

Л.И.Дворецкий

Больной с инфекцией нижних дыхательных путей. Врачебный консилиум

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

L.I.Dvoretzky

A patients with lower respiratory tract infection. A consilium

Summary

In primary care, the most common lower respiratory tract infections are acute bronchitis, acute exacerbation of chronic bronchitis / chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and community-acquired pneumonia. A general practitioner should make a decision about management of such patient considering clinical and laboratory data. Two cases of an acute exacerbation of COPD and community-acquired pneumonia were discussed in the article. Issues of optimal antibacterial therapy were reviewed. The main pathogens causing acute exacerbation of chronic bronchitis / COPD are *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, so preferable antibiotics in this case could be aminopenicillines, macrolides, newer fluoroquinolones. According to the results of PeGAS survey josamycin is a macrolide with the highest activity against *S. pneumoniae*.

Key words: community-acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy.

Резюме

Наиболее частыми вариантами инфекций нижних дыхательных путей в практике врача первичного звена являются острый бронхит, обострение хронического бронхита (ХБ) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и внебольничная пневмония. Поликлиническому врачу приходится принимать решение о тактике ведения таких пациентов с учетом клинической ситуации и результатов амбулаторного обследования. Читателю предлагаются для рассмотрения две клинические ситуации: пациент с обострением хронической обструктивной болезни легких и с внебольничной пневмонией, для обсуждения вопросов рациональной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, антибактериальная терапия.

У пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей, обращающихся за врачебной помощью, в основном выявляются острый бронхит (ОБ), обострение хронического бронхита (ХБ) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и внебольничная пневмония (ВП). В амбулаторной практике развитых европейских стран доля больных ОБ, ХБ / ХОБЛ и ВП составляют 70, 15 и 10 % соответственно [1]. Поликлиническому врачу приходится принимать решение о тактике ведения данной категории пациентов на основании клинической ситуации и результатов дополнительного обследования. При этом эффективность лечения во многом определяется уровнем компетенции курирующего врача.

В предлагаемых клинических ситуациях рассматривается тактика антибактериальной терапии (АБТ) больных с обострением ХБ / ХОБЛ и ВП.

Клиническое наблюдение № 1

Больной А. 67 лет обратился с жалобами на кашель с отделением вязкой мокроты зеленоватого цвета, одышку при физической нагрузке, слабость, повышение температуры до 37,5 °С. В анамнезе: курение в течение 30 лет; в течение 10 лет отмечаются выделение мокроты, преимущественно по утрам, периодически – дыхание со свистом; 1–2 раза в год состояние ухудшается: усиливается кашель, увеличивается количество отделяемой мокроты желтого или зеленого цвета, затрудняется дыхание. Диагностировался ХБ с астматическим компонентом, назначалось лечение ингаляциями Беродуала, Теопек внутрь, при ухудшении состояния – антибактериальными препаратами (АБП) (амоксциллин, кларитромицин, цефуроксим аксетил); 6 мес. назад больной был в очередной раз госпитализирован по поводу усиления одышки,

увеличения количества мокроты, субфебрильной температуры. В результате терапии Аугментинум развилась диарея. Пациент прекратил прием АБП и был выписан по собственному желанию; 3 года назад диагностированы ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД). Наблюдается у уролога по поводу мочекаменной болезни и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Объективно: состояние средней тяжести, небольшой цианоз губ. Дыхание сквозь сомкнутые губы. Частота дыхания (ЧД) – 22 в минуту. Грудная клетка бочкообразной формы. При перкуссии – легочный звук с коробочным оттенком, сердечная тупость отсутствует. Аускультативно на фоне жесткого дыхания выслушиваются диффузно сухие свистящие хрипы. Тоны сердца глухие, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 в минуту, артериальное давление (АД) – 160 / 95 мм рт. ст. Другие органы и системы – без особенностей. Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) (рис. 1). При электрокардиографии выявлены признаки перегрузки правых отделов сердца; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) – 40 %_{дож.}, форсированная жизненная емкость легких – 50 %_{дож.}. Проба с сальбутамолом отрицательная.

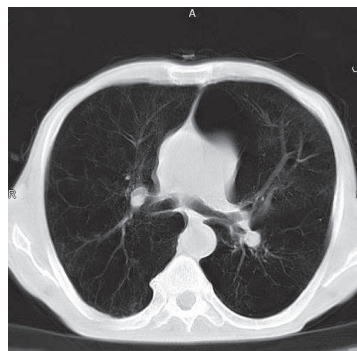


Рис. 1. КТ ОГК больного А.

Клиническая картина заболевания, данные анамнеза и результаты дополнительного исследования свидетельствуют о наличии у больного ХОБЛ в фазе обострения с развитием дыхательной недостаточности. Имеются клинические признаки бронхиальной обструкции (дыхание сквозь сомкнутые губы), верифицированной показателями $ОФВ_1$ (40 %_{долж.}). Наличие кашля, одышки и гнойный характер мокроты (основной клинический маркер инфекционного обострения) свидетельствуют о 1-м типе обострения ХБ (*N.R.Anthonisen et al.*), что соответствует инфекционному характеру обострения. С учетом этого больному показано назначение АБП, поскольку именно при 1-м и 2-м типах обострения показано преимущество АБП по сравнению с плацебо [2].

Основными этиологически значимыми микроорганизмами при обострениях ХБ / ХОБЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Поэтому АБП должен быть в первую очередь активным по отношению к указанным патогенам (аминопенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны). Как показано в ряде исследований, у больных с обострением ХОБЛ с выраженной бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 30$ %_{долж.}), наряду с *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* могут выявляться грамотрицательные микроорганизмы группы *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Особенно высокая вероятность *P. aeruginosa* возникает при наличии у больных ХБ / ХОБЛ бронхоэктазов, частота которых увеличивается по мере возрастания тяжести ХОБЛ. Однако небольшое количество отделяемой мокроты у больного и ее гнойный характер

лишь во время обострений заболевания, наряду с отсутствием признаков бронхоэктазов на КТ ОГК и картины эмфиземы легких с наличием булл (см. рис. 1), делают маловероятной этиологическую роль *P. aeruginosa* в обострении заболевания у данного пациента. В связи с этим нет оснований для назначения АБП с антисинегнойной активностью.

Основным критерием выбора оптимального АБП у больных с обострением ХБ / ХОБЛ является минимальный риск резистентности микробной флоры к назначаемому АБП. Как видно, течение болезни у данного пациента характеризуется частыми обострениями ХОБЛ, по поводу которых назначались различные АБП, что может способствовать развитию антибиотикорезистентности (АР). Кроме того, имеющиеся у больного сопутствующие заболевания (ИБС, АГ, СД, урологическая патология) сами по себе являются факторами риска АР. С учетом этого следует выбирать АБП, к которому основные возбудители обострения ХОБЛ сохраняют свою чувствительность. Наименьший уровень микробной резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в России отмечается к амоксициллину, амоксициллину / клавуланату (АМК) и левофлоксацину [4]. Имеющимися у больного А. факторами риска плохого ответа на АБП (возраст старше 65 лет, длительность заболевания, частые обострения, выраженная бронхиальная обструкция, сопутствующая патология) оправданно назначение АМК, обладающего преимуществом в подобных ситуациях (рис. 2). Следует иметь в виду, что у всех пеницилиноустойчивых *S. pneumoniae* сохраняется чувствительность к АМК.

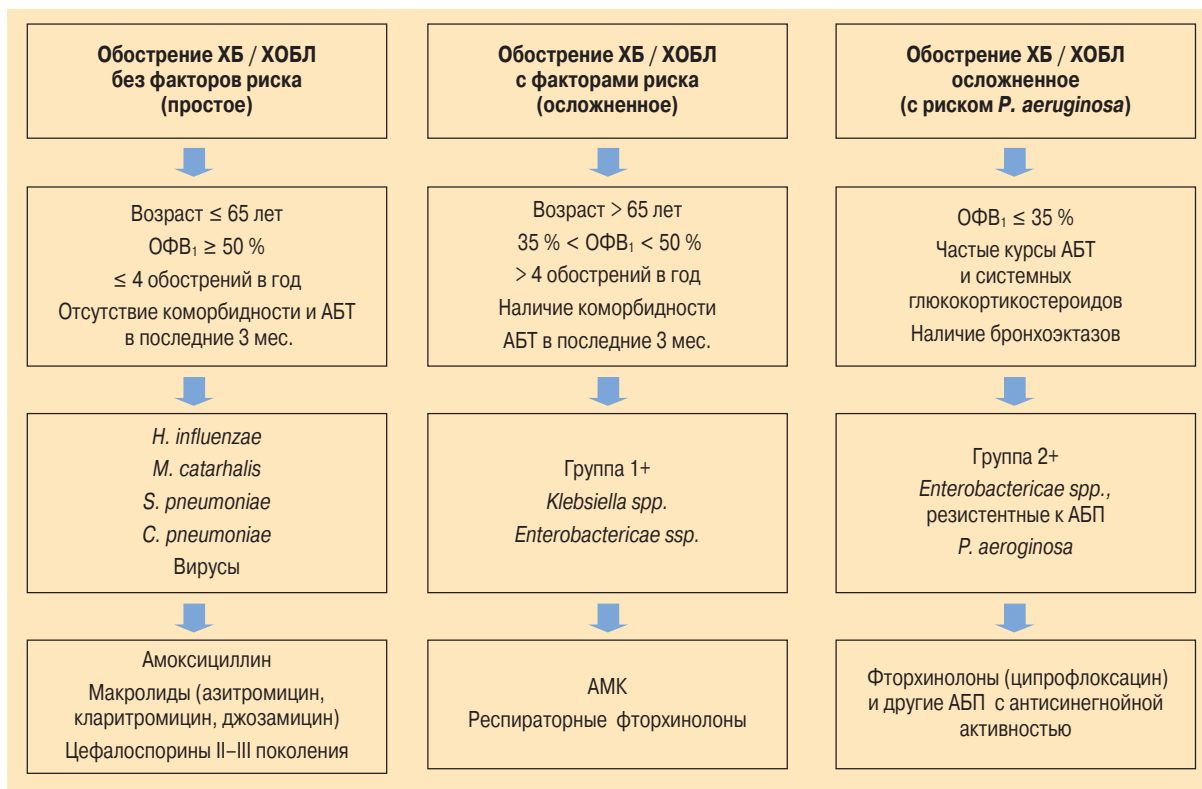


Рис. 2. Алгоритм выбора АБП у различных групп больных с инфекционным обострением ХБ / ХОБЛ [5]

Короткие промежутки (< 6 мес.) между обострениями заболевания у данного больного обусловлены, по-видимому, недостаточной эрадикацией этиологически значимых патогенов ранее назначаемыми АБП из группы макролидов и цефалоспоринов. Поэтому следует выбирать АБП с более высокой эрадикационной способностью. При исследовании сравнительной эффективности АМК и макролидов (азитромицин, кларитромицин) у больных с обострением ХБ / ХОБЛ длительность безрецидивного периода после лечения АМК была достоверно выше, чем при применении макролидов, что свидетельствовало о более высокой эрадикационной способности АМК [6].

Группой экспертов Всемирной организации здравоохранения, специализирующихся на выработке рекомендаций для применения АБП, в качестве препарата выбора при лечении больных с инфекционным обострением ХБ / ХОБЛ рекомендованы АМК [7].

При выборе АБП необходимо также ориентироваться на безопасность и хорошую переносимость, что повышает комплаентность пациента, завершение курса АБП и снижение риска развития АР. Возникновение диареи при приеме Аугментина у больного А. во время последней госпитализации делает, казалось бы, неприемлемым назначение защищенных пенициллинов в данной ситуации, что требует, в свою очередь, комментариев.

По данным клинических исследований, частота нежелательных реакций при использовании АМК у взрослых варьируется от 13 до 56 %, причем отмена препарата, чаще всего из-за нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), регистрировалась в 4–9 % случаев [8–10].

Частота развития нежелательных лекарственных реакций при приеме АМК зависит от содержания в препарате клавулановой кислоты. Кроме того, при пероральном приеме влияние на переносимость могут оказывать фармакокинетические параметры, в частности скорость и степень абсорбции клавулановой кислоты из кишечника. В связи с этим одним из возможных путей повышения переносимости АМК может быть разработка лекарственных форм, обеспечивающих более полное всасывание активных ингредиентов из ЖКТ. При помощи современных инновационных технологий создана особая лекарственная форма АМК – диспергируемые таблетки Солютаб, – позволяющая, с одной стороны, улучшать фармакокинетические свойства, а с другой – переносимость АБП со стороны ЖКТ. Этого удалось достичь благодаря уменьшению содержания в форме диспергируемых таблеток Солютаб клавулановой кислоты по отношению к амоксициллину, а также сокращению времени контакта клавулановой кислоты со слизистой ЖКТ за счет увеличения степени и скорости абсорбции. Как показало исследование у здоровых добровольцев [11], при приеме новой лекарственной формы АМК – диспергируемых таблеток Солютаб – отмечалась меньшая вариабельность всасывания клавулановой кислоты по

сравнению с традиционно используемой формой (таблетки, покрытые оболочкой). Снижение вариабельности всасывания клавулановой кислоты позволяет снизить частоту развития диареи при использовании новой лекарственной формы препарата (Флемоклав Солютаб). В исследовании у пациентов с обострением ХОБЛ и ВП ($n = 200$) [12] показано, что при сопоставимо высокой эффективности применения обычной таблетированной и диспергируемой форм АМК, при приеме последней значительно реже выявлялись побочные эффекты (15 и 31 % соответственно), в частности, диарея (6 и 17 % соответственно).

Таким образом, у пациента А. с инфекционным обострением ХОБЛ и наличием факторов риска отрицательного ответа на АБП оправданно назначение АМК в форме диспергируемых таблеток Солютаб.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Б. 25 лет, воспитательница детского сада, обратилась с жалобами на повышение температуры до 38 °С, кашель со скудным отделением мокроты. Больна в течение нескольких дней. Амбулаторно в течение 3 дней получала амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки.

При обследовании: состояние средней тяжести; температура тела 38 °С. Гиперемия конъюнктивы и инъекция сосудов склер, кожные незудящие высыпания. ЧД – 20 в минуту. В легких дыхание везикулярное, влажные мелкопузырчатые хрипы ниже угла лопатки справа. ЧСС – 100 в минуту. АД – 120 / 80 мм рт. ст. Лейкоциты – 12×10^9 / л. Со стороны других органов – без особенностей. Проведена КТ ОГК (рис. 3).

Сохраняющаяся у больной Б. клиническая симптоматика, прежде всего лихорадка на 3-и сутки лечения, свидетельствует о неэффективности АБП, что требует принятия решения о коррекции АБТ. Наиболее частыми причинами неэффективности АБП у больных ВП являются неадекватный АБП, недостаточная доза, резистентность возбудителя, тяжелое течение заболевания, наличие осложнений.

Выбор амоксицилина в качестве первоначально-го АБП у молодой пациентки был оправдан с учетом наибольшей вероятности пневмококковой этиологии ВП, благоприятных фармакокинетических параметров, хорошей переносимости и безопасности. Доза амоксицилина соответствует клиническим рекомендациям и является оптимальной, поскольку риск пенициллинорезистентности *S. pneumoniae* в данной ситуации минимален. Отсутствие эффекта от β -лактамоного АБП, применявшегося в адекватной дозе у больной ВП с низким риском АР, позво-

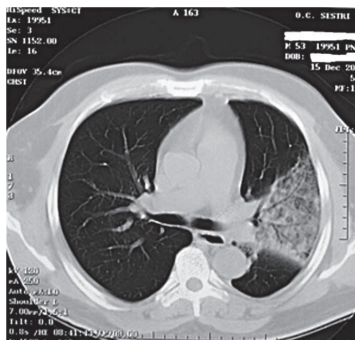


Рис. 3. КТ ОГК больной Б.

ляет предполагать в качестве этиологического фактора атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*; *Legionella pneumophila*, легионелла). Наиболее вероятным возбудителем ВП у больной Б. представляется *M. pneumoniae*, частота которой среди амбулаторных больных ВП достигает 24 % [13]. В пользу данного предположения, наряду с неэффективностью β -лактамов, может свидетельствовать наличие у больной Б. таких признаков микоплазменной инфекции, как конъюнктивит и папулезная зудящая кожная сыпь. Последняя, впрочем, может также расцениваться как аллергическая реакция на антибиотик. С учетом изложенного необходимо назначение активных по отношению к атипичным микроорганизмам АБП. К таким группам АБП относятся тетрациклины, макролиды, респираторные фторхинолоны. Что касается макролидов, то оптимальным АБП для больной Б. является джозамицин – 16-членный природный макролид, обладающий высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в т. ч. ряда штаммов, устойчивых к ритро-, кларитро-, рокситро- и азитромицину), а также атипичных микроорганизмов [14].

По данным исследования ПЕГАС среди всех макролидов джозамицин обладает наибольшей активностью по отношению к *S. pneumoniae* (см. таблицу) [4].

Заключение

В сравнении с 14-членными макролидами (например, кларитромицином), джозамицин отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий, а также лучшими профилем безопасности и возможностью его использования во время беременности [15–17]. Клиническая эффективность джозамицина при не тяжелой ВП составляет 93 % [18], а по некоторым данным – превышает 95 % [19, 20]. В настоящее время джозамицин выпускается также в форме диспергируемых таблеток Солютаб, что обеспечивает выбор удобного способа приема у различных категорий пациентов.

Литература / References

1. Raheison C., Peray P., Poirier R. et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. Eur. Respir. J. 2002; 19: 314–319.

2. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196–204.
3. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest. 1998; 113: 1542–1548.
4. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–341. / Kozlov P.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. Changes in antibacterial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in 1999–2009 in Russia. The results of the multicenter prospective survey PeGAS. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2010; 12 (4): 329–341 (in Russian).
5. Martinez F.J., Han M.K., Flaherty K., Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert. Rev. Anti-infect. Ther. 2006; 4 (1): 101–124.
6. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких: от своевременной диагностики к адекватной антибактериальной терапии. Справочник поликлинического врача. 2008; 9: 28–32. / Dvoretzky L.I. Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: from timely diagnosis to adequate antibacterial therapy. Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha. 2008; 9: 28–32 (in Russian).
7. WHO Model Prescribing Information, Drugs Used in Bacterial Infections. Geneva: WHO; 2001.
8. Garau J., Twynholm M., Garcia-Mendez E. et al. Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000 / 125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875 / 125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 52: 826–836.
9. Henry D.C., Riffer E., Sokol W.N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 2770–2774.
10. File T.M. Jr, Lode H., Kurz H. et al. Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000 / 125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875 / 125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 3323–3331.

Таблица
Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* к макролидам (ПЕГАС III) (n = 715) [4]

АБП	Чувствительность, %	Устойчивость / резистентность, %	ρ , %	МПК ₅₀ , мг / л	МПК ₉₀ , мг / л	Диапазон МПК, мг / л
Джозамицин	96,0	1,5	2,5	0,125	0,50	0,03–128,00
Эритромицин	95,4	1,0	3,6	0,030	0,03	0,03–128,00
Мидекамицина ацетат	94,0	1,5	4,5	0,125	0,25	0,06–256,00
Спирамицин	93,7	1,0	5,3	0,125	0,25	0,06–256,00
Кларитромицин	92,7	1,6	5,7	0,030	0,03	0,03–128,00
Азитромицин	92,7	0,9	6,4	0,030	0,06	0,03–128,00

Примечание: МПК – минимальные подавляющие концентрации.

11. *Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S. et al.* Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 75–82.
12. *Гучев И.А., Козлов Р.С.* Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология.* 2008; 2: 73–80. / *Guchev I.A., Kozlov R.S.* Safety and efficacy of different drug formulations of amoxicillin / clavulanate in lower respiratory infections in adults. *Pul'monologiya.* 2008; 2: 73–80 (in Russian).
13. *Чучалин А.Г., Синопальников А.С., Козлов Р.С. и др.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: РРО, МАКМАХ; 2010. / *Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al.* Community-Acquired Pneumonia in Adults: Practical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention. Handbook for physicians [Vnebol'nichnaya Pnevmoniya u Vzroslykh: Prakticheskie Rekomendatsii po Diagnostike, Lecheniyu i Profilaktike. Posobie dlya vrachey]. Moscow: RRO, MAKMAK; 2010 (in Russian).
14. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н., ред.* Джозамицин. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998: 229–236. / *Strachunskiy L.S., Kozlov S.N., eds.* Josamycin. Macrolides in Recent Clinical Practice [Dzhosamitsin. Makrolidy v Sovremennoy Klinicheskoy Praktike]. Smolensk: Rusich; 1998: 229–236 (in Russian).
15. *Fraschini F.* Clinical efficacy and tolerance of two new macrolides, clarithromycin and josamycin, in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Int. Med. Res.* 1990; 18: 171–176.
16. *Sefton A.M., Maskell J.P., Kerawala C. et al.* Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteraemia following dental extraction. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25: 975–984.
17. *Straneo G., Scarpazza G.* Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin, in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. *J. Int. Med. Res.* 1990; 18: 164–170.
18. *Белюсов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др.* Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2007; 9 (1): 48–56. / *Belousov Yu.B., Sinopalnikov A.I., Yakovlev S.V. et al.* Efficacy and safety of Josamycin in therapy of non-severe community-acquired pneumonia: the results of multicenter clinical trial. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2007; 9 (1): 48–56 (in Russian).
19. *Lozano R., Balaguer A.* Josamycin in the treatment of broncho-pulmonary infections. *Clin. Ther.* 1991; 13 (2): 281–288.
20. *Карагодина Ю.Я., Захарова Н.К., Холод О.Л., Мичурина С.В.* Безопасность и эффективность новой формы джозамицина при инфекциях дыхательных путей у взрослых: результаты проспективного наблюдательного исследования. *Пульмонология.* 2009; 5: 98–106. / *Karagodina Yu.Ya., Zakharova N.K., Kholod O.L., Michurina S.V.* Safety and efficacy of a new formulation of Josamycin in respiratory infections in adults. *Pul'monologiya.* 2009; 5: 98–106 (in Russian).

Информация об авторах

Дворецкий Леонид Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова" Минздрава России; тел.: (499) 248-53-05; e-mail: dvoretcki@mail.ru

Поступила 24.03.14
© Дворецкий Л.И., 2014
УДК 616.24-07