагностика у этих больных также малоинформативна и практически не влияет на выбор антибиотиков. Однако у примерно 20 % больных этой группы может возникнуть потребность в госпитализации из-за неэффективного амбулаторного лечения и/или обострения/декомпенсации сопутствующих заболеваний.

К **III группе** относят больных НП с течением болезни средней степени тяжести, которые требуют госпитализации в терапевтическое (пульмонологическое) отделение по медицинским (наличие неблагоприятных прогностических факторов) показаниям. У пациентов этой группы НП может быть обусловлена *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипичными возбудителями, грамотрицательными энтеробактериями, респираторными вирусами. У 10–40 % больных III группы нередко выявляют «смешанную» инфекцию (т.е. наличие типичных и атипичных бактериальных возбудителей). Такая разница в частоте выявления возбудителей обусловлена особенностями микробиологических методов диагностики, которые используют разные исследователи.

К **IV группе** относят больных НП с тяжелым течением, которые требуют госпитализации в ОРИТ. Спектр микробной флоры у таких пациентов включает *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии, *S. aureus* и *M. pneumoniae* (достаточно редко).

Антибактериальная терапия больным НП назначается в зависимости от группы, к которой относится пациент (табл.1).

Арсенал современных антибактериальных средств велик, поэтому следует придерживаться определенных критериев выбора, которым должен отвечать антибиотик, назначаемый больному НП. При выборе оптимального препарата основными ориентирами для практического врача являются:

- спектр антимикробной активности препарата;
- фармакокинетика/фармакодинамика антибиотика;
- уровень региональной резистентности микроорганизмов;
- учет сопутствующей патологии пациента;
- данные о последнем приеме антибактериальных препаратов (когда, какие);

Таблиця 1

Антибактериальная терапия больных с НП в амбулаторных условиях

Группа больных	Возможный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
I группа (НП легкого течения у лиц без сопутствующей патологии и тех, которые не принимали за последние 3 мес. антибактериальные препараты)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респираторные вирусы	Пероральный прием: амоксциллин или макролид ¹	Пероральный прием: фторхинолон III–IV поколения. 1. Макролид или доксициклин при неэффективности аминопенициллина 2. Аминопенициллин или фторхинолон III–IV поколения при неэффективности макролида.
II группа (НП легкого течения у лиц с сопутствующей патологией и/или тех, которые принимали за последние 3 мес. антибактериальные препараты)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , респираторные вирусы	Пероральный прием: амоксициллин/клавулановая кислота или цефуроксим аксетил	Пероральный прием: добавить к β-лактаму макролид или монотерапия фторхинолоном III–IV поколения, или цефтриаксон (в/м, в/в)*

Примечание: ¹ — Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при НП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин).

* — Парентеральное введение цефтриаксона назначают при невозможности перорального приема препаратов выбора.

• данные об эффективности различных антибактериальных препаратов с позиций доказательной медицины и адекватной оценки.

Правильность выбора АБ при лечении больного НП можно показать на клиническом примере.

Больная К., 32 года, преподаватель, живет в общежитии. Заболевание началось остро с немотивированной слабости, потери аппетита, головной боли, диареи. Через 3 дня появился озноб с повышением t° тела до $38,2^{\circ}$ С, сухой болезненный кашель, одышка, боли в суставах, мышцах. При объективном исследовании ЧД — 24 в 1 мин., ЧСС — 108 в мин., АД — 130/80 мм. рт. ст. Перкуторно над легкими — укорочение легочного звука справа в межлопаточной области, аускультативно: крепитация в этой же области. Данные общего анализа крови: гемоглобин — 128 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $10,7 \times 10^9$ /л палочкоядерные — 2 %, сегментоядерные — 39 %, эозинофилы — 2 %, лимфоциты — 47 %, моноциты — 10 %, СОЭ — 35 мм/час. При рентгенографии органов грудной полости диагностирована негоспитальная пневмония верхней (S3) доли правого легкого.

Участковый врач назначил цефтриаксон 1000 мг 1 раза в день 7 дней в/м, отхаркивающий препарат, витамины, иммуномодуляторы. Эффекта не было. В связи с этим лечащий врач продлил прием цефтриаксона еще на 5 дней, увеличив при этом дозу до 2,0 г в сутки. Для «усиления» терапии добавлены следующие препараты: антимикотический препарат, антигистаминный препарат, траумель С, лазолван, нимесил, сульфоксамфокаин. Эффекта не было.

Хотелось бы прокомментировать назначенную терапию.

Во-первых, выбор препарата. Очевидно, что больная может быть отнесена к I группе (у нее отсутствует сопутствующая патология и в последние 3 месяца пациентка не принимала антибактериальные препараты). Препаратами выбора у таких больных является амоксициллин либо макролид.

Во-вторых, эффективность АБ мы оцениваем через 48–72 часа, и если эффекта нет, препарат следует заменить. Продолжать прием неэффективного препарата не имеет смысла, а уж тем более еще раз продлевать его прием. Применение

неэффективного препарата имеет немало негативных последствий. В первую очередь при этом затягивается назначение другого, более адекватного антибиотика, что ведет к прогрессированию воспаления (особенно важно при тяжелых пневмониях, у больных с сопутствующей патологией) и развитию осложнений, а также удлиняет сроки лечения. Кроме того, повышается риск возникновения побочных (токсических) эффектов препаратов, а также развития и усиления антибиотикорезистентности. Продолжение лечения, несмотря на неэффективность проводимой терапии, подрывает доверие больного и его родственников к лечащему врачу. Очевидна и неэкономичность такой ошибочной тактики антибактериальной терапии (напрасный расход неэффективного антибиотика, дополнительные затраты на лечение возможных нежелательных явлений и др.).

В-третьих, отсутствует доказательная база, которая показала бы, что назначение так называемой сопутствующей терапии при лечении больных с НП ускоряет выздоровление, поэтому рекомендовать эти препараты не имеет смысла. Академик Ф. Г. Яновский говорил, что необходимо избегать «перекармливания больных лекарствами», ибо «больше» в лечении не всегда означает «лучше».

В-четвертых, для более точного назначения антибактериальной терапии, которое проводится эмпирически, следует обращать внимание на клиническую картину НП. Ряд симптомов может указать на атипичную этиологию заболевания (сухой болезненный кашель, боли в суставах, миалгия, диарея, и т.д.). В таком случае есть возможность более точно подобрать назначаемый АБ, а препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) являются макролиды.

Одним из главных преимуществ макролидов является активность в отношении атипичных бактерий, что обусловлено их избирательным внутриклеточным накоплением. Наиболее оптимальными свойствами обладают 14- и 15-членные макролиды, в первую очередь — представитель «новых» полусинтетических препаратов — кларитромицин. Кларитромицин — 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик (по числу атомов углерода в химической

структуре препарата), он разработан в результате химического модифицирования эритромицина путем замещения гидроксильной группы в положении C₆ на CH₃-группу. Это привело к лучшему и более стабильному всасыванию препарата в желудочно-кишечном тракте, повысило его кислотную устойчивость, антибактериальную активность в отношении ряда чувствительных к макролидам микроорганизмов, в том числе за счет стабильности в кислой среде эндосом, что принципиально важно для воздействия на внутриклеточные патогены [3]. В клинической практике препарат применяется с 1991 г.

Кларитромицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность при приеме внутрь достигает 55 %, что существенно выше в сравнении с показателями других «новых» макролидов, в том числе азитромицина (37 %). Степень всасывания от приема пищи не зависит, что выгодно отличает кларитромицин от эритромицина и спирамицина. Связь с белками составляет, по разным данным, от 42 до 90 %, в среднем — 65–75 % [4]. Примерно 20 % всосавшегося кларитромицина немедленно метаболизируется в печени ферментами цитохрома CYP 3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием нескольких продуктов, главным образом 14-гидроксикларитромицина. Последний в отношении ряда патогенных бактерий, особенно *H. influenzae*, действует в сочетании с кларитромицином синергично [3]. Метаболиты других макролидов подобными свойствами не обладают.

Максимальная плазменная концентрация достигается менее чем через 3 ч после перорального приема. Кларитромицин легко проникает в ткани и жидкости тела, причем особенно активно накапливается в ткани легких, где его концентрация в 5–6, а в эпителиальных клетках — в 20 раз выше, чем в плазме крови [5, 6]. Активный метаболит 14-гидроксикларитромицин также хорошо проникает в жидкости и ткани дыхательной системы, хотя достигаемые при этом концентрации ниже в сравнении с исходным веществом [5]. Степень накопления кларитромицина в различных жидкостях и структурах легочной ткани максимальна по сравнению с другими 14- и 15-членными макролидами, в том числе азитромицином.

Спектр активности кларитромицина в целом сходен с другими макролидными антибиотиками. Однако он характеризуется наиболее высокой среди макролидов активностью в отношении стрептококков, в том числе *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus*, превосходя такую эритромицина в 2–4 раза. Кларитромицин также высокоактивен против атипичных возбудителей — хламидий, микоплазм, легионелл. Кларитромицин имеет наименьшие МИК_{50–90} в отношении важнейших грамположительных кокков: пневмококков, в том числе с промежуточной чувствительностью к пенициллину, стафилококков, стрептококков группы А и В. Кларитромицин достаточно эффективно воздействует на большинство штаммов *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, причем как вырабатывающих, так и не вырабатывающих бета-лактамазы [5, 7]. За счет синергизма с метаболитом 14-гидрокси-кларитромицин отмечается достаточная клиническая активность в отношении наиболее проблемного для макролидов патогена — *H. Influenzae* [4, 5]. Наряду с азитромицином кларитромицин — единственный в рассматриваемой группе АБ, обладающий указанным свойством. При этом подавляющий эффект отмечается и в отношении штаммов указанного возбудителя, продуцирующих бета-лактамазы [8]. Чрезвычайно высокой является и активность кларитромицина

в отношении атипичных бактерий. В частности, его МИК для хламидий в данной группе АБ минимальна. Основное свойство кларитромицина — создание высоких внутриклеточных концентраций и широкий антибактериальный спектр воздействия на типичные и атипичные возбудители респираторных заболеваний.

Основной эффект кларитромицина — бактериостатический, но при высоких концентрациях и низкой микробной плотности в отношении *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* препарат оказывает бактерицидное действие. Быстрое создание высоких концентраций препарата в бактериальной клетке приводит к немедленной гибели клетки-мишени. При этом антимикробная активность в отношении данных возбудителей и метициллинчувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* в 2–4 раза выше, чем у эритромицина [9].

У больных с респираторными инфекциями кларитромицин тормозит образование мокроты и улучшает ее реологические свойства. Он ингибирует выработку и высвобождение NO альвеолярными макрофагами, что может иметь значение для купирования воспаления дыхательных путей.

По данным российского многоцентрового исследования ПеГАС-1–ПеГАС-2 (2004–2005 г.г.), все макролиды (в том числе и кларитромицин) сохраняют высокую активность в отношении *S. pneumoniae*, поэтому применение его при лечении больных НП оправдано.

Особенность лекарственной формы кларитромицина с замедленным высвобождением (Фромилид[®]уно) заключается в более медленном достижении пиковой концентрации в крови при более низком ее уровне [10].

Исходя из выше перечисленного, пациентке К. были рекомендованы следующие препараты: Фромилид[®]уно 0,5 — 1 таблетка в день 7 дней, амброксол 2,0 через небулайзер № 10, фенспирид 0,08 по 1 таблетке 3 раза в день. Температура тела нормализовалась на 2 день. К 5–6 дню значительно уменьшился кашель, выделение мокроты практически прекратилось. При контрольном рентгенологическом исследовании определялось рассасывание пневмонии.

Остаточные явления в виде кашля, наличие измененных физикальных данных (возможно, сухие хрипы), даже небольшой субфебрилитет не говорят об отсутствии эффекта от назначенного антибактериального препарата и не являются показанием для продолжения АБ терапии. Эти изменения могут быть обусловлены наличием воспаленной легочной ткани, но АБ не обладают противовоспалительными свойствами, дальнейшее их применение лишено смысла. Неэффективность антибактериальной терапии — это:

- сохранение или усиление лихорадки и клинической симптоматики спустя 72 часа;
- появление или сохранение нестабильности гемодинамики;
- развитие или усугубление дыхательной недостаточности;
- возникновение необходимости в ИВЛ;
- отрицательная рентгенологическая динамика.

Таким образом, лечение больных НП необходимо проводить согласно международным и национальным стандартам. Стартовая АБ терапия проводится эмпирически. У больных с НП легкого течения, относящихся к I группе и не требующих стационарного лечения препаратами первого ряда являются амоксициллин или макролид.

При подозрении на атипичную этиологию НП препаратами выбора являются макролиды. Предпочтение отдается

наиболее изученным при НП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий.

Кларитромицин, наряду с аминопеницилинами и респираторными фторхинолонами обоснованно занял свою нишу в терапии больных НП. Кларитромицин – высокоэффективное и широко апробированное лекарственное средство. Антимикробный спектр этого макролида, включающий атипичную флору, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также новые пролонгированные формы препарата, определяют его востребованность в терапии данной категории пациентов. Кларитромицин является препаратом выбора при этиотропной терапии НП, вызванной *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* и *M. pneumoniae*, а также в случае неэффективности стартовой терапии β-лактамами, или наличия аллергии на них.

Наличие дополнительных свойств макролидов (противовоспалительных, иммуномодулирующих, мукорегуляторных), наряду с высокой антибактериальной активностью обеспечивает быстрый регресс симптомов и улучшение состояния пациентов с НП при терапии кларитромицином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ewig, S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis [Text] / S. Ewig // Eur. Respir. Mon. — 1997 — Vol. 3. — P. 13–35.
2. Пневмонії у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Навчальний посібник [Текст] / за ред. Ю. І. Феценко. — Київ, 2013.
3. Дейкс М., Перри К. // Рус. мед. журнал. — 2006. — Т. 14, № 17 (269). — С. 1264–1279.
4. Козлов, С. Н. Современная антимикробная химиотерапия [Текст] / С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский // Москва, 2009. — С. 106–119.
5. Peters H. D., Clissold S. P. // Drugs. — 1992. — Vol. 44, № 1. — P. 117–164.
6. Fraschini F., Scaglione F., Pintucci G. et al. // Journal of Antimicrob. Chemotherapy. — 1991. — Vol. 27, suppl. A. — P. 61–65.
7. Arguedas A., Loaiza C., Rodriguez F. et al. // J. Chemother. — 1997. — Vol. 9, № 1. — P. 44–50.
8. Langtry H. D., Brogden N. R. // Drugs. — 1997. — Vol. 53, № 6. — P. 973–1004.
9. Sivapalasingam, S. Macrolides, clindamycin, and ketolides. Principles & Practice of Infectious Diseases [Text] / S. Sivapalasingam, N. H. Steibigal // Churchill Livingstone, 6 th edition, 2004. — P. 396–417.
10. Guay, D. R. P. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin [Text] / D. R. P. Guay, L. E. Gustavson, K. J. Devcich // Clin. Ther. — 2001. — Vol. 23. P. 566–577.