

УДК 616.24-002-085.281.9:616.98

Кострікова Ю.А., Пустовойт Г.Л., Ярмола Т.І.

ПИТАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ГРИПУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Вивчена специфіка та узагальнено підходи до АБТ для госпіталізованих хворих на НП з урахуванням особливостей епідсезону 2009. Проаналізовано програми АБТ, їх відповідність клінічним протоколам надання допомоги хворим НП та їх ефективність. Встановлена низька терапевтична ефективність монотерапії та доцільність призначення в якості стартової внутрішньовенної комбінації двох АБП. Доведена безпека та висока терапевтична ефективність респіраторних фторхінолонів.

Ключові слова: ГРВІ, грип, негоспітальна пневмонія, антибактеріальна терапія

Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) відносяться до найбільш масових захворювань і за даними багатьох спеціалістів займають провідне місце в структурі інфекційних захворювань, складаючи 80-90% всіх випадків інфекційної патології [6]. Констатується, що за рік в Україні на ГРВІ хворіє близько 10-12 млн. осіб. Однак при цьому відсутнє хоча б приблизне етіологічне розшифрування [3].

Доведені в багатьох дослідженнях факти зниження імунологічної резистентності та пригнічення функціональної активності різних ланок імунітету, під впливом дії грипу та багатьох інших вірусних інфекцій, призводять до загострення багатьох супутніх хронічних захворювань, а також до розвитку вторинних бактеріальних ускладнень. Все це дає змогу розглядати ГРВІ або грип як фактор, який значно підвищує захворюваність у цілому, а проблема лікування та профілактики їх набуває особливої значимості та актуальності.

Питання застосування раціональної антибактеріальної терапії (АБТ) є однією із найбільш актуальних проблем сучасної медицини взагалі, а при негоспітальній пневмонії (НП) - основою її успішного лікування, особливо в умовах епідемічного процесу. Незважаючи на постійне удосконалення та збільшення кількості антибактеріальних препаратів (АБП) майже скрізь відмічається зростання захворюваності на НП і погіршення її наслідків, показник помилок у діагностиці пневмонії досягає 35-50%, а у виборі антибактеріального препарату – 80% [5].

Метою нашого дослідження було оцінити специфіку і узагальнити підходи до АБТ для стаціонарних хворих на НП з урахуванням особливостей епідемічного стану 2009р., проаналізувати програми АБТ, їх відповідність до клінічних протоколів сучасних рекомендацій та ефективність. Робота проведена на базі трьох відділень 5^ї МКЛ, які на період епідемії грипу та ГРЗ працювали в режимі інфекційних відділень.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення даної мети було відібрано та проведена експертна оцінка 250 історій хвороб осіб, які лікувалися в інфекційних відділеннях 5-ї

МКЛ. З 02.11.2009 р. по 28.02.2010 р. проліковано 239 хворих, основним діагнозом яких відповідно була НП III і IV клінічної групи.

Серед хворих на НП було 113 (47,28%) чоловіків і 126 (52,72%) жінок, середній вік пацієнтів складав 43,3±1,1 роки. Хворих на НП III групи було 226 чол. (94,56%), серед яких 9 (3,77%) вагітних жінок і відповідно 13 (5,44%) осіб IV групи. Обстеження включало клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, оцінка основних вітальних функцій, а при необхідності проведення додаткових обстежень (за показаннями ехоКС, УЗД органів черевної порожнини, спірографія, пневмотахометрія, РЕГ, РВГ тощо), консультації суміжних спеціалістів.

Обов'язковим критерієм включення пацієнта до аналізу була рентгенологічна верифікація діагнозу НП.

Хворі поступали на лікування в стаціонар на 1-шу – 23-тю добу від початку захворювання. Медіана терміну від появи симптомів до госпіталізації (верифікації діагнозу НП) склала 4,81±0,98 дня. Термін стаціонарного лікування складав від 6 до 15 днів.

Клінічну ефективність АБТ оцінювали відповідно до критеріїв Європейських настанов з клінічної оцінки антимікробних лікарських речовин (1993) [8].

Ефективність застосування АБТ оцінювалася за динамікою клінічних симптомів, показників ЗАК та рентгенологічної картини в легенях. Зміни клінічних симптомів та лабораторних даних враховували до початку лікування, під час лікування (на 3-тю – 5-ту добу) та перед випискою із стаціонару.

Всім без винятку хворим, які були госпіталізовані в стаціонар, окрім рентгенологічного дослідження легень у двох проєкціях, проводилося неодноразове щоденне визначення насичення киснем капілярної крові за допомогою простого неінвазивного методу – пульсоксиметрії. Цільові рівні сатурації складали більше 90%, а у вагітних і пацієнтів із супутньою патологією – більше 94%.

Вірусологічні методи діагностики грипу та інших ГРВІ включали: дослідження мазків з носа методом ПЛР на РНК вірусу, серологічні методи

* Робота є власною ініціативою авторів

(дослідження парних сироваток крові з грипозними діагностикумами), дослідження змивів з носа методом ІФА на виявлення антигенів вірусу грипу тощо.

Етіологічний чинник пневмонії верифікувався за допомогою мікробіологічного дослідження. Оцінка бактеріологічного дослідження мокротиння проводилася лише у тих пацієнтів, де вдалося її зібрати для дослідження. Найчастішими бактеріальними збудниками пневмонії, що ускладнювала перебіг грипу, були *Str.pyogenes* (11чол.), *Klebsiella oxytoca* (3 чол.), *Klebsiella pneumoniae* (1 чол.) тощо.

Для призначення схем лікування хворих користувалися нормативними документами МОЗ України.

Результати та їх обговорення

Згідно наказу МОЗ України за № 832 від 13.11.2009 р. протягом перших п'яти днів лікування у стаціонарі всі хворі отримували протівірусний засіб таміфлю (озельтамівір) в дозі 0,075 двічі на день, а в реанімаційному відділенні у подвійній дозі, оскільки його призначення при ускладненому перебігу захворювання є обов'язковим в будь-які терміни хвороби.

Проаналізовано 239 історій хвороб з діагнозом НП, серед них 9 вагітних. Клінічний успіх був досягнутий у 220 (92,05%) пацієнтів. У 19 (7,95%) пацієнтів встановлена клінічна невдача. Серед хворих IV групи, які лікувалися в реанімаційному відділенні, у 8(61,54%) пацієнтів діагностована супутня патологія, причому у двох цукровий діабет і ожиріння, ще у одного – цукровий діабет, ХОЗЛ, ІХС, ГХ II ст., наявність яких значно обтяжували перебіг НП. Важкість стану хворих перш за все була обумовлена гіпоксією, тому у лікуванні використовували оксигенотерапію 100% киснем через маску з постійним моніторингом показників пульсоксиметрії.

Досвід роботи в умовах епідемічної ситуації 2009 р. довів необхідність призначення комбінованої АБТ, переважно парентерального застосування. Також широко використовувалося лікування в режимі ступеневої (step-down) терапії, особливо у пацієнтів із ранньою (адекватною) клінічною «відповіддю» на призначену АБТ.

Проведена експертна оцінка історій хвороб всіх хворих на НП, які лікувалися у, перепрофільованих в інфекційні відділення, 5-й МКЛ, дозволила проаналізувати частоту призначення антибіотиків різних класів та їх комбінацій у складі поєднаної АБТ і дати порівняльну оцінку ефективності лікування цієї категорії хворих в умовах епідемічного процесу 2009-2010 рр.

В таблиці 1 детально проаналізовані всі можливі комбінації АБП, які використовувалися при лікуванні хворих на НП як стартова (першочергова, емпірична) терапія, так і для повторного курсу лікування. При цьому обов'язково враховувалася ефективність її призначення з урахуванням клініко-рентгенологічних даних.

У переважної більшості хворих (94,14%) застосовувалася комбінована АБТ, тоді як у 14 хворих (5,86%) – монотерапія антибіотиками, причому у 4-х (28,57%), тобто у кожного третього хворого вона була неефективною. У 11 хворих на амбулаторному етапі проводилася попередня (стартова) пероральна антибіотикотерапія, яка виявилася неефективною, з приводу чого хворі і були госпіталізовані до стаціонару. Повторний курс АБТ був застосований у 52 (21,76%) хворих, тобто майже в кожному п'ятому випадку. Наведені дані проведеного порівняльного аналізу продемонстрували, що застосування сучасних АБП у вигляді монотерапії може свідчити про сповільнений позитивний терапевтичний ефект. Низька терапевтична ефективність стартової (емпіричної) монотерапії (4,18%) та високий відсоток необхідності повторного призначення нової комбінації АБП є свідченням доцільності застосування у пацієнтів на НП в період пандемічного грипу агресивної комбінованої АБТ переважно парентерального застосування. Отримані результати порівняльної оцінки АБТ узгоджуються з літературними даними, які доводять переваги застосування комбінованої АБТ над монотерапією в плані госпітальної смертності хворих на НП [10,11]. Якщо раніше була доведена доцільність застосування комбінованої АБТ у хворих з важким перебігом НП, то в останні роки з'явилися публікації про користь від аналогічної терапії у хворих зі середньо важким перебігом НП [9].

Порівняльна оцінка ефективності застосування різних комбінацій АБП у поєднаній терапії хворих на НП засвідчила високу ефективність антимікробної дії фторхінолонів, а саме: останні були компонентом комбінованої АБТ у 75,31% випадків (тобто у трьох із кожних чотирьох хворих), тоді як неефективними були комбінації їх у складі поєднання 27 (11,29%) хворих. Отримані результати високої ефективності фторхінолонів, особливо у комбінації з β-лактамами (57,32% на I етапі та 40,38% на II етапі), що відповідає основним стандартам лікування НП [4]. Отримані результати свідчать про високу позитивну терапевтичну активність фторхінолонів, що узгоджується з літературними даними [11]. Останні консенсусні документи Американського товариства інфекційних хвороб та Американського торакального товариства по лікуванню НП [12] рекомендують респіраторні фторхінолони як антибіотики першої лінії для лікування госпіталізованих пацієнтів з хронічними захворюваннями серця, легень, печінки або нирок, цукровим діабетом, зловживаннями новоутвореннями та іншими фоновими хворобами. Нові (респіраторні) фторхінолони підтвердили свою ефективність [12] у хворих як з легким, нетяжким і тяжким перебігом пневмонії та високим ризиком смерті (в тому числі у групах пацієнтів старшого віку, з супутньою патологією тощо).

**Таблиця 1.
Ефективність застосування монотерапії та комбінованої
АБТ як стартова і терапія для повторного курсу**

Комбінація препаратів	Першочергова (стартова) АБТ				Повторний курс АБТ			
	Ефективна		Неефективна		Ефективна		Неефективна	
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс	%
Цефалоспорин + макролід:								
Цефтриаксон + азитроміцин	23	9,62	2	0,84	9	3,76	2	0,84
Цефтриаксон+роваміцин(спіраміцин)	4	1,67	1	0,42	1	0,42		
Цефтриаксон + кларитроміцин	1	0,42	1	0,42	1	0,42	-	
Сульбактомакс + азитроміцин	1	0,42	-		-		-	
Цефазолін + азитроміцин	1	0,42	-		-		-	
Квадроцеф (цефепім) + азитроміцин	-		-		1	0,42	-	
Всього (n=34 + 14):	30	12,55	4	1,67	12	5,02	2	0,84
Амінопеніцилін + макролід:								
Амоксицилін/клавуланат + азитроміцин	7	2,93	-		3	1,26	1	0,42
Амоксицилін/клавуланат + кларитроміцин	1	0,42	-		2	0,84	-	
Амоксицилін/клавуланат+роваміцин	3	1,26	1	0,42	1	0,42	-	
Всього (n=12 + 7):	11	4,60	1	0,42	6	2,51	1	0,42
Цефалоспорин + фторхінолон:								
Цефазолін + левофлоксацин	2	0,84	-		1	0,42	-	
Цефазолін + гатифлоксацин	-		1	0,42	-		-	
Цефотаксим + ципрофлоксацин	1	0,42						
Цефотаксим + левофлоксацин	-		1	0,42	1	0,42		
Цефтриаксон + ципрофлоксацин	10	4,18	4	1,67	1	0,42	-	
Цефтриаксон + левофлоксацин	94	39,33	6	2,51	12	5,02	2	0,84
Цефтриаксон+ гатифлоксацин	3	1,26	2	0,84	1	0,42	1	0,42
Сульбактомакс + левофлоксацин	2	0,84	-		1	0,42	-	
Сульбактомакс + гатифлоксацин	2	0,84	-		-		-	
Квадроцеф + левофлоксацин	1	0,42	-		1	0,42	-	
Квадроцеф + гатифлоксацин	1	0,42	-		-		1	0,42
Всього (n=130 + 22):	116	48,54	14	5,86	18	7,53	4	1,67
Амінопеніцилін + фторхінолон:								
Амоксицилін/клавуланат + ципрофлоксацин	2	0,84	-		-		-	
Амоксицилін/клавуланат + левофлоксацин	15	6,28	2	0,84	2	0,84	1	0,42
Амоксицилін/клавуланат + гатифлоксацин	4	1,67	1	0,42	1	0,42	-	
Всього (n=24 + 4):	21	8,79	3	1,26	3	1,26	1	0,42
Фторхінолон + макролід:								
Левовфлоксацин + азитроміцин	9	3,76	4	1,67	-		1	0,42
Левовфлоксацин + кларитроміцин	2	0,84	-		-		-	
Гатифлоксацин + азитроміцин	1	0,42			2	0,84		
Гатифлоксацин + кларитроміцин	2	0,84	-		2	0,84	-	
Всього (n=18 + 5):	14	5,86	4	1,67	4	1,67	1	0,42
Фторхінолон + карбепенем (меропенем)								
Гатифлоксацин + меропенем	1	0,42	-		-		-	
Всього:	1	0,42	-		-		-	
Карбепенем (меропенем) + аміноглікозид (амікацин)								
Ронем (меропенем) + лорікацин (амікацин)	1	0,42	-		-		-	
Меропенем + гатифлоксацин	1	0,42	-		-		-	
Всього:	2	0,84	-		-		-	
Аміноглікозид + фторхінолон:								
Амікацин + гатифлоксацин	1	0,42	-		-		-	
Всього:	1	0,42	-		-		-	
Комбінація із трьох АБП:								
Цефотаксим + амоксицилін/клавуланат +азитроміцин	1	0,42	-		-		-	
Цефтриаксон + левофлоксацин + азитроміцин	2	0,84	-		-		-	
Всього:	3	1,26	-		-		-	
Разом (n=225 + 52): (94,14 + 21,76%)	199	88,44	26	11,56	43	82,69	9	17,31
Монотерапія стартова (n=14; 5,86%):								
Цефазолін								
Цефотаксим					1	0,42		
Цефтриаксон	3	1,26			1	0,42		
Сульбактомакс								
Квадроцеф (цефепім)								
Азитроміцин	3	1,26	1	0,42	4	1,67		
Кларитроміцин					1	0,42		
Роваміцин (спіраміцин)								
Ципрофлоксацин					1	0,42	1	0,42
Левовфлоксацин	3	1,26	1	0,42	2	0,84	1	0,42
Гатифлоксацин	1	0,42	2	0,84				
Всього (n=14 + 12): 10,88%	10	4,18	4	1,67	10	4,18	2	0,84

Висновки

1. За даними реальної лікарської практики лікування хворих на НП в умовах епідемії грипу та ГРВІ 2009 р. виявлено низьку терапевтичну ефективність монотерапії та доцільність призначення довірливої стартової (емпіричної) комбінації двох АБП.

2. Респираторні фторхінолони підтвердили свою безпечність та високу терапевтичну ефективність у хворих як з неважким, так і з важким перебігом НП та високим ризиком смерті (у тому числі у пацієнтів старшого віку та з наявною супутньою патологією).

3. Серед недоліків, на які необхідно звернути увагу під час лікування грипу та ГРВІ в епідемічний період, слід вважати феномен запізнення адекватної кваліфікованої допомоги (пізні звернення хворих до лікаря, пізня діагностика, пізні приймання стартової дози антибіотика, безрецептурний продаж антибіотиків, нерідко самостійне лікування хворих, недостатня обізнаність населення про тяжкий перебіг захворювання з блискавичним розвитком ускладнень, що є досить частою причиною смерті).

Література

1. Березняков И.Г. Внебольничные пневмонии / И.Г.Березняков. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 160 с.

2. Дзюблик О.Я. Эффективность та безпечність лефлорцину в терапії поза госпітальної пневмонії не тяжкого перебігу у хворих, які потребують госпіталізації / О.Я.Дзюблик, О.О.Мухін // *Doctor*. – 2006.- № 1. - С.48-49.
3. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ппульмонологія" – Київ., 2007.
4. Перцева А.Т. Ошибки диагностики и лечения внебольничных пневмоний (анализ качества оказания пульмонологической помощи жителям Днепропетровской области/ Киреева Т.В. // *Медицинские перспективы*. - № 1(XIV). – С. 112-117.
5. Сологуб Т.В. Грипп./ Ледванов М.Ю., Малый В.П. и др.// *Современные подходы к терапии: Пособие для врачей*. – М., 2007. – 47с.
6. Цой А.Н. Место левофлоксацина в фармакотерапии внебольничной пневмонии/ А.Н.Цой, В.В.Архипов // *РМЖ*. – 2003. - № 11(4). – С. 164-169.
7. Beam Jr.T.R. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. / Под ред. Чу-чалаина А.Г., Страчунского Л.С./ Ампипресс, Смоленск, 1996. – 320 с.
8. Garcia Vazquez E. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone / E.Garcia Vazquez, J.Meensa, J.A.Martinez // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*- 2005. - №24 (3).-P.190-195.
9. Mandell L.A. Infectious Diseases Society of America /Wunderink R.G., Azueto A. [et al.] // *American Thoracic Society consensus of community-acquired pneumonia in adults* // *Clin. Infect. Dis.* – V. 44, Suppl.2. - S27-S72.
10. Wateres G.W. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteriemic pneumococcal pneumoniae/ Sones G.W., Wunderink R.G. // *Arch. Intern. Med.* – 2001. - V. 161. – P. 1837-1842.
11. Weiss K. Clinical characteristics at initial presentation, and impact of dual therapy on the outcome of bacteriemic Streptococcus pneumoniae in adults / Low D.E., Cortes L. [et al.] // *Can. Respir. J.* – 2004. – V.11. – P. 589-93.
12. The Joint Commission and the Centers for Medicare and Medicaid Services. Specifications Manual for National Hospital Quality Measures. Version 2.6 b. April 2009.

Реферат

ВОПРОСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ ГРИППА

Кострикова Ю.А., Пустовойт А.Л., Ярмола Т.И.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, негоспитальная пневмония, антибактериальная терапия

Изучена специфика и обобщены подходы к АБТ для госпитализированных больных НП с учетом особенностей эпидсезона 2009 г. Проанализированы программы АБТ, их соответствие клиническим протоколам оказания помощи больным НП и их эффективность. Установлена низкая терапевтическая эффективность монотерапии и целесообразность назначения стартовой внутривенной комбинации двух АБП. Доказана безопасность и высокая эффективность респираторных фторхинолонов.

Summary

ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN FLU EPIDEMIC

Kostrikova Ya.A., Pustovoit A.L., Yarmola T.I

Key words: SARS, influenza, community acquired pneumonia, antibacterial therapy

This paper is devoted to study of specific character and to generalize the approaches referring to antibacterial therapy for patients hospitalizes with community acquired pneumonia taking into consideration the peculiarities of epidemic period 2009. The authors have analyzed the antibacterial therapy programs, their appropriateness to the clinical protocols of medical care for patients with community acquired pneumonia and their effectiveness. It has been found out the low therapeutic effectiveness of monotherapy and low advisability in administering initial intravenous combination of two antibacterial drugs. There ahs been proved the safety and high effectiveness of respiratory fluoroquinolones.