

## Л. В. Юдина СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

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

Современные алгоритмы антибактериальной терапии больных негоспитальной пневмонией изложены в отечественных рекомендациях, которые учитывают опыт европейских стран. Однако до сих пор допускается много 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.

Вопросы диагностики и лечения негоспитальной пневмонии (НП) изложены в национальном согласительном документе, опубликованном в 2019 году: Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика». Этот документ разработан на основе рекомендаций Американского общества инфекционных болезней в сотрудничестве с Американским торакальным обществом, Британским торакальным обществом, Европейским респираторным обществом.

Эффективность терапии и смертность пациентов с пневмонией зависит от выполнения подобных рекомендаций (таблица 1).

Таблица 1.

### Неэффективность терапии и смертность больных в зависимости от качества выполнения рекомендаций

Качество выполнения рекомендаций	Неэффективность терапии		Смертность больных	
	абс.	%	абс.	%
Удовлетворительное	126/974	12,9	52/960	5,4
Неудовлетворительное	49/249	19,7	22/245	8,0

Как видно из представленных данных, количество пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, а также число смертных случаев у лиц с несоблюдением рекомендаций было значительно больше по сравнению с теми, лечение которых проводилось согласно рекомендациям.

Семейный врач довольно часто сталкивается с негоспитальной пневмонией. Это заболевание, которое возникает во внебольничных условиях (или диагностируется в первые 48 часов от момента госпитализации) и сопровождается симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты,

возможно гнойной, боль в груди, одышка) и рентгенологическими признаками новых воспалительно-инfiltrативных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Наблюдая больных НП, врач должен решить несколько вопросов:

- оценить степень тяжести больного, а, следовательно, и прогноз заболевания;
- решить вопрос о месте лечения больного (амбулаторно, стационарно);
- выбрать стартовую эмпирическую терапию.

Выбор места лечения — важный вопрос для врача после постановки диагноза НП, определяющий объем лечебно-диагностических процедур и затраты на лечение. Согласно современным принципам ведения взрослых пациентов НП, значительное их количество может лечиться амбулаторно. От 30 до 50 % пациентов, госпитализированных по поводу НП, с успехом могут лечиться в домашних условиях. В связи с этим особое значение придается определению критериев или показаний для госпитализации, которые базируются на ряде известных клинико-лабораторных шкал. Наиболее простой и доступной для рутинного использования в амбулаторных условиях является прогностическая шкала CRB-65. В ее основе лежит модифицированная шкала Британского торакального общества, в которой учитывается оценка четырех параметров:

- Нарушение сознания (Confusion)
- Частота дыхания  $\geq 30$ /мин (Respiratory rate)
- Систолическое АД  $< 90$  или диастолическое АД  $\leq 60$  мм рт. ст. (Blood pressure)
- Возраст  $> 65$  лет (65).

Присутствие каждого из них оценивается в 1 балл. Исходя из вероятности летального исхода, пациенты разделяются на 3 группы, каждая из которых отвечает соответствующей тяжести течения заболевания и для которой рекомендуется преимущественное место лечения. Минимальное количество баллов по этой шкале составляет 0, максимальное — 4.

- 0 баллов — течение болезни оценивается как легкое (риск летальности — 1,2 %), лечение проводится амбулаторно.
- 1 (2\*) балла, (где \* означает, что пациент старше 65 лет) — течение НП считается средней тяжести (риск летальности составляет 8,15 %) и лечение рекомендуется проводить в стационаре.
- При 2–3 (3–4)\* баллах, риск летальности достигает 31 %, состояние оценивается как тяжелое и требуется срочная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Основное количество больных ВП (80 %) при адекватной терапии могут лечиться амбулаторно, и только

меньшая часть пациентов должна госпитализироваться в стационар. В этом плане значительно повышается роль врача общей практики, ибо от него зависит как выбор места лечения больного, так и правильность стартовой терапии. К преимуществам амбулаторного лечения стоит отнести высокую комфортность для пациента и минимизацию риска нозокомиальных инфекций. Для скорейшего их выздоровления требуется рациональная антибиотикотерапия. Международные и отечественные руководства указывают, что начальный выбор antimicrobного препарата производится эмпирически.

Спектр возбудителей НП имеет некоторые отличия у пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания, что и определяет необходимое место проведения лечения – амбулаторно или в условиях стационара (терапевтическое отделение или отделение интенсивной терапии). У пациентов с НП легкого течения, которым не требуется госпитализация, этиология заболевания изучена недостаточно из-за незначительного количества проведенных исследований. У 40–50 % таких больных возможна этиологическая верификация заболевания. При посеве мокроты чаще всего (в 9–36 % случаев) выявляют *S. pneumoniae*. Однако результаты серологических исследований свидетельствуют о значительном этиологическом значении *M. pneumoniae* (13–37 % случаев) и *C. pneumoniae* (до 17 %). У 5–10 % больных возбудителем НП является *H. influenzae*, у 0,4–2,8 % — *Legionella spp.*, у 0,2–1,3 % — грамотрицательные энтеробактерии, у 10–13 % — вирусы.

Антибактериальную терапию назначают эмпирически, то есть учитывается чувствительность наиболее вероятных возбудителей. При выборе antimicrobного препарата следует учитывать чувствительность микробной флоры к антибиотикам. В последние годы во всех странах мира отмечают увеличение количества резистентных к антибактериальным препаратам основных возбудителей НП – *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, причем достаточно часто они являются полирезистентными, то есть стойкими к антибиотикам трех классов и более. Установлены как общие, так и региональные тенденции развития антибиотикорезистентности, которые следует учитывать при разработке стратегии и тактики лечения больных с НП.

В Украине с 2010 года в рамках международной программы SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) проводится многоцентровое микробиологическое исследование по изучению антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в разных регионах страны.

*S. pneumoniae*. Важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококка штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах устойчивость пневмококка к пенициллину достигает 60 % штаммов, причем многие из них полирезистентны. Резистентность пневмококка к пенициллину ассоциируется со стойкостью к цефалоспорином I–II поколения, тетрациклином, ко-тримоксазолу. В то же время сохраняют активность цефалоспорины III–IV поколения, (кроме цефтазидима), респираторные фторхинолоны, ванкомицин и линезолид.

Данные мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в Украине в 2011–2013 годах свидетельствуют о том, что уровень устойчивости пневмококка к пенициллину не превышал 13 %, при этом в большинстве случаев выявлялись умеренно устойчивые штаммы. Все штаммы пенициллин-резистентного пневмококка сохраняли чувствительность к амоксициллин/клавуланату и цефтриаксону. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам не превышала 12 %. Высокую активность по отношению к *S. pneumoniae* в Украине сохранили респираторные фторхинолоны (РФ): левофлоксацин, моксифлоксацин. По результатам полученных данных, в нашей стране существовала только одна проблема относительно чувствительности пневмококка к антибактериальным препаратам — его стойкость к ко-тримоксазолу (90,3 % штаммов). Ко всем другим антибиотикам сохранялась достаточно высокая чувствительность. Среди всех штаммов пневмококка, которые были выделены в исследовании, полирезистентность определялась в 3 % случаев. При этом все полирезистентные штаммы сохраняли чувствительность к защищенным аминопенициллинам и респираторным фторхинолонам.

Результаты исследования, проведенного в 2014–2016 гг., дают основания констатировать дальнейшее увеличение количества нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* в Украине к пенициллину, цефуоксиму и макролидам. Следует отметить появление 3 % штаммов возбудителей, резистентных к амоксициллин/клавуланату и 2 % штаммов – к цефтриаксону. В то же время отмечается существенное уменьшение процента нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу, что связано с ограниченным использованием данного антибиотика в последние годы в нашей стране.

*H. influenzae*. Гемофильная палочка является вторым по частоте возбудителем, который выделяют у больных с НП. Микробиологические особенности *H. influenzae*, а именно способность вырабатывать β-лактамазы – ферменты, которые определяют формирование стойкости ко многим антибиотикам, обуславливают необходимость оценки распространенности и структуры резистентности данного возбудителя. На сегодняшний день уровень β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* в некоторых регионах мира достигает 38 %. Согласно результатам исследования, проведенного в 2011–2013 гг., частота резистентных штаммов гемофильной палочки в Украине по отношению к кларитромицину составляла 1,5 %, к ампициллину — 4,5 %. Кроме того, 1,5 % штаммов возбудителей имели промежуточную чувствительность к ампициллину. Обращает на себя внимание и тот факт, что нечувствительными к ко-тримоксазолу были 40,3 % штаммов *H. influenzae*. Ко всем остальным антибиотикам сохранилась чувствительность в 100 % случаев.

Данные, полученные в 2014–2016 гг., свидетельствуют, в первую очередь, о значительном росте частоты нечувствительных штаммов *H. influenzae* к кларитромицину (38,5 %). К другим протестированным антибиотикам возбудитель практически сохранил предыдущий уровень чувствительности.

Таблиця 2.

## Антибактериальна терапія больних НП в амбулаторних умовах

Група больних	Возможний возбудитель	Препарат вибору	Альтернативний препарат
<b>I група</b> (НП лёгкого течения у лиц без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. антибактериальные препараты)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>респираторные вирусы</i>	Пероральный приём: амоксциллин	Пероральный приём: макролид или доксициклин
<b>II группа</b> (НП лёгкого течения у лиц с сопутствующей патологией и/или принимавших 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> , <i>семейство Enterobacteriaceae</i> , <i>респираторные вирусы</i>	Пероральный приём: амоксициллин/ клавулановая кислота	Пероральный приём: фторхинолоном III–IV поколения, или цефдиторен

Исходя из вышеизложенного, были внесены соответствующие коррективы в клинические рекомендации по выбору антибактериального препарата для лечения больных негоспитальной пневмонией.

При выборе антибиотика для лечения внебольничной пневмонии (на догоспитальном этапе и в стационаре) учитываются следующие критерии:

- активность препарата в отношении наиболее частых возбудителей НП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*);
- способность создавать терапевтическую концентрацию в тканях и жидкостях органов дыхания;
- как можно меньшее число противопоказаний;
- малая токсичность;
- наличие форм для парентерального и перорального применения;
- удобство дозирования и хранения;
- минимальная индукция резистентности;
- возможность применения у детей и взрослых.

Этим критериям соответствуют такие группы препаратов, как β-лактамы, современные макролиды, респираторные фторхинолоны. Выбор АБ для этиотропной терапии больных НП осуществляется с учетом природной активности препаратов к основным возбудителям заболевания. Стартовая АБ терапия выстраивается так, чтобы бороться с пневмококками и гемофильной палочкой.

Больным НП I группы (табл. 2) адекватный клинический эффект возможен при пероральном приеме антибактериального препарата в виде монотерапии (!). В качестве препарата выбора рекомендован амоксициллин. При использовании препаратов, в спектр которых входят только пневмококки и гемофильная палочка, эмпирическая антибиотикотерапия НП может быть эффективной примерно в 70–80 % случаев. В случае неэффективности амоксициллина через 48–72 часа лечения в качестве альтернативного препарата назначают макролид или доксициклин. Это обусловлено их высокой активностью по отношению к атипичным возбудителям, которые могут быть наиболее вероятной причиной неудачного лечения аминопенициллином.

У больных II группы (табл. 2) выраженный клинический эффект также возможен в случае перорального приема антибиотиков. Поскольку увеличивается вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов, в качестве препарата выбора рекомендуется амоксициллин/клавуланат. Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является

активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, ряда энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae* и др.), метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что амоксициллин/клавуланат эффективен примерно у 90 % пациентов с пневмококковой пневмонией, в том числе вызванной пенициллино- и цефалоспоринорезистентными штаммами микроорганизмов. Основным недостатком всех β-лактамных антибиотиков является отсутствие активности в отношении «атипичных» микроорганизмов. В качестве альтернативной терапии пациентам II клинической группы могут быть назначены фторхинолоны III–IV поколения или цефдиторен.

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

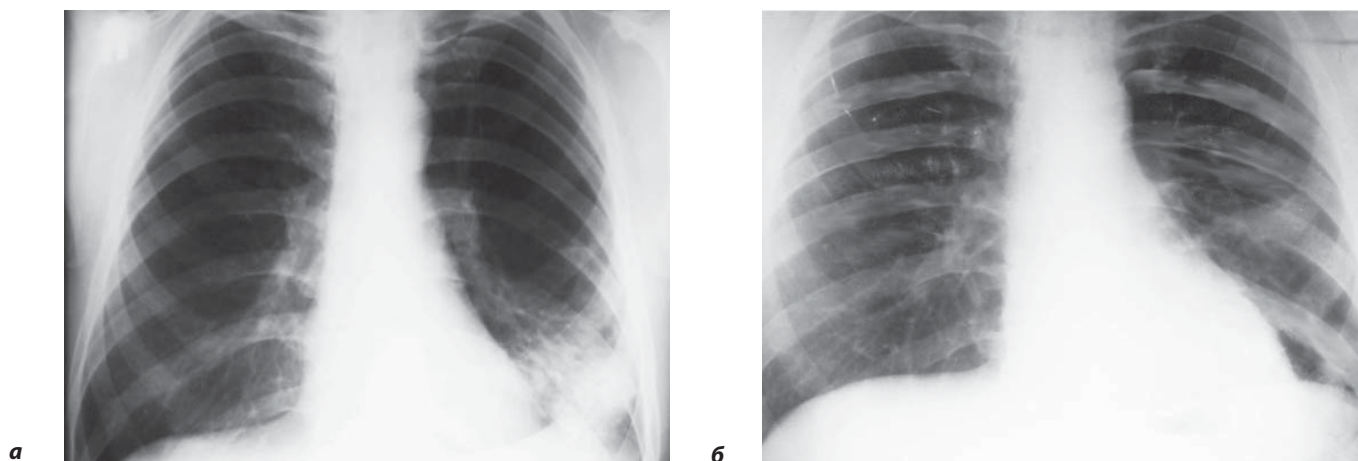
**Клинический случай**

Больная К., 48 лет, заболевание началось остро с повышения температуры тела до 39°C, кашля с трудно отделяемой мокротой, одышки, резкой слабости. ЧД — 22 в 1 мин. Притупление легочного звука между III и V ребрами спереди слева. Аускультативно — крепитация и мелкопузырчатые влажные хрипы здесь же. ЧСС — 110 в 1 мин, АД — 105/60 мм. рт. ст. Тоны сердца четкие, ясные. Общий анализ крови: гемоглобин  $\boxtimes$  124 г/л, эр. —  $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. —  $10,8 \times 10^9$ /л, п/я — 1 %, с/я — 30 %, эоз. — 4 %, лимф. — 53 %, мон. — 8 %, СОЭ — 35 мм/час.

Сопутствующая патология: сахарный диабет II типа, компенсированный, язвенная болезнь 12-перстной кишки в фазе ремиссии. При клиническом исследовании выявлена негоспитальная пневмония верхней доли (язычковые сегменты) левого легкого. 2 клиническая группа. Данные рентгенологического исследования подтвердили диагноз (рис. 1 а).

В качестве препарата выбора был назначен амоксициллин/клавуланат (БЕТАКЛАВ компании KRKA) по 1000 мг 2 раза в сутки на 7 дней.

Амоксициллин/клавулановая кислота является препаратом выбора в лечении больных НП как на амбулаторном этапе, так и в стационаре. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что этот препарат эффективен примерно у



**Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции: а) до лечения — крупный участок консолидации в нижней доле левого легкого; б) после лечения — восстановление пневматизации паренхимы.**

90 % пациентов с пневмококковой пневмонией, в том числе вызванной пенициллино- и цефалоспоринорезистентными штаммами микроорганизмов. Амоксициллин/клавуланат отвечает основным критериям АБ для лечения ВП:

- широкий спектр действия, который наиболее полно перекрывает спектр основных возбудителей;
- эффективность в отношении *S. pneumoniae* с низкой чувствительностью к пенициллину. Такая эффективность обусловлена оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата, позволяющими создавать высокую подавляющую концентрацию для резистентного *S. pneumoniae*;
- низкая резистентность (3 %), защищен клавулановой кислотой от разрушения β-лактамазами;
- многолетний мировой опыт успешного применения, подтвержденный данными доказательной медицины;
- возможность ступенчатой терапии в стационарных условиях и простота назначения – 2 раза в день;
- нет возрастных ограничений;

Амоксициллин/клавулановая кислота не только оказывает прямое бактерицидное действие на широкий спектр грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая устойчивые штаммы, но и обладает постантибиотическим эффектом. Эффект потенцирования активности полиморфноядерных лейкоцитов и фагоцитоза выражен у амоксициллина/клавулановой кислоты достоверно сильнее, чем у амоксициллина. Оказалось, что клавулановая кислота:

- усиливает на 40–60 % действие аминопенициллинов против грамотрицательной флоры;
- обладает собственной бактерицидной активностью против анаэробов;

- оказывает пост-бета-лактамазотормозящее действие (против *H. influenzae* и *K. pneumoniae*) в течение 5 часов;
- существенно продлевает постантибиотическое действие амоксициллина.

Составные части БЕТАКЛАВА (амоксициллин и клавулановая кислота) быстро проникают в мокроту и накапливаются в слизистой оболочке бронхов. Содержание обоих веществ значительно превышает дозы, необходимые для подавления роста большинства патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей, включая продуцирующие β-лактамазу штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Выбранный препарат оказался эффективным — состояние больной значительно улучшилось, температур тела нормализовалась. Клинические и рентгенологические данные подтвердили благоприятный исход пневмонии (рис. 1 б).

Таким образом, лечение больных НП должно проводиться строго по протоколу. На амбулаторном этапе β-лактамы являются препаратами выбора у пациентов как первой, так и второй клинической групп. Пациентам 1 клинической группы рекомендуется начинать лечение с амоксициллина, а при отсутствии эффекта рекомендовать макролид или доксициклин. У больных 2 клинической группы (с сопутствующей патологией и принимавших в последние 3 месяца антибактериальные препараты) лечение целесообразно начинать с защищенных аминопенициллинов (БЕТАКЛАВ). Препаратами второго ряда являются респираторные фторхинолоны или цефтаролин. Использование в своей практике протоколов лечения инфекций дыхательных путей позволит избежать ошибок при назначении эмпирической терапии и сократить сроки выздоровления пациентов.