

УДК 616.24-002-085.281.9:616.98

## Раціональна антибактеріальна терапія у хворих на негоспітальну пневмонію в умовах епідемії грипу 2009 р. (власні спостереження)

О.О. Гуцаленко, І.П. Катеренчук, Ю.А. Кострікова, Л.М. Сало, В.В. Томенко,  
О.В. Манойло, О.І. Міхійченко, О.С. Мартиненко, А.М. Дзюба, І.І. Ковтун, О.В. Карлов,  
В.П. Фалько

*ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", 5-та міська клінічна лікарня, Полтава*

**Ключові слова:** грип, епідемія, негоспітальна пневмонія, антибіотикотерапія

**Г**рип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) відносяться до найбільш масових захворювань, і, за багаточисельними даними, займають провідне місце в структурі інфекційних захворювань, складаючи 80-90% всіх випадків інфекційної патології [6]. В Україні протягом року на ГРВІ хворіє близько 10-12 млн. осіб, однак вірусологічна діагностика щодо ідентифікації штаму збудника практично відсутня [3]. Оскільки вірус грипу здатний щорічно спричиняти епідемії та пандемії, можна вважати, що грип є проблемою світового значення. За даними ВООЗ, кількість хворих на ГРВІ за рік сягає 1,5 млрд., тобто щорічно хворіє кожен четвертий мешканець планети. Грипу та іншим ГРВІ належать провідна роль у медичних, соціальних та економічних наслідках для суспільства.

Захворюваність на пневмонію як серед населення взагалі, так і серед вагітних носить сезонний характер і частіше виникає в холодну пору року. Провокуючим фактором є переохолодження. Епідемія грипу та ГРВІ сприяє частішому виникненню пневмоній, спричинених різноманітними вірусами. Вважають, що віруси сприяють подальшому приєднанню бактеріальної та мікоплазмової інфекції.

Основною відмінністю минулорічного епідемічного процесу є саме поява в структурі захворюваності пандемічного грипу, що викликаний вірусом А(Н1N1) – збудником так званого Каліфорнійського («свинячого») грипу. Як відомо, від ускладнень грипу помирає значно більше людей, ніж безпосередньо від нього самого. До найчастіших ускладнень грипу належать вірусні, бактеріальні чи вірусно-бактеріальні пневмонії. Найчастіше ускладнення грипу А(Н1N1) Каліфорнія - тотальна одно- або двобічна пневмонія з геморагічним компонентом (без набряку легень), важкий респіраторний синдром – дихальна недостатність 3-4 ступенів з необхідністю застосування оксигенації, ШВЛ (бронхоскопії тощо).

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 відзначається зростання захворюваності на НП і погіршення її наслідків, показник помилок у діагностиці пневмонії досягає 35-50%, а у виборі антибактеріального препарату – до 80% [5]. Зважаючи на принципи вимоги раціональної терапії можна вважати, що саме АБП є тією групою препаратів, які використовуються найбільш нераціонально.

На жаль, у даний час точна та швидка ідентифікація збудника НП у більшості випадків утруднена у зв'язку з чим досить часто проведення етіотропного лікування є практично неможливим. Узагальнений досвід застосування антибіотиків при лікуванні хворих на НП протягом чотирьох місяців роботи в умовах інфекційного відділення, з урахуванням особливостей епідемічної ситуації, яка склалася восени 2009 р. в Україні взагалі та на Полтавщині зокрема, дозволяють узагальнити і обґрунтувати основні принципи стартової емпіричної терапії.

Метою нашого дослідження було оцінити специфіку і узагальнити підходи до АБТ для стаціонарних хворих на НП з урахуванням особливостей епідемічного стану у 2009 р., проаналізувати програми АБТ, їх відповідність клінічним протоколам сучасних рекомендацій та ефективність. Робота проведена на базі відділень міської клінічної лікарні, які на період епідемії грипу та ГРЗ працювали в режимі інфекційних відділень.

### Матеріал і методи

Для вирішення мети дослідження була проведена експертна оцінка 250 історій хвороб осіб, які лікувалися у період епідемії грипу у відділеннях міської клінічної лікарні. З 02.11.2009 р. по 28.02.2010 р. проліковано 239 хворих, основним діагнозом яких відповідно була НП III і IV клінічної груп, серед яких 9 вагітних із нетяжким перебігом НП, які лікувалися у листопаді 2009 р. З грудня 2009 р. лікування вагітних з пневмоніями у м. Полтава проводили виключно в стаціонарах III рівня надання медичної допомоги у відповідності до наказів МОЗ України за № 813 “Про затвердження алгоритму надання медичної допомоги хворим на пандемічний грип А, викликаний вірусом А (H1/N1) Каліфорнія” від 11.11.2009 р. та “Рекомендації щодо особливостей ведення вагітних, хворих на грип типу А (H1/N1) Каліфорнія” за № 04.02.20-1059 від 13.11.2009 р.

Серед хворих на НП було 113 (47,28%) чоловіків і 126 (52,72%) жінок, середній вік пацієнтів складав  $43,3 \pm 1,1$  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, оцінку основних вітальних функцій, а при необхідності проведення додаткових обстежень (спірографія, пневмотахометрія, за показаннями ЕхоКС, УЗД органів черевної порожнини, РЕГ, РВГ тощо), консультації суміжних спеціалістів.

Обов'язковим критерієм включення пацієнта до аналізу була рентгенологічна верифікація діагнозу НП. Критеріями виключення з аналізу були випадки виявлених в процесі обстеження та лікування інших захворювань (11 хворих), а саме: туберкульоз легень (4 хворих), рак легень (2 хворих), у 4 хворих з кардіомегалією різного генезу виявлені ознаки венозного застою у малому колі кровообігу, у 1 хворого на 6 добу лікування діагностовано гострий інфаркт міокарду.

Усі хворі поступили на лікування в стаціонар на 1-шу – 23-тю добу від початку захворювання. Лише один пацієнт був госпіталізований через місяць від появи перших ознак хвороби. Медіана терміну від появи симптомів до госпіталізації (верифікації діагнозу НП) склала  $4,81 \pm 0,98$  дня, а від госпіталізації до переведення в реанімаційне відділення – 1 день (0-2). Термін стаціонарного лікування складав від 6 до 15 днів і лише у двох випадках відповідно складав 21 і 25 ліжко-день.

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

Клінічне одужання – вираженість симптомів відповідає початковому рівню (досягнення фази ремісії).

Клінічне покращення – зменшення симптомів захворювання і нормалізація температури тіла (досягнення неповної ремісії).

Клінічна неефективність – відсутність позитивної динаміки.

1 і 2 розглядалися як «клінічний успіх», 3 – як «клінічна невдача».

Ефективність застосування АБТ оцінювалася за динамікою клінічних симптомів, показників загального аналізу крові (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.

Динаміку рентгенологічної картини оцінювали індивідуально для кожного хворого з урахуванням ступеня важкості перебігу НП, клінічної ефективності антибіотиків (як правило, неодноразово в процесі лікування і для оцінки достатності АБТ). Результати розглядалися як:

- ✓ «Покращення» - при зменшенні чи повному зникненні рентгенологічних ознак НП.
- ✓ «Погіршення» - у разі погіршення чи появи нових рентгенологічних ознак НП порівняно з вихідними.
- ✓ «Без змін» - за відсутності покращення порівняно з рентгенограмою до початку лікування.

Всім хворим, які були госпіталізовані в стаціонар, окрім рентгенологічного дослідження легень у двох проекціях, проводилося неодноразове щоденне визначення насичення киснем капілярної крові за допомогою простого неінвазивного методу – пульсоксиметрії. Це дозволяло своєчасно виявляти пацієнтів із артеріальною гіпоксемією, а при вираженому зниженні сатурації крові киснем хворих негайно переводити до реанімаційного відділення. У разі помірного зниження сатурації хворим проводили оксигенотерапію 100% киснем через носові катетери, а при недостатньому ефекті – через маску. Ціль роботи мокротиння з урахуванням чутливості виділених збудників.

Проведений аналіз лікування хворих на НП засвідчив, що зворотній розвиток рентгеноморфологічних змін у легенях на контрольних рентгенограмах під час проведення АБТ виявлено у 202 (84,52%) хворих, збереження залишкових змін на рентгенограмі у вигляді зменшення інфільтрації, посилення легеневого малюнка виявлено відповідно у 18 (7,53%). Порівняльна оцінка

рентгенологічних даних до і після лікування дозволила виявити відсутність покращення та негативну динаміку відповідно у 15 (6,28%) та 4 (1,67%) хворих.

Порівняльна оцінка ефективності застосування різних комбінацій АБП у поєднаній терапії хворих на НП засвідчила високу ефективність антимікробної дії фторхінолонів, які були компонентом комбінованої АБТ у 75,31% випадків (тобто у трьох із кожних чотирьох хворих), тоді як неефективними були комбінації їх у складі поєднання у 27 (11,29%) хворих. Отримані результати високої ефективності респіраторних фторхінолонів, особливо у комбінації з  $\beta$ -лактамами (відповідно 57,32% на I етапі та 40,38% на II етапі), узгоджуються з наявними публікаціями [13] стосовно можливості застосування такої комбінації АБП як препаратів I лінії (стартової, емпіричної терапії) та відповідає основним стандартам лікування НП в Україні [4]. Таке поєднання виявилось неефективним відповідно у 7,11% та 2,09% хворих. Останні консенсусні документи Американського товариства інфекційних хвороб та Американського торакального товариства по лікуванні НП [10] рекомендують респіраторні фторхінолони як АБП першої лінії для лікування госпіталізованих пацієнтів з хронічними захворюваннями серця, легень, печінки або нирок, цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями та іншими фоновими хворобами. Респіраторні фторхінолони підтвердили свою ефективність [10] 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).

Аналіз випадків неефективного поєднання комбінації респіраторних фторхінолонів з цефалоспоринами та амінопеніцилінами відповідно у 8,25% та 15,79% хворих свідчить про доцільність призначення комбінації фторхінолон+цефтріаксон у порівнянні з фторхінолон+захищений амінопеніцилін, оскільки остання комбінація у два рази частіше є причиною клінічної невдачі (неефективності).

Принципові вимоги раціональної фармакотерапії – це підхід до вибору препарату за критерієм ризик/користь (після оцінки співвідношення ризик/користь). Що стосується респіраторних фторхінолонів, то ще з середини 1990-х років вони постійно займають провідне місце в алгоритмах вибору АБП на принципах доказової медицини [7]. Доведено, що застосування парентеральних форм левофлоксацину у ступеневій АБТ госпіталізованих хворих з нетяжким перебігом НП є однаково безпечним і ефективним [2]. Наші спостереження теж підтвердили високу ефективність та безпечність парентерального застосування левофлоксацину, частота використання якого, як компонента комбінованої АБТ, складала 67,78% від загальної кількості, а аналогічний показник для всіх респіраторних фторхінолонів становив 79,08%. Переносимість терапії фторхінолонами була хорошою, ознак токсичності препарату та інших побічних дій, за винятком алергічної реакції у двох хворих (0,84%), не відзначалося. Правильний вибір АБП у хворих на НП дозволить запобігти розвитку тяжкого перебігу та ускладнень захворювання.

## Висновки

Аналіз ефективності антибактеріальної терапії НП в умовах епідемії грипу та ГРВІ 2009 р. виявив низьку терапевтичну ефективність монотерапії та доцільність призначення доведеної стартової (емпіричної) комбінації двох АБП.

При лікуванні НП залишається достатньо високим (до 20%) відсоток клінічних випадків повторного призначення нової комбінації АБП.

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

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). За умови вчасної госпіталізації хворих до інфекційного відділення та вжиття адекватних діагностично-лікувальних заходів імовірність розвитку життєво небезпечних ускладнень є значно меншою.

## Література

1. Беззязков П.Г. *Внебольничные пневмонии*. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 160 с.
2. Дзюблик О.Я., Мухін О.О. *Ефективність та безпеність левофлоксацину в терапії поза госпітальної пневмонії не тяжкого перебігу у хворих, які потребують госпіталізації*. // *Достог.* – 2006. - № 1. - С.48-49.
3. *Епідемічна обстановка: закономірний еволюційний процес, безпідставна паніка чи реальна загроза?..* // *Терапія*. - 2009. - № 6-7. – С. 5-7
4. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". – Київ., 2007.
5. Перцева А.Т., Киреева Т.В. *Ошибки диагностики и лечения внебольничных пневмоний (анализ качества оказания пульмонологической помощи жителям Днепропетровской области)* // *Медицинские перспективы*. - № 1. – С. 112-117.
6. Сологуб Т.В., Леваков М.Ю., Малыш В.П. и др. *Грипп. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей*. – М., 2007. – 47с.
7. Цой А.Н., Архипов В.В. *Место левофлоксацина в фармакотерапии внебольничной пневмонии*. // *РМЖ*. – 2003. - № 11. – С. 164-169.
8. Veat Jr.T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. (Eds.) *Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств*. /Под ред. Чучалина А.Г., Страчунского А.С. – Ампипрес, Смоленск, 1996. – 320 с.

9. Garcia Vazquez E., Meensa J., Martinez J.A., Marcos M.A. Puig J., Ortega V. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005.-V. 24.-P. 190-195.
10. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. (2007) Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007.-V.44 (Suppl.2).- S27-S72.
11. Waters G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumoniae // *Arch. Intern. Med.* 2001.-V.161.-P. 1837-1842.
12. Weiss K., Low D.E., Cortes L. et al. Clinical characteristics at initial presentation, and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* in adults // *Can. Respir. J.* 2004.-V.11.-P. 589-593.
13. [Guideline] The Joint Commission and the Centers for Medicare and Medicaid Services. Specifications Manual for National Hospital Quality Measures. Version 2.6b. April 2009.

### Рациональная антибактериальная терапия при негоспитальной пневмонии в условиях эпидемии гриппа 2009 г. (собственные наблюдения)

О.А. Гуцаленко, И.П. Катеренчук, Ю.А. Кострикова, Л.Н. Сало, В.В. Томенко, Е.В. Манойло, О.И. Михиенко, Е.С. Мартыненко, А.М. Дзюба, И.И. Ковтун, О.В. Карлов, В.П. Фалько

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 эффективность.

Установлена низкая терапевтическая эффективность монотерапии и целесообразность назначения стартовой внутривенной комбинации двух АБП. При лечении НП достаточно высокой остается частота повторного назначения новой комбинации АБП (практически каждому пятому больному). Респираторные фторхинолоны подтвердили свою безопасность и высокую терапевтическую эффективность у больных как с нетяжелой, так и тяжелой НП и высоким риском смерти (в том числе у пациентов старшего возраста и наличием сопутствующей патологии).

### Rational antibacterial therapy of community acquired pneumonia in the flu epidemic 2009 (own observations)

O.A. Gutsalenko, I.P. Katerenchuk, YA. Kostrikova, L.N. Salo, V.V. Tomenko, E.V. Manojlo, O.I. Mihienko, E.S. Martynenko, A.M. Dzuba, I.I. Kovtun, O.V. Karlov, V.P. Falco

Studied the specificity and generalized approaches to antibiotic therapy for hospitalized patients with community acquired pneumonia in view of features epidemic period 2009. Analyzed programmes of antibiotic therapy, their compliance with clinical protocols assist patients with community acquired pneumonia and their effectiveness. Revealed low therapeutic efficacy of the monotherapy and practicability using of initial intravenous combination with two antibiotic drugs. Suffice high is the percentage of clinical cases of reappointment in the treatment of community acquired pneumonia new combination of antibiotic drugs (almost every fifth patient). Respiratory (new), fluoroquinolones have confirmed its safety and high therapeutic efficacy in patients with both mild and severe community acquired pneumonia and a high risk of death (including in older patients and the presence of comorbidity).