

УДК 616.233-002-036.65-08

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

*В.В. Бугерук, Ю.В. Хазов, Ю.В. Митасов*

*Одесский государственный медицинский университет*

*411-й Центральный военный клинический госпиталь  
департамента здравоохранения МО Украины, Одесса*

**Ключевые слова:** обострение хронического обструктивного заболевания легких, внебольничная пневмония, эмпирическая терапия, левофлоксацин.

Во многих странах мира разработаны национальные рекомендации по лечению инфекций дыхательных путей, различающиеся выбором антибактериальных препаратов. Решения о включении тех или иных средств в стандарты лечения, как правило, учитывают результаты доказательных исследований, общие и локальные особенности циркулирующей флоры, диагностической тактики, широкую доступность рекомендованных антимикробных препаратов и другие факторы.

Приказом МЗО Украины от 19 марта 2007 г. № 128 ([www.moz.gov.ua/ua/main/docs](http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs)) утверждены протоколы оказания медицинской помощи больным хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и пациентам с внебольничной пневмонией (ВП). В этих документах особое внимание уделено вопросам антибактериальной терапии указанных групп больных. Наличие современных высокоэффективных отечественных антибактериальных средств облегчает строгое выполнение предписаний.

У больных ХОЗЛ необходимость в проведении антимикробного лечения возникает при усилении одышки и увеличении количества выделяемой мокроты гнойного характера. Возможности обычного микробиологического исследования мокроты ограничены из-за того, что атипичные инфекты-агенты выявляются редко, минимальная продолжительность лабораторного исследования для определения возбудителя составляет более 18 ч, еще сутки необходимы для определения его чувствительности к антибиотикам. Поэтому антибактериальная терапия обострений ХОЗЛ носит эмпирический харак-

тер с учетом ориентировочной этиологической диагностики, основанной на клинической ситуации.

В зависимости от возраста пациентов, частоты обострения ХОЗЛ, наличия сопутствующих заболеваний и показателей ОФВ<sub>1</sub> всех пациентов делят на три группы (табл. 1). Для каждой из них известны наиболее типичные возбудители воспалительного процесса, они также указаны в табл. 1. В режиме эмпирической терапии назначают препараты, активные в отношении наиболее вероятного микроорганизма.

Согласно протоколу, для лечения пациентов 1-й группы следует использовать аминопенициллины (амоксициллин) или макролид, или респираторный фторхинолон для перорального приема. Для больных 2-й группы препаратами выбора должны быть защищенные аминопенициллины, или цефалоспорины II поколения, или респираторные фторхинолоны для перорального приема. Для пациентов 3-й группы рекомендуют парентерально фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин) или респираторно фторхинолон левофлоксацин в высокой дозе, или β-лактамы с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидом. Левофлоксацин эффективен в отношении возбудителей, проявляющих резистентность к базовой антибиотикотерапии, в том числе к пенициллинрезистентным штаммам *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и к атипичным возбудителям. Он имеет практически 100% биодоступность при пероральном приеме, способен создавать высокую концентрацию в бронхиальном секрете [2]. Эквивалентен по клиническому эффекту и безопасности оригинальному

Таблиця 1. Характеристика найбільш типових груп больных ХОЗЛ для определения показаний к эмпирической антибактериальной терапии

Группа	Возраст	Частота обострения ХОЗЛ	Сопутствующие заболевания	ОФВ <sub>1</sub>	Типичные инфект-агенты
1-я	До 65 лет	< 4 раз в год	Нет	> 50%	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , атипичные микроорганизмы
2-я	Старше 65 лет	≥ 4 раз в год	Да	30 – 50%	<i>H. influenzae</i> , семейство <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
3-я	Любой	≥ 4 раз в год с необходимостью антибактериальной терапии и постоянным приемом кортикостероидов	Да	< 30%	Те же и <i>P. aeruginosa</i>

левофлоксацину в лечении обострений ХОЗЛ препарат «Флоксиум» («Киевмедпрепарат») [5].

Взрослых пациентов с ВП также разделяют на группы в зависимости от тяжести течения заболевания, наличия сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов (табл. 2). В современных рекомендациях по ведению больных ВП подчеркивается, что определяющими факторами благоприятного исхода являются не только правильный выбор антибиотика, но и быстрое начало терапии. Максимальное время от клинической манифестации заболевания до введения первой дозы антибиотика не должно превышать 8 ч. Доказано снижение летальности, продолжительности госпитализации и затрат на лечение при назначении антибиотиков в первые 4 ч после госпитализации [16].

Протокол оказания медицинской помощи пациентам с ВП для I группы рекомендует в качестве препаратов выбора амоксициллин или макролид в виде монотерапии для приема внутрь. Амоксициллин («Амоксил-КМП») имеет существенные

преимущества перед другими пероральными аминопеницилинами благодаря своей высокой, не зависящей от приема пищи, биодоступности (95%), высокой антимикробной активности к *S. pneumoniae*, низким риском нарушения биоценоза кишечника [18]. Альтернативными препаратами для больных этой группы могут быть респираторные фторхинолоны III–IV поколений.

Для больных II группы из-за возможной связи заболевания с грамотрицательной либо антибиотикорезистентной флорой препаратами выбора являются защищенный аминопенициллин (амоксициллин с клавулановой кислотой), либо цефалоспорины II поколения (цефуроксима аксетил) внутрь. При невозможности обеспечить адекватный пероральный прием антибиотика этим больным следует назначить внутримышечное введение цефалоспоринового антибиотика III поколения (цефтриаксон). При отсутствии клинического эффекта в течение 48–72 ч, в связи с возможным наличием атипичного возбудителя пневмонии

Таблиця 2. Клинические группы пациентов с внебольничной пневмонией

Группа	Течение пневмонии	Сопутствующие заболевания	Типичные инфект-агенты
I	Нетяжелое	Нет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (как правило, у курильщиков) и респираторные вирусы
II	Нетяжелое	Есть (ХОЗЛ, почечная и сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, опухоль, сахарный диабет, хронические заболевания печени, психические расстройства, алкоголизм) без необходимости госпитализации	<i>S. pneumoniae</i> (в том числе антибиотикорезистентные штаммы), <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> . Возможна грамотрицательная флора: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., анаэробная инфекция
III	Нетяжелое	Есть (те же) с необходимостью госпитализации в отделение общей патологии	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипичные возбудители, грамотрицательные энтеробактерии, миксты типичных бактериальных и атипичных возбудителей
IV	Тяжелое, необходима госпитализация в отделение интенсивной терапии	Нет / есть	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>H. influenzae</i> , грамотрицательные энтеробактерии, <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>

(*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae*), возникает необходимость комбинации  $\beta$ -лактамного антибиотика с макролидом, возможна также монотерапия фторхинолоном III—IV поколений («Флоксиум», «Киевмед-препарат»).

Около 25% пациентов с пневмонией нуждаются в госпитализации [1].

Больным ВП III группы, госпитализированным в профильное отделение, следует проводить комбинированную антибиотикотерапию с парентеральным использованием защищенного аминопенициллина, или цефалоспорины II—III поколений (цефуроксима аксетил, цефотаксим, цефтриаксон) в комбинации с макролидом. При нормальном всасывании в желудочно-кишечном тракте макролид может быть назначен *per os*. Альтернативными препаратами являются фторхинолоны III—IV поколений или карбапенемы.

Больные ВП IV группы нуждаются в лечении в отделении интенсивной терапии и незамедлительном внутривенном введении антибактериальных препаратов. Используют защищенные аминопенициллины (амоксициллин с клавулановой кислотой, ампициллин с сульбактамом) либо цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в комбинации с макролидом. Комбинация фторхинолона III—IV поколений с  $\beta$ -лактамом предлагается в качестве альтернативы. Легионеллезную пневмонию эффективно лечат макролидами с рифампицином либо фторхинолонами III—IV поколений в качестве альтернативной терапии. При риске инфицирования *P. aeruginosa* внутривенно назначается антипсевдомонадный цефалоспорин III—IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) совместно с аминогликозидом и левофлоксацином или ципрофлоксацином. Альтернативой может быть цефалоспорин с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) в сочетании с аминогликозидом и макролидом внутривенно.

Особое место в эмпирической антимикробной терапии имеет представитель группы макролидов-азалидов — азитромицин, благодаря сочетанию полезных при лечении инфекций дыхательных путей свойств. Во-первых, препарат имеет высокую активность в бронхолегочной ткани против основных типичных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*) [10]. Резистентность *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к азитромицину низкая. По данным проспективного многоцентрового исследования ПеГАС, проведенного в России [3], резистентность *S. pneumoniae* к азитромицину составляет 6,2%.

Во-вторых, азитромицин активен также против внутриклеточных атипичных возбудителей (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), так как накапливается преимущественно внутриклеточно, особенно в больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата [4, 6, 8]. По

степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами.

В-третьих, препарат обладает уникальной фармакодинамикой. Он быстро всасывается из пищеварительного тракта, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. Период полувыведения азитромицина колеблется в среднем от 35 до 50 ч, достигая в некоторых случаях 79 ч [9, 12]. Для азитромицина характерен постантибиотический эффект, в основе которого лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, благодаря чему антибактериальное действие пролонгируется, сохраняясь в течение периода, необходимого для ресинтеза новых функциональных белков микробной клетки. Показано, что процесс диффузии в макрофаги азитромицина гораздо дольше (24 ч), чем рокситромицина и кларитромицина (15—20 мин), но при этом максимальная концентрация азитромицина в клетках сохраняется около 48 ч. Известно, что после приема одного грамма азитромицина его противомикробное действие сохраняется до 7 дней. Особенности фармакокинетики препарата позволяют применять его один раз в день, что обеспечивает высокую расположенность больных к лечению. При респираторных инфекциях одинаковой степени лечебный эффект достигается при назначении антибиотика как пяти-, так и трехдневным курсом. На сегодня в мире не существует другого антибактериального препарата, который бы применяли всего 3 дня при лечении ВП, инфекционных обострениях хронического бронхита.

И в-четвертых, кроме антибактериального действия азитромицин проявляет противовоспалительное и иммуномодулирующее свойства. Препарат уже на ранних стадиях воспалительного процесса способен ингибировать синтез и секрецию таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , что способствует увеличению секреции противовоспалительных интерлейкинов IL-2, IL-4, IL-10; также препятствует адгезии бактерий к поверхности клеток макроорганизма и тормозит экспрессию факторов вирулентности [17]. По степени влияния на фагоцитоз и киллинг нейтрофилов, особенно против хламидий, азитромицин занимает первое место по сравнению с другими макролидами [1, 7]. Азитромицин характеризуется наибольшей степенью проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и намного дольше сохраняется в них по сравнению с кларитромицином и эритромицином, что повышает фагоцитарную активность и противомикробный иммунитет [7, 13, 15]. Азитромицин способствует дегрануляции нейтрофилов и стимулирует оксидативный взрыв (потребление кислорода, необходимое для осуществления функций макрофагов) [14]; образующиеся свободные радикалы действуют недолго и не повреждают клеток организма человека [11].

В клинике пульмонологии 411-го Центрального военного клинического госпиталя под наблюдением находились 20 мужчин с ВП нетяжелого течения в возрасте от 18 до 60 лет без сопутствующих

заболеваний. Диагноз пневмонии устанавливали не менее чем при двух из перечисленных далее симптомов заболевания: температура тела  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ , озноб, кашель с мокротой, одышка (частота дыхания  $> 20$  в 1 мин), ослабление дыхания и/или влажные хрипы, крепитация, плевральные боли и при выявленных рентгенологически инфилтративных изменениях в легочной ткани.

Азитромицин («Азимед», «Киевмедпрепарат») назначали в дозе 500 мг 1 раз/сут за 1 ч до или через 2 ч после еды в течение 3 дней. Помимо антибиотика все пациенты получали муколитики (амброксол, бромгексин) и необходимую симптоматическую терапию: парацетамол при температуре тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ , бронходилататоры при одышке и бронхообструкции. Эффективность препарата оценивали по клиническим, лабораторным и рентгенологическим параметрам.

Отмечена следующая клиническая динамика заболевания. Повышение температуры первоначально было у всех больных:  $(38,7 \pm 0,3)^{\circ}\text{C}$ . Нормализация температуры регистрировалась к  $(3,4 \pm 0,6)$  дню. Озноб беспокоил 2 (10%) пациентов, купирован в течение 2 дней. Интоксикация отмечена в 10 случаях (50%), проходила к  $(3,2 \pm 2,1)$  дню. Кашель наблюдался у всех больных, у 3 (15%) — непродуктивный, у 17 (80%) — с мокротой, проходил через  $(8 \pm 3,1)$  дня. Слизисто-гнойная мокрота была у 2 (11,76%) пациентов; прекращение отхождения мокроты отмечалось к  $(9,4 \pm 2,1)$  дню. Слизистую мокроту откашливали 15 (88,24%) пациентов, ее отхождение заканчивалось к  $(7,9 \pm 2,2)$  дню. Боль в грудной клетке умеренной выраженности, обусловленная фибринозным плевритом, регистрировалась у 1 больного (5%). На фоне лечения боли исчезли на 5-е сутки.

Выслушиваемые при аускультации хрипы и/или крепитация отмечены у 20 (100%) больных. Аускультативная картина нормализовалась у 14 (70%) пациентов к 4-му дню, у 6 — к 6—7-му дню.

Воспалительные изменения гемограммы включали повышение СОЭ — у 19 (95%) больных, умеренный лейкоцитоз — у 12 (60%), палочкоядерный сдвиг влево — у 10 (50%). При контрольном исследовании крови на 8—10-й день наблюдения воспалительные изменения не определялись.

У всех пациентов на рентгенограммах выявлены инфилтративные изменения в легких: у 17 (85%) — монофокусного характера, у 3 (15%) — сегментарное поражение. Положительная рентгенологическая динамика наступала к 8—10-му дню у всех больных.

Диспепсия в виде тошноты и чувства тяжести в эпигастрии, связанная с приемом препарата, развивалась у 1 (5%) больного, не требовала отмены препарата, в течение 2 суток была купирована назначением прокинетики.

Таким образом, 3-дневный прием «Азимеда» может быть использован в лечении ВП у пациентов 1-й группы при высокой клинической эффективности и минимальных побочных эффектах.

Использование в качестве стандартов антибактериальной терапии протоколов оказания медицинской помощи больным с ВП и пациентам с ХОЗЛ при доступности современных отечественных препаратов максимален рационализирует лечение. Правильно подобранная и своевременно назначенная терапия позволяет быстро купировать воспаление, может существенно замедлить прогрессирование ХОЗЛ, уменьшить частоту и тяжесть обострений, предотвратить развитие осложнений и системных последствий.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белобородов В.Б. Современные макролиды в лечении инфекций нижних дыхательных путей // РМЖ.— 2006.— № 21.— С. 1535—1540.
2. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Клиническая фармакология левофлоксацина // РМЖ.— 2002.— № 23.— С. 1057—1062.
3. Козлов Р.С., Крешков О.И., Сивая О.В. и др. Антибактериальная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проект ПЕГАС-1) // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.— 2002.— № 3.— С. 20.
4. Ноников В.Е., Воробьева М.Г. Микоплазменные пневмонии: диагностика и лечение // Consilium Medicum.— 2005.— № 10.— С. 839—843.
5. Паливода С.М., Кулинич О.В. Оцінка ефективності та переносимості фторхінолону III покоління «Флоксіум» в порівнянні з оригінальним препаратом в лікуванні загострення ХОЗЛ // Укр. пульмонол. журн.— 2006.— № 1.— С. 17—22.
6. Синопальников А.И. Атипичная пневмония // РМЖ.— 2002.— Т. 10, № 23.— С. 1080—1085.
7. Синопальников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекции дыхательных путей // Рос. мед. вестн.— 2004.— Т. 9, № 2.— С. 16—22.

8. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.— 2000.— Т. 2, № 1.— С. 60—68.
9. Ушкалова Е.А. Макролиды в фармакотерапии внебольничных пневмоний // Трудный пациент.— 2006.— Т. 4, № 4.— С. 27—30.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стречунский А.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.— М.: М-Вести, 2006.— 76 с.
11. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community — acquired respiratory tract infections and chronic pulmonary conditions? // J. Antimicrob. Chemotherapy.— 2004.— 10.— P. 1093.
12. Antibiotics and the Lung / Ed. by M. Cazzola, F. Blasi, S. Ewig // Eur. Respiratory Monograph.— 2004.— 9 (28).— 267 p.
13. Bosnar M., Kalneric Z., Munic V. et al. Cellular uptake and efflux of azithromycin, clarithromycin, telithromycin and cetrithromycin // Antimicrob. Agents Chemotherapy.— 2005.— 49 (6).— P. 2372—2377.
14. Culic O., Eracovic V., Cepelac I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects // Eur. J. Pharmacol.— 2002.— 450.— P. 277—289.

15. *Garcia Vazquez E., Mensa J., Martinez J.A. et al.* Снижение летальности пациентов с внебольничной пневмонией при применении комбинации макролида и бета-лактама по сравнению с монотерапией бета-лактамами // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2005.— № 24.— Р. 190—195.

16. *Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al.* Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients

hospitalized with community-acquired pneumonia // *Arch. Intern. Med.*— 2004.— 164.— Р. 637—644.

17. *Parnham M.J.* Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // *Curr. Opin. Infect. Dis.*— 2005.— 18.— Р. 125—131.

18. *Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K.* Pharmacology. Fifth edition.— Churchill Livingstone, 2003.— 485 p.

## РАЦІОНАЛЬНА ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ТЕРАПЕВТА

**В.В. Бугерук, Ю.В. Хазов, Ю.В. Митасов**

Наведено класифікацію типових груп пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та клінічні групи хворих на позалікарняну пневмонію для визначення показань до емпіричної антибактеріальної терапії. Обговорено питання емпіричної антибактеріальної терапії хворих з інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень та пацієнтів з позалікарняною пневмонією відповідно до національних протоколів (2007 р.). Описано особливості антибактеріальної, протизапальної імуномодулювальної дії азитроміцину. Доведено клінічну ефективність і безпечність «Азимеду» («Київмедпрепарат») у дозі 500 мг 1 раз/добу протягом 3 днів у 20 чоловіків з позалікарняною пневмонією нетяжкого перебігу.

## THE RATIONAL EMPIRIC TREATMENT OF THE INFECTIOUS EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE PRACTICE OF AN THERAPEUTIST

**V.V. Bugeruk, Yu.V. Khazov, Yu.V. Mitasov**

The classifications of the typical groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease and clinical group of patients with community-acquired pneumonia have been presented for determination of indications to empiric antibacterial therapy. The empiric antibacterial treatment of patients with infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and patients with community-acquired pneumonia is discussed according to national protocols (2007). The peculiarities of antibacterial, anti-inflammatory and immune modulating actions of azitromycin have been shown. The evidences of clinical efficiency and safety of Azimed (Kievmedpreparat) 500 mg once dose during 3 days for 20 patients (men) with non-severe course of community-acquired pneumonia have been presented.