

Раціональна комбінована антибактеріальна терапія першої лінії для лікування хворих на негостітальну пневмонію в умовах стаціонару

Т.О. Перцева, Т.В. Кіреєва, К.О. Белослудцева, М.А. Крихтіна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

З огляду на те, що негостітальна пневмонія (НП) є частим захворюванням, з приводу якого призначення антибіотиків є обов'язковим, у зарубіжній літературі з'являються роботи, присвячені раціоналізації вибору однокомпонентної чи комбінованої антибактеріальної терапії (АБТ) при цій патології, а також оптимізації термінів її призначення.

Мета дослідження: оцінювання ефективності, безпеки та раціональності призначення бета-лактаму в комбінації з азитроміцином (Хемоміцин® фірми-виробника «Хемофарм А.Д.», Сербія) у хворих на НП третьої клінічної групи.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 25 хворих на НП третьої клінічної групи, які проходили лікування у терапевтичних та пульмонологічних відділеннях м. Дніпро. Після встановлення діагнозу хворим призначали комбіновану АБТ: бета-лактаму, а саме: амоксицилін/клавуланат (у дозі 1,2 г тричі на добу внутрішньовенно) або цефтриаксон (у дозі 2 г один раз на добу внутрішньовенно), та макроліт – препарат азитроміцину Хемоміцин® фірми-виробника «Хемофарм А.Д.», Сербія (у дозі 500 мг один раз на добу перорально).

Результати. За результатами терапії у всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, констатовано одужання. Під час лікування хворих явних клінічних побічних ефектів препарату зафіксовано не було. Крім того, у хворих з наявністю супутньої кардіологічної патології погіршення стану з боку серцево-судинної системи, появи нових змін та/або подовження інтервалу QT (клінічно та згідно з даними електрокардіограми) не спостерігалось в жодному випадку. **Висновки.** 1. Наявність частішої супутньої патології та хибних звичок у госпіталізованих хворих на негостітальну пневмонію (НП) є фактором ризику наявності внутрішньоклітинних збудників, а також штамів типових респіраторних мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази. Це є показанням до додавання макролідів (переважно азитроміцину) до антибактеріальної терапії (АБТ) першої лінії, що діє на внутрішньоклітинні збудники та руйнує біоплівки гемофільної палички.

2. Комплексна ступінчаста АБТ стаціонарних хворих на НП з включенням у програми лікування триденного перорального курсу азитроміцину (Хемоміцин®) достовірно знижує сироватковий рівень маркера системного запалення СРП, є безпечною та високоефективною.

3. Препарат Хемоміцин® добре переноситься, може бути рекомендований як препарат вибору при проведенні комбінованої АБТ першої лінії хворих на НП третьої клінічної групи.

Ключові слова: негостітальна пневмонія, антибактеріальна терапія, азитроміцин, Хемоміцин.

Останнім часом світова громадськість розпочала багато-векторні програми боротьби з глобальною антибіотико-резистентністю. Завдяки тому, що негостітальна пневмонія (НП) є поширеним захворюванням з обов'язковим призна-

ченням антибіотиків, у зарубіжній літературі з'являються роботи, присвячені раціоналізації вибору однокомпонентної чи комбінованої антибактеріальної терапії (АБТ) при цій патології, а також оптимізації строків її призначення [7, 9].

Одним з найбільш дискусійних питань є призначення АБТ хворим на середньотяжку НП, яким надається допомога в умовах стаціонару, але вони не потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії (Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. щодо хворих третьої клінічної групи НП) [4]. Так, низкою авторів було продемонстровано відсутність клінічної ефективності додавання макролідів до бета-лактаму антибіотика при лікуванні хворих цієї категорії [6, 10, 12, 13]. Інші автори стверджують, що похилий вік та наявність супутньої патології є ризиком появи внутрішньоклітинних та резистентних збудників НП, що потребує призначення комбінованої АБТ.

Макроліди (особливо азитроміцин) діють на основні респіраторні збудники:

- грампозитивні коки (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*);
- грамнегативні бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*);
- внутрішньоклітинні збудники (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*).

Не слід забувати, що крім дії на основні респіраторні збудники макроліди здійснюють цілу низку додаткових ефектів. Так, азитроміцин перевершує інші препарати щодо дії на *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, включаючи їхні штамми, що продукують бета-лактамазу [6, 8]. Багато макролідів володіють постантибіотичним ефектом, однак у азитроміцину він виражений найбільш яскраво і зберігається від 5 до 7 днів після відміни препарату. Макроліди чинять не тільки антимікробний ефект, але і здатні надавати протизапальну, протівірусну дію, знижувати продукцію мокротиння і продукцію антимікробного пептиду, гальмувати утворення альгінату біоплівки і знижувати вироблення бактеріями вірулентних факторів. Ці плейотропні властивості макролідів були вивчені у багатьох дослідженнях [3, 6, 8, 12].

На відміну від європейських рекомендацій, згідно з якими додавання макролідів до лікування госпіталізованих хворих на НП розглядається індивідуально, в Україні передбачена обов'язкова комбінована терапія у цих хворих [1, 4]. Отже, дослідження переваги моно- чи двокомпонентної АБТ при лікуванні хворих на НП третьої клінічної групи є неможливим у наших умовах.

Мета дослідження: оцінювання ефективності, безпеки та раціональності призначення бета-лактаму в комбінації з азитроміцином (Хемоміцин® фірми-виробника «Хемофарм А.Д.», Сербія) у хворих на НП третьої клінічної групи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 25 хворих на НП третьої клінічної групи віком 36,0–70,0 року (середній вік становив 52,0

року), які проходили лікування у терапевтичних та пульмонологічних відділеннях міста Дніпро.

Критерії виключення з дослідження: непереносимість або попереднє вживання протягом 90 днів бета-лактамів та/або макролідів.

Встановлення діагнозу НП, визначення її тяжкості, а також призначення АБТ проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [4].

У першу добу після госпіталізації хворим проводили оцінювання загальних клінічних та лабораторних даних, рентгенограму органів грудної клітини (ОГК) у двох чи трьох проекціях, електрокардіограму, визначали виразність системного запалення, загальний аналіз мокротиння (за наявністю), виявляли етіологічний збудник (за можливості).

Виразність задишки оцінювали за запропонованою нами 5-бальною шкалою:

0 балів – відсутність задишки;

1 бал – легка задишка;

2 бали – помірна;

3 бали – виражена;

4 бали – дуже виражена задишка та необхідність у зв'язку з цим у респіраторній підтримці.

Виразність кашлю оцінювали за запропонованою нами 5-бальною шкалою:

0 балів – кашель відсутній;

1 бал – кашель невиразний, рідкий;

2 бали – кашель виразний, частий;

3 бали – кашель дуже виразний, частий;

4 бали – кашель дуже виразний, майже постійний.

Для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику щодо потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах була використана бальна оцінка даних за шкалою SMRT-CO, згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балам, низький ризик – 1 балам, середній ризик – 2 балам, високий ризик – 3 балам, дуже високий – 4 та більше [14].

Ідентифікацію етіологічного збудника проводили шляхом мікробіологічного аналізу харкотиння хворих та експрес-діагностики респіраторних патогенів у харкотинні за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Виразність системного запалення оцінювали шляхом визначення сироваткового рівня С-реактивного протеїну (СРП) імунотурбодиметричним методом. Для цього проводили забір венозної крові у першу добу стаціонарного лікування до призначення АБТ (етап 1), на 3–5 добу АБТ (етап 2), на 7–10 добу АБТ (етап 3). Оцінювання результатів проводили відповідно до встановлених норм [11].

Після встановлення діагнозу хворим призначали комбіновану АБТ: бета-лактама, а саме амоксицилін/клавуланат (у дозі 1,2 г тричі на добу внутрішньовенно) або цефтриаксон (у дозі 2 г один раз на добу внутрішньовенно), та макролід – препарат азитроміцину Хемомици[®] фірми-виробника «Хемофарм А.Д.», Сербія (у дозі 500 мг один раз на добу перорально).

Додатково хворим за наявності супутньої кардіологічної патології електрокардіограму повторювали на етапі 2 та етапі 3.

Статистичне оброблення отриманих результатів досліджень проводили з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [2, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після первинного обстеження виявлено, що стан всіх хворих на НП відповідав середньому ступеню тяжкості.

Під час аналізу анамнестичних даних встановлено, що всі хворі мали супутню патологію:

– хронічний бронхіт та хронічне обструктивне захворювання легень – у 6 хворих;

– артеріальна гіпертензія – у 5 хворих;

– ішемічна хвороба серця – у 4 хворих;

– клінічно значуща серцева недостатність – у 3 хворих;

– вторинні бронхоектази – у 2 хворих;

– цукровий діабет – у 2 хворих;

– муковісцидоз – в 1 хворого;

– неспецифічний виразковий коліт – в 1 хворого.

Крім того, додатковими факторами ризику були паління (8 хворих), зловживання алкоголем (3 хворих). Наявність таких супутніх обтяжливих станів зумовлює необхідність дії не тільки на типові респіраторні збудники, але і на атипіві, а також на штамів, які резистентні до бета-лактамічних антибіотиків.

На етапі 1 хворі мали задишку (1,8 [1–3] бала), досить виразний та частий кашель (2,1 [1–3] бала); температура тіла становила 38,5 [38,0–39,0]°С, частота дихальних рухів (ЧДР) – 20 [19–21] за 1 хв. За результатами бальної оцінки шкали SMRT-CO хворі мали низький або середній ризик потреби у респіраторній підтримці та вазопресорах (від 0 до 2 балів). Дані загального аналізу крові свідчили про наявність виразної запальної реакції: лейкоцитоз (9,2 [8,0–10,6]×10⁹/л) з паличкоядерним зсувом (9 [7–11] %), що супроводжувалося значно прискореною швидкістю осідання еритроцитів (25 [11–46] мм/г).

Суттєво підвищеними були і сироваткові рівні маркеру запалення. Рівень СРП на етапі 1 значущо відрізнявся від нормальних величин та становив 131,8 [95,8–188,0] мг/л, що перевищувало норму більше ніж у 13 разів (у нормі – до 10 мг/л) (р<0,001 за U-критерієм Манна-Уїтні).

Мікробіологічне дослідження було проведено 14 хворим з продуктивним кашлем, у 9 випадках агент вдалося виділити. У 4 хворих був ідентифікований *Streptococcus pneumoniae* (1 штамп виділився при бакпосіві, 3 – методом ПЛР), у 3 – *Hemophilus influenzae* (1 штамп виділився при бакпосіві, 2 – методом ПЛР), у 1 – *Staphylococcus aureus* (бакпосів), у 1 – *Chlamydia pneumoniae* (ПЛР).

На етапі 2 було виявлено, що стан 24 (96,0 %) хворих значно покращився. У них зменшилась виразність кашлю та задишки, знизилась ЧДР та температура тіла, знизився лейкоцитоз та зменшилась кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів, знизилась сироваткові рівні СРП (середній рівень СРП на етапі 2 становив 35 [12–55] мг/л, р<0,05 за Вілкоксоном порівняно з етапом 1).

В одного хворого спостерігали відсутність позитивних клінічних змін на тлі погіршення лабораторних показників та підвищення рівня СРП. Враховуючи, що у цього хворого за результатами мікробіологічного дослідження харкотиння був ідентифікований *Staphylococcus aureus*, чутливий лише до моксифлоксацину, призначену емпіричну АБТ (комбінацію цефтриаксону та азитроміцину), було замінено на комбінацію моксифлоксацину та тінаму.

На етапі 3 стан усіх хворих ще більш покращився, хоча у них і виявлялись ті чи інші симптоми захворювання: послаблення легеневого звуку, невиразні одно- або двобічні хрипи, дещо підвищена температура тіла (максимально до 37,2°С), клінічно незначущі зміни запального характеру у загальному аналізі крові, поодинокі незначущі збільшення сироваткового рівню СРП. Середній рівень СРП становив 12 [5–20] мг/л, що не відрізнялось від нормального показника.

У всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, констатовано одужання. Середній термін АБТ становив 10 [7–14] днів (з них 3 дні застосовували комбінацію парентерального бета-лактаму та перорального азитроміцину, наступні 7–9

днів – «захищений» пеніцилін перорально). Під час лікування хворих явних клінічних побічних ефектів препарату, підвищення активності печіночних трансаміназ чи креатиніну зафіксовано не було. У трьох пацієнтів відзначалися тимчасові нудота та/або здуття живота, виявити причини цих явищ не виявилось можливим, відміни препарату вони не потребували.

Крім того, у хворих з наявністю супутньої кардіологічної патології погіршення стану, появи нових змін та/або подовження інтервалу QT (клінічно та згідно з даними електрокардіограми) не спостерігалось в жодному випадку.

Отже, при лікуванні НП третьої клінічної групи препаратами першої лінії були і залишаються захищені амінопеніциліни або цефалоспорины III покоління в режимі ступінчастої терапії в комбінації з азитроміцином. При цьому використання препарату Хемомицин® є безпечним та високоефективним у даній категорії хворих.

Рациональная комбинированная антибактериальная терапия первой линии для лечения больных негоспитальной пневмонией в условиях стационара

Т.А. Перцева, Т.В. Киреева, К.О. Белослудцева, М.А. Крыхтина

Вследствие того, что негоспитальная пневмония (НП) является частым заболеванием, по поводу которого назначение антибиотиков является обязательным, в зарубежной литературе появляются работы, посвященные рационализации выбора однокомпонентной или комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) при этой патологии, а также оптимизации сроков ее назначения.

Цель исследования: оценка эффективности, безопасности и рациональности назначения бета-лактама в сочетании с азитромицином (Хемомицин® фирмы-производителя «Хемофарм А.Д.», Сербия) у больных НП третьей клинической группы.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 25 больных НП третьей клинической группы, проходивших лечение в терапевтических и пульмонологических отделениях г. Днепр. После установления диагноза назначали комбинированную АБТ: бета-лактама, а именно амоксициллин/клавуланат (в дозе 1,2 г три раза в сутки) или цефтриаксон (в дозе 2 г один раз в сутки) и макролид – препарат азитромицина Хемомицин® фирмы-производителя «Хемофарм А.Д.», Сербия (в дозе 500 мг один раз в сутки перорально).

Результаты. Согласно результатам терапии, у всех пациентов, включенных в исследование, констатировано выздоровление. При лечении больных явных клинических побочных эффектов препарата зафиксировано не было. Кроме того, у больных с сопутствующей кардиологической патологией ухудшения состояния со стороны сердечно-сосудистой патологии, появления новых изменений и/или удлиннения интервала QT (клинически и по данным электрокардиограммы) не наблюдалось ни в одном случае.

Заключение. 1. Наличие частой сопутствующей патологии и вредных привычек у госпитализированных больных негоспитальной пневмонией (НП) является фактором риска наличия внутриклеточных возбудителей, а также штаммов типичных респираторных микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Это является показанием к добавлению макролидов (преимущественно азитромицина) в антибактериальной терапии (АБТ) первой линии, который действует на внутриклеточные возбудители и разрушает биопленки гемофильной палочки.

2. Комплексная ступенчатая АБТ стационарных больных НП с включением в программы лечения трехдневного приема курса азитромицина (Хемомицин®) достоверно снижает сывороточный уровень маркера системного воспаления СРП, является безопасной и высокоэффективной.

3. Препарат Хемомицин® хорошо переносится, может быть рекомендован как препарат выбора при проведении комплексной АБТ первой линии больным НП третьей клинической группы.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, азитромицин, Хемомицин®.

ВИСНОВКИ

1. Наявність частої супутньої патології та хибних звичок у госпіталізованих хворих на негоспітальну пневмонію (НП) Дніпропетровської області є фактором ризику наявності внутрішньоклітинних збудників, а також штамів типових респіраторних збудників, які продукують бета-лактамази. Це є показанням до додання макролідів (переважно азитроміцину) до антибактеріальної терапії (АБТ) першої лінії, що діє на внутрішньоклітинні збудники та руйнує біоплівки гемофільної палички.

2. Комплексна ступінчаста АБТ стаціонарних хворих на НП з включенням у програми лікування триденного перорального курсу азитроміцину (Хемомицин®) достовірно знижує сироватковий рівень маркера системного запалення СРП, є безпечною та високоефективною.

3. Препарат Хемомицин® добре переноситься, може бути рекомендований як препарат вибору при проведенні комплексної АБТ першої лінії хворим на НП третьої клінічної групи.

Rational combined antibacterial therapy of the first line for treatment of patients with in-patient community-acquired pneumonia

T. Pertseva, T. Kirieieva, K. Bielosludtseva, M. Krykhtina

Given that community-acquired pneumonia (CAP) is a frequent disease, in which antibiotics are always prescribed, in foreign literature there are papers devoted to rationalizing of the choice of one-component or combination antibiotic therapy (ABT) in this pathology, as well as to optimize its terms appointment.

The objective: to evaluate the efficacy, safety and rationality of the appointment of beta-lactam in combination with azithromycin (Chemomycin® from the manufacturer Hemofarm AD, Serbia) in patients with CAP of the third clinical group.

Materials and methods. The study was attended by 25 patients the third clinical group of CAP, who were treated in the therapeutic and pulmonary departments of the city. After diagnosis, the patient was given a combined ABT: beta-lactam, namely, amoxicillin / clavulanate (at a dose of 1,2 g three times a day intravenously) or ceftriaxone (at a dose of 2 g once a day intravenously), and the macrolide, namely the preparation of azithromycin Chemomycin® from the manufacturer Hemofarm AD, Serbia (at a dose of 500 mg once daily orally).

Results. As a result, all patients included in the study, found recovery. In the treatment of patients, there were no apparent clinical side effects of the drug. In addition, in patients with the presence of concomitant cardiology, the deterioration of the condition, the appearance of new changes and/or prolongation of the QT interval (clinically and according to the electrocardiogram) was not observed in any case.

Conclusion. 1. The presence of a frequent concomitant pathology and false habits in hospitalized patients with CAP of our region is a risk factor for the presence of intracellular pathogens, as well as typical strains of respiratory pathogens producing beta-lactamase; this is an indication for the addition of macrolides (mainly azithromycin) to the first line ABT that acts on intracellular pathogens and destroys the Haemophilus influenzae biofilms.

2. Integrated step-by-step antibiotics inpatients with CAP in the three-day oral azithromycin treatment program (Chemomycin®) significantly reduces the serum level of the systemic inflammation marker of CRP, is safe and highly effective.

3. The drug Chemomycin® is well tolerated, it can be recommended as a drug of choice for conducting a complex first-line ABT for the patients with third clinical group of CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, azithromycin, Chemomycin®.

Сведения об авторах

Перцева Татьяна Алексеевна – Кафедра внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9. *E-mail: ukrxenia@gmail.com*

Киреева Татьяна Владимировна – Кафедра внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9. *E-mail: ukrxenia@gmail.com*

Белослудцева Ксения Олеговна – Кафедра внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9. *E-mail: ukrxenia@gmail.com*

Крыхтина Мария Андреевна – Кафедра внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9. *E-mail: ukrxenia@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзюблик Я.О. Рациональна антибіотикотерапія хворих на негоспітальну пневмонію III клінічної групи / Я.О. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 56–59.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: Морисон, 2000. – 320 с. – ISBN 966-7632-16-4. МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Перцева Т.А. Современный взгляд на фармакотерапию инфекций нижних дыхательных путей: место макролидов / Т.А. Перцева, Т.В. Киреева, М.А. Крыхтина // Український пульмонологічний журнал – 2015. – № 3. – С. 49–55.
4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – С. 146.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review / J.S. Lee, D.L. Giesler, W.F. Gellad et al. // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 593–602.
7. Antimicrobial resistance among respiratory Haemophilus influenzae isolates from pulmonology services over a six-year period / T.H. Geelen et al. // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 45 (8). – P. 606–611.
8. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications / M.J. Parnham, V. Erakovic Haber, E.J. Giamarellos-Bourboulis et al. // Pharmacological Therapy. – 2014. – Vol. 143. – P. 225–245.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013 Date last accessed: July 28, 2016. Date last updated: July 17, 2014.
10. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig et al. // Clinical Microbiological Infection. – 2011. – Vol. 17 (6). – P. E1–E59.
11. Mira J-P. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy / J-P. Mira, P-R. Burgel // Critical Care. – 2008. – Vol. 12 – P. 1–7.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE Guidance. www.nice.org.uk/guidance/cg191 Date last accessed: December 21, 2016. Date last updated: December, 2014.
13. Niederman M. S. Macrolide-Resistant Pneumococcus in Community-acquired Pneumonia. Is There Still a Role for Macrolide Therapy? / M.S. Niederman // American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. – 2015. – P. 191–216.
14. Patrick G.P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia / G.P. Patrick Charles, R. Wolfe, M. Whitby // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 47 (3) – P. 375–384.

Статья поступила в редакцию 11.04.2018