

# ЛЕКЦИЯ

УДК 616.24—002.1—08

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ

А.А. Визель

Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А.А. Визель)  
Казанского государственного медицинского университета

Цель лекции — побудить врача общей практики к оправданным действиям при выборе средств лечения пневмонии. Необходимо отказаться от такой порочной схемы, когда больному рекомендуются инъекции гентамицина или (!) линкомицина (антибиотиков разных групп с существенно различным антибактериальным спектром действия) только потому, что их не нужно делать каждые 4 часа. Опыт передовых клиник мира показывает, что гентамицин применяется в лечении пневмоний не чаще чем в 6% случаев, что таблетированные антибиотики не менее эффективны, что не все витаминные препараты могут быть назначены при проведении антибактериальной терапии.

Еще 10 лет назад о более чем половине ныне применяемых нами препаратов в отечественной литературе не упоминалось [3]. Если описание клинического течения пневмонии представляло интерес во все времена (так, в 1900 г. уже различали пневмококковую пневмонию, "фридлендеровскую", аспирационную, гриппозную, послеоперационную и др.), то подходы к лечению должны изучаться по руководствам текущего пятилетия. В обзоре работ за 1900 г., сделанном проф. Н. Котовщиковым, главными факторами в лечении пневмоний считались диета и уход. Молодым людям с неосложненной крупозной пневмонией химиотерапию вообще не предписывали. Лекарственное лечение тяжелым больным состояло в назначении хинина, кофеина, камфоры, дигиталиса, углекислого аммония, которое дополнялось кровопусканием до 300 мл и холодным обертыванием.

С середины 70-х годов началось широкое распространение пенициллинустойчивых возбудителей; с 1977 г. стали выделять легионеллезную пневмонию; с 1986 г. доказана значимость хламидийных пневмоний, с 1988 г. отмечен рост хламидий, устойчивых к фторхинолонам, а с открытием СПИДа проблемой становятся пневмогистицеские пневмонии.

Актуальность проблемы определяется тем, что инфекции нижнего дыхательного тракта во всем мире остаются серьезной причиной болезненности, смертности и экономических потерь. Ежегодно в США пневмонией заболевают более 2,5 млн. человек, в Великобритании — более 750 тысяч. В России эта величина составляет предположительно 2 млн. человек [6].

Под пневмонией принято понимать группу различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых очаговых инфекционно-воспалительных заболеваний легких с вовлечением в патологический процесс преимущественно респираторных отделов и с обязательным наличием внутриальвеолярной воспалитель-

ной экссудации [4]. В США термином *пневмония* обозначают инфекцию альвеол, легочного интерстиция или их сочетание [5]. Окончательного соглашения по классификации пневмоний не выработано, но наиболее часто выделяют четыре формы пневмоний [6]: приобретенную (внебольничную), внутрибольничную (нозокомиальную), пневмонию у больных со сниженным иммунитетом, атипичную.

В настоящее время из категории пневмоний исключены заболевания легких, вызванные физическими, химическими, аллергическими и сосудистыми факторами (лучевой пневмонит, бензиновая пневмония, эозинофильная и инфаркт-пневмония и т.п.). Отделены сейчас и вирусные заболевания от собственно пневмоний. Термин *острая пневмония* в зарубежных сообщениях вообще не встречается, поскольку этот процесс, по существу, острый, а диагноз *хроническая пневмония* вышел из употребления [4].

Диагностика пневмоний не является темой данной лекции и представляет собой отдельную серьезную проблему. Но следует заметить, что бактериологический аспект диагностики имеет решающее значение при рациональном выборе антибактериального средства. К сожалению, именно этому вопросу — определению возбудителя — в повседневной практике уделяется наименьшее внимание. Обследование больного ограничивается физикальными исследованиями, анализом крови и мочи и рентгенографией органов грудной клетки. По существу, начало лечения проводится вслепую. Многие сравнительные исследования показали, что по результатам клинико-рентгенологических исследований невозможно достоверно различить, например, пневмококковую и хламидийную пневмонии, поскольку в обоих случаях возможны варианты как классического, так и стерготого течения [1, 4].

Приступая к лечению больного с бактериальной инфекцией нижнего отдела дыхательного тракта, врач отдает себе отчет в том, что успех его действий зависит прежде всего от трех факторов: эффективности и естественного механизма защиты пациента, арсенала антимикробных средств и чувствительности к этим препаратам возбудителя. К препаратам должны быть предъявлены как минимум четыре требования:

- внутриклеточная антимикробная активность препарата должна быть достаточно высокой (имеется в виду возбудитель внутри альвеолярного макрофага);
- концентрация препарата в тканях легкого и в мокроте должна превышать минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для патогенного микробы;
- установленный режим назначения должен

обеспечивать оптимальное соотношение дозы, концентрации и времени, а также гарантировать локальную эффективность воздействия;

— при выборе препаратов следует исключить высокотоксичные для внутренних органов средства.

Важность высокой концентрации антибиотика в крови при лечении пневмонии определяется тем, что альвеолярно-капиллярная мембрана имеет огромную площадь (в отличие от лечения бронхита, где площадь контакта кровь-бронхи существенно меньше и большую роль играет концентрация в мокроте). Это дает основание считать, что концентрация антибиотика в альвеолярной жидкости приближается к плазменной концентрации [8].

Фармакокинетика различных групп антибиотиков требует и различных режимов их использования. Так, обязательный высокий уровень беталактамных антибиотиков (пенициллинов и цефалоспоринов) в плазме крови (выше МИК) достигается постоянной их инфузией (тяжелые случаи), частыми инъекциями или использованием препаратов пролонгированного действия (от нескольких часов до нескольких недель). Аминогликозиды действуют на возбудителя быстрее и обладают постантбиотическим эффектом, однако доля их проникновения в мокроту и бронхиальный секрет не превышает 30%. Для этой группы препаратов большее значение имеют пики концентрации в плазме, которые существенно превышают МИК для патогенного микроорганизма. Макролиды, особенно появившиеся в России сравнительно недавно, способны начинать действовать в течение первого часа и давать постантбиотический эффект в течение 3–10 дней. Фторхинолоны в большинстве схем также применяются перорально с интервалом в 12 часов.

Необходимо остановиться на логике действий врача в реальных отечественных условиях, когда у больного уже диагностирована пневмония.

До начала лечения нужно взять мокроту для тщательного бактериологического исследования. Не следует пренебрегать и мазком по Граму, хотя при дальнейшем посеве материала вероятность расхождения может достигать 88% [4]. Следует знать реальную эпидемиологическую ситуацию, иметь сведения из ведущих клиник данного города, где проводятся полноценные бактериологические и серологические обследования больных с патологией органов дыхания. Эти клиники должны готовить оперативную информацию о спектре высеиваемых возбудителей и их устойчивости к применяемым антибиотикам. Если возбудитель заболевания не установлен, то необходимо хотя бы дифференцировать внебольничные и внутрибольничные пневмонии.

Для лечения внебольничных пневмоний на первом месте остаются беталактамные антибиотики, что определяется возросшей частотой случаев пневмококковых пневмоний и общей ориентацией на грамположительную флору. Возражения, связанные с высокой вероятностью устойчивости к пенициллинам, следуют учесть, и препаратами выбора должны стать активированные производные, для которых не имеет значения выработка возбудителем беталактамазы, а именно отечественный препарат сульциллин (ампициллин, активированный сульбактамом) или зарубежный — аугментин (амоксициллин, активированный клавулановой кислотой).

С 80-х годов в лечении пневмоний широко применяются макролиды, однако нельзя забывать, что к этим препаратам очень быстро развивается устойчивость, и массовое нерациональное их использование приводит к снижению вероятности эффекта. Активированные препараты макролидов пока неизвестны. Тем не менее макролиды составляют серьезную альтернативу беталактамам в силу меньшей их аллергичности, безопасности (ровамицин), длительности действия (сумамед). Именно макролиды эффективны при лечении атипичных пневмоний, вызванных легионеллой, микоплазмой, хламидией. В популярной литературе макролиды называют "семейными" антибиотиками в силу удобства и относительной безопасности их применения в амбулаторной практике. Тяжелое течение внебольничной пневмонии при стационарном лечении требует в первую очередь инъекционных цефалоспоринов (лучше третьей генерации — цефтазидима, цефсулоцина, цефоперазона) или их сочетания с макролидами [1, 2, 4].

Если в течение первых трех дней беталактамные антибиотики не дали эффекта, то препаратами второй очереди становятся пневмопротные фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин). Они менее активны в отношении пневмококка, однако показаны при наличии *H. influenzae*, *Legionella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (атипичная пневмония). Во Франции, например, начинают лечение с аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин). Если эффекта нет, то через 48 часов заменяют их на макролид (ровамицин, рулид). При отсутствии эффекта в течение последующих 48 часов пациент подлежит госпитализации.

Термин *атипичные пневмонии* был предложен H. Reimann в 1938 г. Под ним подразумевают состояния, характеризующиеся не только бронхолегочным поражением, но и другими внелегочными системными и органными повреждениями, вызванными необычным возбудителем, устойчивым к пенициллину и сульфаниламидам. Исследования последних лет свидетельствуют, что среди внебольничных пневмоний частота атипичных достигает 14%, что еще раз подтверждает эффективность макролидов и фторхинолонов.

Если в начале лечения состояние пациента исходно неблагоприятно (алкоголизм, пожилой возраст, похудание, постгриппозная пневмония, диабет, исходно тяжелое течение), то следует сразу назначать цефалоспорины второй генерации (цефамандол, цефуроксим, цефтизоксим, цефменесим, цефоницид, цефтриаксон, цефотаксим) или активированные аминопенициллины (амоксициллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам). Один из этих препаратов нужно комбинировать с макролидом или фторхинолоном. Такое сочетание должно быть оправдано тяжестью состояния, поскольку избыток сильных препаратов может привести как к дисбактериозу, так и к нарушению функции печени. В таких случаях желательно с первого дня назначить эссенцию [1, 7].

Уместно отметить особенности витаминотерапии во время применения антибиотиков. Нельзя забывать, что современные (особенно импортные) поливитаминные препараты относят к железо- и цинксодержащим препаратам. Эти металлы способны нарушить биоусвоемость многих антибиотиков, что требует их приема в различное время с максимально возможным интер-

валом времени. Каждый из поливитаминных препаратов имеет определенные показания к применению, в соответствии с которыми подобраны набор и дозировка составляющих витаминов. Среди отечественных препаратов во время антибактериальной терапии рекомендуются препараты гексавит, декамевит, рибовит, которые содержат ретинол, тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин и аскорбиновую кислоту (а декамевит — еще и цианкоболамин, рутин и другие витамины). В периоде реконвалесценции после коррекций назначают ревит и ренивит.

Аспирационные пневмонии чаще всего связаны с анаэробной или грамотрицательной микрофлорой, что оправдывает назначение цефалоспоринов третьей генерации или аминогликозидов.

Врач должен осознавать вынужденность логики *ex juvantibus* в антибиотикотерапии. Если на 2-3-й день он получает данные квалифицированных бактериологических или серологических исследований, то ему следует руководствоваться ими для коррекции назначений.

Внутрибольничные пневмонии хорошо изучены в США: летальность при этой форме колеблется от 20 до 70%, а частота их достигает 25%. Нозокомиальная считается пневмония, возникшая у пациента после его госпитализации спустя более чем 48 часов. Не менее 30% от числа случаев всех внутрибольничных пневмоний развивается в отделениях интенсивной терапии. Как показывают данные многих исследователей, госпитальные пневмонии чаще вызывают такие грамотрицательные возбудители (85%) как *E. coli*, синегнойная палочка, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* и др. Желательна идентификация нозокомиального возбудителя и направленная терапия. Препаратами выбора в отношении *E. coli* выступают цефалоспорины второй генерации, альтернативой — бисептол, ципрофлоксацин, имипенем, аминогликозиды. Сочетание гентамицина и ампициллина оптимально при высеве энтерококка (*Str. faecalis*). *Acinetobacter* требует назначения имипенема (тиенамина), альтернативой являются миноциклин, бисептол, аминогликозиды. *Klebsiella* стала высокорезистентной к ампициллину, карбенициллину, цефалоспоринам первой генерации, поэтому целесообразно назначение цефалоспоринов второй генерации либо тиенамина, ципрофлоксацина или офлоксацина, аминогликозидов. Цефалоспорины второго поколения эффективны также в отношении *H. influenzae*, хотя еще недавно достаточно действенным был ампициллин. По данным Колумбийского научного центра, этот возбудитель чувствителен к цефалоспоринам второй-третьей генераций, оторхинолонам, аугментину [1, 4, 7].

Особенно осторожно пульмонолог должен относится к комбинированной антибактериальной терапии. Эмпирическая простота назначений таит в себе массу неприятностей. Во-первых, не существует универсальных комбинаций — эффективность сочетания зависит от возбудителя. Например, лечение пневмококковой инфекции одним пенициллином более эффективно, чем с левомицетином, хотя это же сочетание прекрасно зарекомендовало себя в лечении стрептококкового и менингококкового менингитов. Во-вторых, далеко не все сочетания суммируют свои эффекты. Так, цефокситин усиливает продукцию лактамаз синегнойной палочкой и энтеробактериями, поэтому при одновременном назначении пе-

нициллина последний быстро инактивируется, что является проявлением антагонистического взаимодействия. Благоразумнее избегать подобных комбинаций в клинической практике. В-третьих, повышается вероятность суперинфекций резистентными микроорганизмами, исчезает нормальная флора ротоглотки и кишечника, могут появиться полирезистентные штаммы микробов, возрастает риск необычных реакций. Но в то же время имеются такие хорошо известные комбинации, как бисептол, активированные аминопенициллины, тиенам. При возникновении необходимости комбинированной антибиотикотерапии врачу лучше всего воспользоваться последними фармакологическими справочниками и найти в них оптимальное сочетание имеющихся в наличии препаратов.

В заключение логично обратить внимание на динамичность развития как производства антибиотиков, так и прикладных сведений о них. Невостребованными становятся гентамицин, левомицетин, особенно стрептомицин и канамицин. Эти антибиотики в развитых странах вытесняются более безопасными препаратами и применяются только в крайних случаях. При выборе современных антибактериальных препаратов врач должен прежде всего руководствоваться принципом безопасности лечения больного пневмонией.

Международная медицинская общественность все чаще отказывается от амбиций локальных научных школ и приходит к мировому консенсусу, который уже достигнут в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронического бронхита. Экспансия зарубежных компаний (в меньшей степени активность отечественных предприятий, например "Ферайн") требует от нас постоянного обновления знаний, предъявляет возросшие требования к ГИДУВам (академиям), медицинским университетам, которые ежегодно должны менять содержание лекций по химиотерапии. Наиболее крупным оптовым фармацевтическим компаниям необходимо очень ответственно относиться к централизованным бюджетным закупкам антибиотиков: совместно с компаниями-производителями проводить соответствующие маркетинговые клинические исследования, публиковать о них информационно-рекламные издания при участии ведущих специалистов региона, не допускать поставок 10 вариантов одного антибиотика под разными коммерческими названиями при дефиците других препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б.//*Materia Medica*. — 1995. — № 4(8) — С. 27—59.
2. Ноников В.Е.// Новый мед. журн. — 1995. — № 1. — С. 5—7.
3. Сильвестров В.П., Федотов П.И. Пневмония. — М., 1987.
4. Синопальников А.И. Рациональная терапия пневмоний: Методические рекомендации для врачей. — М., 1996.
5. Терапия: пер. с англ. доп./Под ред. А.Г. Чучалина. — М., 1996.
6. Чучалин А.Г.// *Materia Medica*. — 1995. — № 4(8). — С. 5—10.
7. Brooks G.F., Butel J.S., Ornston L.N. Lawetz, Melnick. & Adelberg's Medical Microbiology.// Appleton & Lange. Norwalk, CT. — 1995.
8. Valcke Y., Pauwels R., Van der Straeten M.// Европ. resp. J., 1990. — Vol. 3. — Р. 715—722.

Поступила 02.12.96.