

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

В.Е. Ноников

ФГУ "ЦКБ с поликлиникой" УД Президента РФ, Москва

Рассматриваются принципы диагностики пневмоний с позиций доказательной медицины. Приведены данные об этиологии внебольничных пневмоний. Подчеркивается, что особенностью современной эпидемиологической обстановки является значительное увеличение частоты микоплазменных и хламидийных заболеваний нижних отделов дыхательных путей. Рассмотрены вопросы выбора антибиотика первого ряда для лечения пневмоний. Изложены особенности спектра действия и применения макролидов, которые широко используются в поликлиниках и стационарах. Представлены преимущества диспергируемой формы джозамицина (Вильпрафена солиутаба). Сформулированы программы антибактериальной терапии внебольничных пневмоний на дому и в условиях стационара. Приведены собственные данные по многолетнему опыту лечения пневмоний.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, этиологические агенты, антибактериальная терапия, макролиды, диспергируемые таблетки, джозамицин, Вильпрафен солиутаб

Пневмония относится к числу распространенных заболеваний и занимает 4–5-е места в структуре смертности развитых стран. Летальность при пневмониях составляет 2–5 % и возрастает до 15–20 % среди лиц пожилого и старческого возраста. Основу эффективного лечения пневмоний составляет антибактериальная химиотерапия. Повсеместное распространение получила сугубо прагматическая дифференциация пневмоний на внебольничные, развившиеся вне стен стационара, и внутрибольничные, или госпитальные [3–6]. Столь условное деление пневмоний является оправданным, потому что различаются их этиологические агенты. Суждение о месте развития пневмонии врач может вынести незамедлительно после сбора анамнеза и, следовательно, более обоснованно подойти к выбору антибактериального средства.

Этиология и проблемы диагностики

Внебольничные пневмонии (ВП) обычно вызываются пневмо-, стрептококками, гемофильными палочками. В последние годы повысилась эпидемиологическая значимость таких агентов, как микоплазма, хламидии, легионелла. Эти внутриклеточные инфекции передаются воздушно-капельным путем. Рост их частоты обусловлен значительным увеличением числа зарубежных поездок граждан нашей страны и усилением миграци-

онных процессов. Факторами риска возникновения воздушно-капельных инфекций являются авиAPERелеты и системы кондиционирования воздуха. У молодых лиц ВП чаще вызываются моноинфекцией, а у лиц старше 60 лет – ассоциациями возбудителей, 3/4 которых представляют собой сочетанное грамположительной и грамотрицательной флоры [1].

Принято выделять ряд клинических ситуаций, при которых развитие ВП чаще обусловлено определенными агентами. У лиц молодого возраста, неотягощенных сопутствующими заболеваниями, ВП часто вызывают пневмококки, а также микоплазма и хламидии в силу большей социальной активности. У лиц старше 60 лет при ВП из мокроты обычно выделяют пневмококки и гемофильные палочки. При предшествующих заболеваниях, особенно у лиц, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, вероятными патогенами являются пневмококки, гемофильные палочки, моракселла. Развитие пневмонии в условиях семейной вспышки острой респираторно-вирусной инфекции настораживает в отношении не только вирусной природы заболевания, но и таких агентов, как микоплазма и хламидии. При контактах с птицами высока вероятность хламидийной инфекции, причем следует учитывать, что значительная часть городских голубей инфицирована этим патогеном. Аспирационный синдром неред-

ко является причиной пневмонии, вызванной грамотрицательной флорой и/или анаэробами.

Диагностика пневмонии обычно [2, 6] основывается на таких признаках, как повышение температуры до фебрильных и субфебрильных цифр, кашель (чаще с отделением мокроты); реже отмечаются озноб, плевральная боль, одышка. При долевых пневмониях выявляются признаки консолидации легочной ткани – укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, усиление голосового дрожания. Наиболее часто при ausкультации выявляются локальные мелкопузырчатые хрипы или характерный феномен крепитации. У лиц пожилого и старческого возраста классические проявления пневмонии могут отсутствовать. Возможны лихорадка, гипотермия, спутанность сознания, одышка (или сочетание этих симптомов).

Внелегочные проявления помогают пониманию природы болезни. Так, буллезный отит и полиморфная эритема характерны для микоплазмоза, узловатая эритема часто наблюдается при туберкулезе, ретинит типичен для цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмоза, кожные сыпи обычны при кори и ветряной оспе.

Диагноз пневмонии подтверждается данными рентгенологического исследования, проведение которого значительно уменьшает вероятность диагностических ошибок. При рентгенографии легких выявляются инфиль-

тративные изменения легочной паренхимы, устанавливается локализация и распространенность воспалительного процесса. При вирусных и микоплазменных ВП у части больных рентгенологически выявляются интерстициальные воспалительные изменения, которые иногда описываются как “усиление рисунка”. Рентгенологическое исследование выявляет и такие осложнения пневмонии, как плеврит и абсцедирование.

Типичными являются изменения лейкоцитарной формулы: лейкоцитоз более $10,0 \times 1000/\text{мкл}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (более 10 % палочкоядерных нейтрофилов), токсическая зернистость нейтрофилов. Следует отметить, что при микоплазменных и хламидийных пневмониях нередко воспалительные сдвиги в лейкоцитарной формуле минимальны или могут отсутствовать. При ВП повышается уровень С-реактивного белка, фибриногена.

Для установления этиологии пневмонии проводят посев мокроты, что обеспечивает точную диагностику, если осуществляется до начала антибактериальной терапии. Бактериологические исследования не позволяют выявить внутриклеточные агенты (микоплазму, хламидии и легионеллу) и для идентификации этих возбудителей применяют серотипирование – определение в сыворотке крови специфических антител к этим микроорганизмам.

Антибактериальная терапия

Существенным является тот факт, что врач может оценить клиническую ситуацию (эпидемиологические, клинические и рентгенологические особенности, предшествующие заболевания, факторы риска) значительно раньше, чем будут получены лабораторные данные, касающиеся этиологического фактора. Даже в условиях современного клинического стационара лишь у половины больных пневмонией удастся достоверно расшифровать этиологию, причем этиологическая диагностика может длиться до 10–14 дней (максимальные сроки выделения гемокультуры или определение антител в парных сыворотках). Поэтому почти всегда выбор антибиотика пер-

вого ряда осуществляется эмпирически. Правильное суждение о природе заболевания является решающим при назначении препарата, потому что спектр действия антибактериальных средств хорошо известен. При этом всегда необходимо учитывать аллергологический анамнез.

В последние годы стала проблемой приобретенная резистентность к антибиотикам. Причинами этого явления являются неправильный выбор антибиотика, использование препаратов в недостаточной суточной и курсовых дозах, а также частое и необоснованное применение антибактериальных средств. Во многих регионах нашей страны отмечают значительные уровни резистентности к тетрациклинам и ко-тримоксазолу (Бисептолу) из-за многолетнего шаблонного применения этих препаратов.

Максимальная эффективность антибиотиков отмечается в тех случаях, когда препарат активен в отношении возбудителя ВП, создает достаточные концентрации в очаге инфекции и действующие концентрации поддерживаются в течение необходимого времени.

При лечении госпитализированных больных ВП чаще всего назначают цефалоспорины III поколения, несколько реже – макролиды. Третье место по частоте применения занимают фторхинолоны. В амбулаторной практике чаще всего используют макролиды и фторхинолоны.

Для амбулаторного лечения ВП рекомендуется пероральная терапия макролидами, цефалоспоринами, респираторными фторхинолонами и аминопенициллинами, усиленными ингибиторами β -лактамаз [3–5]. Оптимальными антибиотиками для подавления внутриклеточных агентов (легионеллы, микоплазмы, хламидий) являются макролиды, которые одновременно являются и альтернативными препаратами лечения стрептококковой (пневмококковой) инфекции у лиц с аллергией на β -лактамы. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды разделяют на 14-членные (klarитромицин, рокситромицин, эритромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, мидекамицин, спирамицин).

Все макролиды подавляют пневмо-, стрепто-, стафилококки и внутриклеточные агенты. Считается, что азитромицин и klarитромицин активны и в отношении гемофильных палочек. Макролиды создают высокие концентрации в легочной паренхиме и макрофагах. Доказано, что макролиды обладают постантибиотическим эффектом, т. е. после отмены препарата в легочной паренхиме сохраняется эффективная концентрация антибиотика. Это в наибольшей степени доказано в отношении азитромицина, что определило ряд рекомендаций по 5-дневной терапии ВП этим антибиотиком. Азитромицин принимают один раз в сутки по 500 мг. Klarитромицин назначают по 500 мг 2 раза в сутки, а его пролонгированную форму (Клацид СР) – по 1,0 г один раз в сутки.

Значительный интерес представляют диспергируемые таблетки джозамицина (Вильпрафен солитаб), которые можно принимать как в виде таблеток по 1,0 г каждые 12 часов, так и в растворе (таблетки Вильпрафена солитаба легко растворяются в воде). Диспергируемые таблетки обеспечивают равномерность и стабильность всасывания, что создает предсказуемую клиническую эффективность. Для этого препарата характерна более высокая активность в отношении некоторых стрептококков и стафилококков по сравнению с 14- и 15-членными макролидами [3]. При применении этой лекарственной формы снижается время нахождения препарата в кишечнике, что уменьшает риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Таким образом, технология солитаб улучшает биодоступность, тем самым повышая эффективность, и уменьшает побочные эффекты. Джозамицин считается [3–4] наиболее безопасным для лечения беременных.

В своей практике мы чаще всего применяем азитромицин, klarитромицин и Вильпрафен солитаб. Последний из перечисленных макролидов особенно удобен для лиц пожилого и старческого возраста, которые предпочитают принимать таблетки, растворенные в воде. По тем же показаниям, что и макролиды, могут назначаться тетра-

циклины (доксциклин), однако следует помнить о нередкой резистентности грамположительной флоры к этому препарату.

Если есть предположение, что причиной пневмонии является смешанная флора, логично использовать амоксициллин/клавуланат по 1000 мг 2 раза в сутки. Недостатком β -лактамов является то, что они не подавляют внутриклеточные агенты.

В последние годы значительный интерес вызывают фторхинолоны последних поколений, к которым относятся доксициклин и моксифлоксацин. Эти препараты эффективно подавляют грамположительные микроорганизмы, их применение высокоэффективно в отношении внутриклеточных микроорганизмов — легионелл, микоплазм, хламидий. Левофлоксацин дозируется по 500 мг/сут, а моксифлоксацин по 400 мг/сут. Из-за широкого спектра действия в отношении актуальных для пульмонологии патогенов эти фторхинолоны получили название “респираторных” и также рекомендуются [4–5] в качестве препаратов для лечения ВП.

В отношении анаэробной флоры, нередко ответственной за аспирационные пневмонии, активны метронидазол, клиндамицин, цефепим, карбапенемы. Пневмоцистные пневмонии лучше всего лечить ко-тримоксазолом (Бисептолом).

Больные ВП подлежат госпитализации при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, при наличии серьезных фоновых заболеваний, пожилым и старческом возрасте, по социальным показаниям. Жизненной необходимостью в таких ситуациях является подавление всех возможных возбудителей пневмонии, потому что в случае ошибки при выборе антибиотика исход терапии может быть фатальным. При госпитализации больных ВП мы назначаем им парентерально цефалоспорины III–IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) в сочетании с пероральным приемом макролидов (азитромицин, кларитромицин, Вильпрафен солиутаб) или цефалоспорины III–IV поколений парентерально в сочетании с ципрофлоксацином. В последующем, при улучшении состояния больного, уточнении клинической ситуации или возбудителя пневмонии, объем антибактериальной химиотерапии уменьшается до необходимого минимума. Такой подход к лечению пневмоний тяжелого течения общепризнан [3–5] и называется “деэскалационной антибактериальной терапией”. Эта тактика не может применяться при аллергии к β -лактамам антибиотикам: в такой клинической ситуации (при тяжелом течении пневмонии) назначают внутривенную терапию лево-

флоксацином или ципрофлоксацином по 400 мг 2 раза в сутки.

При лечении ВП мы нередко применяем ступенчатую антибактериальную терапию, которая начинается [1, 2, 4] с парентерального (обычно внутривенного) применения антибиотика в течение 2–3 дней. При улучшении состояния пациент продолжает терапию, используя антибиотик перорально. Применение антибактериальных химиопрепаратов в режиме ступенчатой терапии позволяет обеспечить эффективную терапию, экономически более рентабельную по сравнению с парентеральным применением антибиотиков.

При неосложненной ВП длительность антибактериальной терапии составляет 7–10 дней. Пневмонии, вызванные внутриклеточными микроорганизмами, требуют более длительного применения антибиотиков. При микоплазменной и хламидийной ВП длительность антибактериальной терапии составляет 14, а при легионеллезе — 21 день.

Клинический опыт показывает, что эмпирическая антибактериальная терапия пневмоний должна быть ранней и ориентированной на подавление широкого спектра потенциальных этиологических агентов. От правильного выбора антибактериальных препаратов первого ряда во многом зависят результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноников В.Е., Маликов В.Е., Евдокимова С.А., Лукашова Л.Е., Колюбякина И.В. Антибиотики в пульмонологии // “Кремлевская медицина — клинический вестник”. 2005. № 1. С. 20–23.
2. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика пневмоний и выбор антибактериальной терапии // Клиническая фармакология и терапия. 2009. № 5. С. 10–13.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск, 2007. 464 с.
4. Bartlett JG. 2005-6 Pocket Book of Infectious Disease Therapy. Lippincott Williams & Wilkins. 2004;349.
5. Гилберт Д.Н., Моллеринг Р.С., Эллиопулос Д.М., Сэнд М.А. Сэнфордский справочник: антимикробная терапия. М., 2009. 288 с.
6. Zackon H. Pulmonary Differential Diagnosis. W.B. Saunders. 2000;885.

Информация об авторе:

Ноников Владимир Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением пульмонологии ФГУ “ЦКБ с поликлиникой” УД Президента РФ.
Тел. 8 (495) 414-06-83, e-mail: nonikov@cch.p