

42. Rodrigo G.J., Rodrigo C., Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am. J. Med.* 1999; 107: 363–370.
43. Rodrigo G.J., Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1862–1868.
44. Rodrigo G.J., Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 2002; 121: 1977–1987.
45. Sheppard D., Rizk N.W., Boushey H.A. et al. Mechanism of cough and bronchoconstriction induced by distilled water aerosol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 691–694.
46. Stoodley R.G., Aaron S.D., Dales R.E. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34: 8–18.
47. Summers Q.A., Tarala R.A. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990; 97: 425–429.
48. Sunyer J., Basagana X., Belmonte J., Anto J.M. Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax* 2002; 57: 687–693.
49. Tang O.T., Flatley M. A comparison of effects of inhaling a combined preparation of fenoterol with ipratropium bromide (Duovent) with those of fenoterol and salbutamol. *Postgrad. Med. J.* 1984; 60 (suppl.1): 24–27.
50. Tashkin D.P. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995; 107 (suppl.): 176S–182S.
51. Ullach M.I., Newman G.B., Saunders K.B. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36: 523–529.
52. Van Schayck C.P., Folgering H., Harbers H. et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Ibid* 1991; 46: 355–359.
53. Ward M.J. The role of anticholinergic drugs in acute asthma. In: Gross N., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive lung disease*. London: Franklin Scientific Publication; 1993: 155–162.
54. Weber E.J., Levitt M.A., Covington J.K., Gambrioli E. Effect of continuously nebulized ipratropium bromide plus albuterol on emergency department length of stay and hospital admission rates in patients with acute bronchospasm: a randomized, controlled trial. *Chest* 1999; 115: 937–944.
55. Wolstenholme R.J., Shettar S.P. Comparison of a combination of fenoterol with ipratropium bromide (Duovent) and salbutamol in young adults with nocturnal asthma. *Respiration* 1989; 55: 152–157.
56. Yanai M., Ohnui T. et al. Effective site of bronchodilation by antiasthma drugs in subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 1080–1087.
57. Yao W., Wang G., Zhu H. et al. Effect of ipratropium bromide on airway and pulmonary muscarinic receptors in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2001; 114: 80–83.

Поступила 18.02.03

© ДВОРЕЦКИЙ Л.И., 2003

УДК 616.24–002–085.281

Л.И.Дворецкий

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ММА им. И.М.Сеченова

Степень тяжести пневмонии является одним из важных факторов, определяющим прогноз, а также тактику антибактериальной и поддерживающей симптоматической терапии у данной категории пациентов. Частая декомпенсация сопутствующей и фоновой патологии при внебольничной пневмонии тяжелого течения (ВПТТ), более длительное пребывание больных в стационаре, нередкое развитие легочных и внелегочных осложнений — все это значительно удорожает стоимость лечения больных. Адекватная оценка тяжести заболевания и стратификация больных пневмонией по тяжести течения приобретает в этой ситуации первостепенное значение. Недооценка тяжести состояния влечет за собой неадекватное лечение, не отвечающее современным принципам терапии ВПТТ.

Основные проблемы, связанные с ВПТТ: декомпенсация сопутствующей патологии, трудности антибактериальной терапии, частое лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, плохой прогноз,

высокая летальность, особенно среди госпитализированных больных, высокая стоимость лечения.

Традиционно больные пневмонией различались по степени тяжести на основании наличия и выраженности дыхательной недостаточности и интоксикации. С учетом трудности градации тяжести были предложены классификации, основанные преимущественно на количественных показателях, отвечающих большей объективности оценки тяжести заболевания. Наиболее удобной является оценка степени тяжести пневмонии на основании различных признаков, каждый из которых имеет определенную количественную характеристику (баллы) [7].

Оценке подлежат 20 параметров, из них 3 демографических, 5 характер и тяжесть сопутствующей патологии, 5 данные клинического исследования, 7 лабораторные показатели. В зависимости от количества баллов выделено 5 групп пациентов (классы риска). Приведенная шкала тяжести пневмонии, так называемая прогностическая шкала *PORT* (*Pneumo-*

nia Patient Outcomes Research Team), учитывает факторы риска неблагоприятного исхода и может служить ориентиром при решении вопроса о госпитализации. Больные I–III класса были прогностически относительно благоприятны с низким риском смертности (менее 1%), у больных IV класса риск смертности увеличивается до 9%, а у больных V класса — до 27%. Если пациенты, относящиеся к I–III классу, могут лечиться амбулаторно, то больные IV–V класса должны быть госпитализированы. Однако эта шкала имеет некоторые ограничения при выборе места лечения больных внебольничной пневмонией, так как не учитывает возможность ухода в домашних условиях, обострение и декомпенсация сопутствующих заболеваний, отсутствие данных лабораторных исследований в амбулаторных условиях.

Ниже приводятся основные критерии, требующие госпитализации больных пневмонией [17].

Таблица 1

Шкала оценки (в баллах) тяжести больных внебольничной пневмонией

Характеристика больных	Количество баллов
Возраст мужчин	Возраст в годах
Возраст женщин	Возраст в годах минус 10
Пребывание в доме престарелых	10
Злокачественные опухоли	30
Заболевания печени	20
Застойная сердечная недостаточность	10
Цереброваскулярные заболевания	10
Заболевания почек	10
Общемозговая симптоматика	30
Частота пульса выше 125 в 1 мин	10
Частота дыхания более 30 в 1 мин	20
АД _{сис} т ниже 90 мм рт.ст.	20
Температура тела ниже 35°C или выше 40°C	15
Гематокрит ниже 30%	30
pH ниже 7,35	30
Мочевина крови выше 10,7 ммоль/л	20
Глюкоза сыворотки выше 13,9 ммоль/л	20
Натрий сыворотки ниже 130 м-экв/л	10
pO ₂ ниже 60 мм рт.ст.	10
Плевральный выпот	10

Анамнез — пожилой и старческий возраст, иммуно-депрессивные состояния или иммунодепрессивная терапия, спленэктомия, тяжелая фоновая патология, злоупотребление алкоголя, алиментарная недостаточность

Объективные признаки — ментальные нарушения, АД_{сис}т ниже 90 мм рт.ст. и АД_{диаст} ниже 60 мм рт.ст., число дыханий более 30 в 1 мин.

Лабораторные и инструментальные данные — многодолевое поражение, SaO₂ < 90% или p_aO₂ < 8 кПа, плевральный выпот, подозрение на абсцесс легкого, острая почечная недостаточность, число лейкоцитов ниже 4·10⁹/л, гематокрит ниже 30%, гипоальбуминемия (ниже 25 г/л).

Основные принципы лечения антибактериальной терапии ВПТТ: верификация степени тяжести пневмонии, обязательное лечение в стационаре, максимально быстрое начало антибактериальной терапии, выбор антибактериального препарата (препаратов), максимально перекрывающего вероятные возбудители пневмонии, выбор безопасного препарата, обязательное назначение препарата внутривенно, тщательное мониторирование состояния больного, своевременная смена препарата при отсутствии эффекта, использование ступенчатой антибактериальной терапии, адекватная симптоматическая и поддерживающая терапия.

При выборе первоначального антибиотика следует ориентироваться на наиболее частые возбудители ВПТТ, которыми считаются *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*. В то же время такие возбудители, как *Mycoplasma pneumoniae*, *H.influenzae*, обычно не приводят к тяжелому течению пневмонии. По данным *M.Fine и соавт.* [6], наиболее высокая летальность при внебольничных пневмониях наблюдалась среди больных, у которых в качестве возбудителя были выделены *P.aeruginosa* (61,1%), *Klebsiella* (35,7%), *S.aureus* (31,8%), *Legionella pneumophila* (14,7%). В другом исследовании показано, что наиболее частым возбудителем пневмоний, потребовавшим госпитализации больных, а следовательно характеризующим тяжелое течение, являлись *S.pneumoniae* и *L.pneumophila* [15].

В условиях эмпирической антибактериальной терапии пневмоний ориентировка на наиболее вероятные возбудители ВПТТ приобретает основное значение при выборе первоначального антибактериального препарата. Назначаемый антибиотик должен перекрывать все возможные этиологически значимые возбудители. Если при внебольничных пневмониях легкого течения можно ограничиться назначением аминопенициллинов, в том числе и защищенных, или макролидов, то при ВПТТ оправдана комбинированная антимикробная терапия.

Практически все клинические рекомендации по лечению ВПТТ включают цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в сочетании с парентерально вводимыми макролидами (эритромицин, кларитромицин, спирамицин). Другой режим антибактериальной терапии ВПТТ включает назначение защищенных пенициллинов (амоксциллин/клаву-

лановая кислота) в сочетании с макролидами. Целеобразность комбинации бета-лактамов с макролидами при лечении ВПТТ обусловлена вероятностью легионеллезной пневмонии и трудностями ее этиологической верификации. Летальность при внебольничных пневмониях, особенно среди больных пожилого возраста, ниже при назначении комбинированной терапии цефалоспорином 2-3-го поколения в сочетании с макролидами по сравнению с монотерапией цефалоспорином 3-го поколения.

Введение в клиническую практику фторхинолонов нового поколения, обладающих высокой активностью против основных возбудителей пневмонии — грамположительных, грамотрицательных и атипичных микроорганизмов, дало основание использовать препараты этой группы (моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин) для лечения ВПТТ [1]. Основным вопросом сводился к тому, возможна ли монотерапия ВПТТ с использованием респираторных фторхинолонов? К настоящему времени имеется целый ряд исследований, позволяющих оценить сравнительную клиническую и бактериологическую эффективность сочетанной антибактериальной терапии цефалоспорином или защищенными пенициллинами в сочетании с макролидами и антибактериальной монотерапии респираторными фторхинолонами [8].

Появление в клинической практике препаратов с высокой активностью по отношению к основным возбудителям пневмонии в различных лекарственных формах позволяет использовать эти антибактериальные препараты в режиме так называемой ступенчатой терапии.

Ступенчатая антибактериальная терапия представляет собой способ лечения, заключающийся в последовательной замене в максимально ранние, определяемые клинической ситуацией, сроки антибиотика, вводимого парентерально, на оральную форму того же или сходного по антимикробному спектру другого антибиотика.

Оправданность так называемой ступенчатой терапии заключается в возможности сокращения пребывания пожилого больного в стационаре с учетом неблагоприятных последствий госпитализации, переводе на более комфортное амбулаторное лечение, снижении стоимости лечения [1,18]. Клиническая обоснованность ступенчатой терапии ВПТТ заключается в возможности обязательного парентерального введения антибиотика, активного в отношении основных возбудителей ВПТТ, обеспечении и поддержании концентрации антибиотика в крови и легочной ткани при переходе на оральную форму, снижении риска возможных осложнений от парентерального

Таблица 2

Клиническая и бактериологическая эффективность ступенчатой терапии моксифлоксацином (400 мг парентерально с последующим переходом на 400 мг внутрь) в сравнении с другими препаратами

Авторы	Число больных	Препараты сравнения	Клинический эффект, %		Бактериологический эффект, %	
			Мо	Ср	Мо	Ср
<i>R.Finch и соавт., 2002</i>	638	АКК+КЛ	93	85	94	82
<i>S.H.Choudhri и соавт. 2000</i>	407	АЛТР ЛЕВ	Сопоставимый в обеих группах		—	—
<i>S.Larsen и соавт., 2000</i>	86	АЛТР ЛЕВ АМК + КЛ	95	94	96-My 93-Ch 100-Lg	97-My 92-Ch 83-Lg
<i>C.Grossman и соавт., 2001</i>	376	АЛТР ЛЕВ АМК+КЛ	88	83	—	—
<i>C.Grossman и соавт., 2001</i>	110	АЛТР	79	80	—	—
<i>C.Fogarty и соавт., 2001</i>	164	Нет	91 89 при PRSP		92	
<i>L.Mandel и соавт., 2001</i>	550 579	АЛТР ЛЕВ АМК±КЛ	Оценка переносимости			
<i>M.Drummond и соавт., 2001</i>	628	АМК±КЛ	93	85	—	—

Примечание. Мо — моксифлоксацин; Ср — препараты сравнения; АМК — амоксициллин/клавулановая кислота; КЛ — кларитромицин; АЛТР — алатровафлоксацин; ЛЕВ — левофлоксацин; My — микопlasма, Ch — хламидия, Lg — легионелла; PRSP — пенициллин-резистентный пневмококк.

введения (флебиты, гематомы), уменьшении сроков пребывания больного в стационаре, создании большей комфортности для пациента.

Критериями для перехода с парентерального на оральный путь введения антибиотиков следует считать нормальные показатели температуры на протяжении 2-кратного измерения за последние 16 ч, нормальное количество лейкоцитов или тенденцию к нормализации, субъективное улучшение (уменьшение кашля, одышки), стабилизацию показателей дыхания и гемодинамики, отсутствие признаков нарушения всасывания [18]. Оптимальными сроками перехода с парентеральной на оральную терапию являются 48–72 ч. Обычно переходят на оральную форму того же антибиотика, однако возможно назначение близкого к парентерально вводимому антибиотику (при отсутствии пероральной лекарственной формы препарата). Для обеспечения высокой комплаентности следует отдавать предпочтение антибиотикам с высокой биодоступностью и удобным режимом дозирования (1–2 раза в сутки). Таким требованиям отвечают современные респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Наряду с клиническими очевидны и экономические преимущества ступенчатой терапии, заключающиеся в меньшей стоимости пероральной лекарственной формы препарата, уменьшении не прямых затрат на лечение (расходный материал, утилизация), снижение риска осложнений и затрат на лечение, сокращение сроков пребывания в стационаре.

К настоящему времени имеется целый ряд исследований, в которых был продемонстрирован клинический и микробиологический эффект респираторных фторхинолонов, не уступающий комбинации цефалоспоринов (цефтриаксон, цефуроксим аксетил) с макролидами (эритромицин) или тетрациклинами в рамках ступенчатой терапии ВПТТ [2,8,12,16]. Эти данные дают основание рассматривать респираторные фторхинолоны как препараты выбора при лечении ВПТТ.

В табл.2 приведены результаты исследования эффективности ступенчатой терапии моксифлоксацином в сравнении с другими препаратами (другие респираторные фторхинолоны, защищенные пенициллины в сочетании с макролидами или без).

В исследовании *R.Finch и соавт.* [5] изучалась сравнительная эффективность, безопасность и переносимость моксифлоксацина в дозе 400 мг внутривенно с последующим переходом на прием препарата внутрь с общей продолжительностью антибактериальной терапии 7–14 дней у больных внебольничной пневмонией, потребовавшей госпитализации. В группе сравнения оценивали результаты антибактериальной терапии амоксициклом (внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки с последующим переходом на прием внутрь в дозе 625 мг 3 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (или без него) в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или внутрь. Клинический и бактериологический эффект оценивался на 5–7-й день



Рис. Алгоритм лечения больного внутрибольничной пневмонией с учетом тяжести заболевания.

лечения и через 21–28 дней после применения последней дозы исследуемых препаратов. Клиническая эффективность в группе больных, получавших моксифлоксацин, наблюдалась в 93,4%, а в группе сравнения — в 85,4% ($p=0,004$). Бактериологический эффект был зарегистрирован в 93,7 и 81,7% соответственно. Более высокая эффективность моксифлоксацина отмечалась независимо от тяжести пневмонии и включения в программу антибактериальной терапии кларитромицина. У больных, получавших моксифлоксацин, наблюдалось более быстрое снижение температуры и меньшая продолжительность пребывания в стационаре, более низкая летальность и меньшая частота побочных эффектов. Через 3 сут

после начала парентеральной терапии переход на оральный путь введения оказался возможным у 50,2% больных, получавших моксифлоксацин, и только у 17,8% пациентов в группе сравнения.

Приведенные данные свидетельствуют о клиническом и бактериологическом эффекте моксифлоксацина в режиме ступенчатой монотерапии сравнимом с другими препаратами, назначаемыми в ступенчатом режиме (алатрофлоксацин/тромафлоксацин, левофлоксацин, амоксициллин/клавулановая кислота в сочетании с макролидами) или о превосходящей эффективности моксифлоксацина. В некоторых исследованиях подчеркивается более быстрое наступление апирекции [5], сокращение сроков госпитализации [4]. Благоприятный клинический и бактериологический эффект моксифлоксацина, вполне сопоставимый с другими респираторными фторхинолонами и амоксициллин/клавулановой кислотой в сочетании с кларитромицином (или без него), наблюдался у больных атипичными пневмониями [13]. Обращает на себя внимание выраженная клиническая (89%) и бактериологическая эффективность моксифлоксацина при лечении ВПТТ, вызванной пенициллин-резистентным пневмококком [9].

Частота и выраженность побочных эффектов, в том числе изменение интервала $Q-T$, а также частота отмены препаратов была приблизительно одинаковой при лечении моксифлоксацином и препаратами сравнения [3,10,11,14].

Показано экономическое преимущество моксифлоксацина при лечении госпитализированных больных внебольничной пневмонией по сравнению с комбинированной терапией амоксициллин + кларитромицин в ступенчатом режиме. Более ранняя выписка больных, получавших моксифлоксацин, способствовала снижению затрат на лечение каждого больного в отдельных лечебных учреждениях Германии и Франции на 266 и 381 евро соответственно [3].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности и безопасности ступенчатой терапии респираторными фторхинолонами, сопоставимой с результатами применения цефалоспоринов, амоксициллин/клавулановой кислотой в сочетании с макролидами при лечении ВПТТ. Эти результаты дают основание считать респираторные фторхинолоны, используемые в режиме ступенчатой терапии, адекватным средством лечения ВПТТ.

На рисунке представлен алгоритм ведения больных внебольничной пневмонией в зависимости от степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев С.В. Моксифлоксацин при тяжелой внебольничной пневмонии: первая возможность монотерапии? Пульмонология 2002; 3: 123–128.
2. Choudhri S.H., Hollister A.S., Haverstock D. et al. Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. In: 1st International symposium on resistant gram-positive infections. San Antonio, Texas; 2000. Poster 1–14.
3. Drummond M., Finch R., Duprat-Lomon I. et al. Superior outcomes with moxifloxacin IV/PO amoxicillin/clavulanate ± claritromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. In: 41-st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, Illinois; 2001. Poster 864.
4. Drummond M., Becker D., Hux M. et al. Earlier discharge of patients treated with moxifloxacin IV/PO monotherapy (MXF) versus amoxicillin/clavulanate (AMC) ± claritromycin (CLA) for community-acquired pneumonia (CAP) results in cost savings to the German and French healthcare systems. Eur. Respir. J. 2002; 20 (suppl.38): 561S.
5. Finch R., Schurmann D., Collins O. et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46 (6): 1746–1754.
6. File T.M., Sergeti G., Player R. et al. A multicenter randomised study comparing the efficacy and safety of intravenous and or oral levofloxacin versus ceftriaxone and or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Ibid. 1997; 41: 1965–1972.
7. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired-pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250.
8. Fine M.N., Smith M.F., Carson C.A. et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. J.A.M.A. 1996; 275: 134–142.
9. Fogarty C., Choudhri S.H., Haverstock D. et al. Efficacy of moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to penicillin-resistant. In: 41-st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, Illinois; 2001. Poster 854.
10. Grossman C., Choudhri S., Haverstock D. et al. Moxifloxacin intravenous-to-oral switch therapy for severe community-acquired pneumonia. In: Chest. Philadelphia, Pennsylvania; 2001. Poster 187.
11. Grossman C., Choudhri S., Haverstock D. et al. Moxifloxacin (IV/PO) for patients with severe community-acquired pneumonia. In: 39-th Annual meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, California; 2001. Poster 124.
12. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality. In: Abstracts of 7-th International symposium on new quinolones. Edinburgh, UK; 2001. 45.
13. Larsen S., Choudhri S., Haverstock D. et al. Efficacy and safety of sequential (IV to PO) moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to atypical pathogens. In: 41-st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, Illinois; 2001. Poster 865.
14. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.E. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
15. Mandell L., Choudhri S.H., Kubin R. Safety assesment of sequeial IV/PO moxifloxacin in the treatment of patients with community-aquired pneumonia (CAP). In: 11-th European congress of clinical microbiology and infectious diseases. Istanbul, Turkey; 2001. Poster P863.
16. Norrby S.R., Petermann W., Willcox P.A. et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand. J. Infect. Dis. 1998; 30: 397–404.
17. Ortqvist A. Treatment of community-aquired lower respiratory tract infections in adults. Eur. Respir. J. 2002; 20 (suppl.36): 40–53.
18. Ramirez J.A. Switch therapy in adult patients with pneumonia. Clin. Pulm. Med. 1995; 2: 327–333.

Поступила 14.02.03