



И.М. Фуштей, О.А. Савченко, Л.И. Витохина, С.Л. Подсевахина, О.В. Ткаченко

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, патогенетична терапія.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, патогенетическая терапия.

Key words: community-acquired pneumonia, pathogenic therapy.

Досліджено застосування засобів патогенетичної терапії у 100 хворих на позалікарняну пневмонію. Виявлено, що в клінічній практиці від 24 до 86% хворих отримували такі препарати. Водночас, більшість препаратів патогенетичної терапії не мають доказової бази ефективності, тому їх призначення на сьогодні не обгрунтоване.

Исследовано применение средств патогенетической терапии у 100 больных внебольничной пневмонией. Виявлено, что в клинической практике от 24 до 86% больных получали такие препараты. В то же время, большинство препаратов патогенетической терапии не имеют доказательной базы эффективности, поэтому их назначение на сегодня не является обоснованным.

The work determines application of pathogenic therapy in 100 cases of community-acquired pneumonia. We have revealed that in clinical practice from 24 to 86% of patients assigned to such drugs. At the same time most preparations of pathogenic therapy of pneumonia have no evidence of their effectiveness, so that their present administration has not been reasonable.

Пневмония и в XXI столетии остается важной медико-социальной проблемой, что связано с ее значительным распространением и достаточно высокими показателями смертности [3,6].

Во многих странах мира, в том числе и Украине, разработаны и приняты современные стандарты лечения внебольничной пневмонии [3,6,13]. Однако в этих рекомендациях рассматриваются только вопросы антибактериальной терапии. Патогенетическая и симптоматическая терапия пневмоний либо не оговаривается вовсе, или же о ней говорится вскользь.

В реальной клинической практике подавляющее большинство врачей при лечении пневмонии широко применяют различные неантибактериальные средства. Эти назначения делаются эмпирически, на основании личных предпочтений лечащего врача. Исследования показали, что симптоматические и патогенетические средства для лечения пневмоний применяют в 3 из 4 случаев заболевания [1]. В то же время, доказательная база эффективности средств патогенетической терапии пневмоний часто отсутствует.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить частоту применения средств патогенетической и симптоматической терапии внебольничной пневмонии в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе 10-й клинической городской больницы г. Запорожья. Изучены 80 историй болезни и 20 амбулаторных карт больных с верифицированным диагнозом внебольничной пневмонии. Возраст больных – от 19 до 75 лет. I группа пневмонии диагностирована у 17 больных, II – у 22, III – у 51 и IV – у 10 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, из неантибактериальных средств безусловными лидерами врачебных назначений являлись

муколитические препараты. Их назначения выявлены у 86% больных с внебольничной пневмонией. Чаще всего назначался амброксол (65%), причем в 19% случаев он назначен (в стационаре) парентерально в дозе 2,0 мл в/в капельно 1 раз в день. Реже назначали ацетилцистеин (16 больных). В стационаре 17% пациентов получали комбинацию муколитиков амброксол + ацетилцистеин. В 5% случаев назначены другие отхаркивающие средства.

Известно, что гиперсекреция мокроты является защитным процессом при инфекциях дыхательных путей, т. к. вызывает увеличение толщины барьера на пути инфекционных агентов, снижает адгезию микроорганизмов к эпителиальным клеткам бронхов, нейтрализует лейкоцитарные цитокины. Однако увеличение синтеза мокроты при инфекциях нижних дыхательных путей обычно не сопровождается активацией ее выделения [4]. Исходя из этого, представляется целесообразным применение муколитических средств у больных с пневмонией.

Имеющиеся на сегодня данные специальной литературы позволяют говорить о благоприятном влиянии таких муколитиков, как бромгексин и амброксол на клиническую симптоматику пневмонии и на проникновение антибиотиков в очаг поражения [1,7]. В то же время, ацетилцистеин способен инактивировать многие антибиотики *in vitro* [1]. В связи с этим, при назначении ацетилцистеина и антибиотиков внутрь рекомендовано принимать их отдельно с интервалом времени не менее 2 часов. Были ли сделаны такие предупреждения больным, неизвестно, т. к. соответствующих записей в амбулаторных картах не выявлено. При дополнительном опросе 30 практикующих врачей выяснилось, что о существовании таких рекомендаций по применению ацетилцистеина они ничего не знают.

Таким образом, добавление к антибактериальным средствам таких муколитических препаратов, как бромгексин, амброксол и ацетилцистеин (при соблюдении экспозиции



приема с антибиотиками) можно считать оправданным. Вопрос о целесообразности комбинированной муколитической терапии при лечении пневмонии остается открытым, т. к. такие исследования не проводились и доказательства эффективности такой терапии отсутствуют.

Из других неантибактериальных средств при лечении внебольничной пневмонии очень часто для профилактики применяются антимикотические препараты. Так, из 80 больных внебольничной пневмонией, пролеченных в стационаре, 73 назначен препарат флюконазол. В амбулаторных картах больных пневмонией такие назначения отсутствовали.

Следует сказать, что в настоящее время доказана эффективность антимикотической профилактики только для лиц с высоким риском возникновения инвазивного кандидоза. К таким лицам относятся реципиенты трансплантации костного мозга и печени, а также больные хирургического профиля с повторной перфорацией пищеварительного тракта [8]. Длительная антибактериальная терапия в данный перечень не входит. Неоправданное профилактическое применение антимикотических препаратов в группах с низким риском инвазивного кандидоза не только бесполезно, но и вредно, поскольку может сопровождаться нежелательными лекарственными реакциями и способствовать селекции резистентности к противогрибковым препаратам [8].

Известно, что нарушение иммунологической реактивности является важнейшим звеном патогенеза пневмонии [3,11]. С этой точки зрения применение иммуномодуляторов и биогенных стимуляторов при лечении пневмонии представляется целесообразным.

По нашим данным, различные иммуномодуляторы получали 75% больных внебольничной пневмонией. Так, в стационаре 62 пациента, независимо от группы заболевания, получали препарат «Биоглобин-У», представляющий собой вытяжку из плаценты; 5 больным назначен препарат «Иммуно-тон» (комплекс полисахаридов + экстракт элеутерококка, эхинацеи, зверобоя). В амбулаторных условиях 5 больным назначена эхинацея, 2 – «Иммунал», 2 получали другие иммуностимуляторы. Эти препараты не прошли адекватных клинических исследований и доказательства их эффективности при лечении пневмонии в настоящее время отсутствуют.

Несмотря на привлекательность подхода иммунологической терапии пневмонии, рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме, на сегодня очень мало, и они носят, в основном, экспериментальный характер. Так, установлено, что назначение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (filgrastim) приводит у больных с пневмонией к ускорению рентгенологического разрешения пневмонии и уменьшению частоты осложнений, хотя достоверного влияния на время разрешения болезни и летальность не выявлено [14]. Кроме того, есть работы, в которых установлено, что внутривенное назначение препаратов IgG и IgM (pentaglobin) при тяжелом течении бактериальных инфекций позволяет улучшить результаты лечения и повысить выживаемость больных [11]. Однако большинство исследователей не рассматривают пневмонию в качестве показаний для данных препаратов.

Таким образом, применение иммуномодуляторов при лечении пневмонии не является целесообразным до получения убедительных данных о пользе их использования [6].

Известно, что при пневмонии формируется воспалительная инфильтрация, нарушается микроциркуляция легочной ткани, при тяжелом течении развивается гипоксемия. Участие в этих процессах простагландинов не вызывает сомнений. С этих позиций имеются теоретические предпосылки для применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые, как известно, подавляют синтез простагландинов [5].

В наших исследованиях выявлено, что НПВП назначены 24% больных. Предпочтение отдавалось селективным ингибиторам ЦОГ-2. Так, нимесулид назначен 14% пациентов с пневмонией (8 человек в стационаре и 6 в амбулаторных условиях), мелоксикам – 7%, причем в 6% он назначался парентерально (в стационаре), 3% больных назначались другие НПВП. Средние сроки назначения НПВП, по нашим данным, составили $7,2 \pm 2,8$ дня. В основном, назначения НПВП связаны с лихорадкой (18%), реже – с болями в грудной клетке (6%).

На сегодня есть лишь единичные работы, в которых исследовано влияние индометацина и аспирина на микроциркуляцию легочной ткани и оксигенацию крови у больных пневмонией [10,15]. В этих исследованиях не выявлено положительное влияние препаратов на микроциркуляцию и оксигенацию крови. К тому же известно, что НПВП при длительном применении обладают иммуносупрессивным действием, подавляют фагоцитоз, имеют нефротоксический и гепатотоксический эффект [5].

Поэтому применение НПВП при пневмонии должно быть не длительным и ограничиваться строгими показаниями (выраженный болевой и лихорадочный синдром).

Витамины и поливитаминные комплексы достаточно часто назначаются при лечении инфекций дыхательных путей [2]. Приверженность врачей к их назначению основана на представлении об их «безвредности» и способности повышать защитные функции организма. Между тем, нельзя забывать о способности витаминов вызывать аллергические реакции и другие побочные эффекты.

По нашим данным, различные витамины назначены 25% больных пневмонией. Так, аскорбиновую кислоту (витамин С) получали 18% больных, из них 11% получали его в стационаре парентерально вместе с глюкозой. В амбулаторных условиях витамины назначены 13% больных пневмонией, из них аскорбиновая кислота назначена 6%, различные поливитаминные комплексы – 7% пациентов.

В то же время, изучено влияние на течение пневмонии только 2 витаминов – С и А. Считается, что витамины, в частности витамин С, уменьшает активацию перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов, приводящих к повреждению мембран бронхопульмональной системы, что уменьшает длительность инфекции дыхательных путей [9]. Однако в рандомизированных исследованиях доказана лишь способность высоких доз аскорбиновой кислоты незначительно сокращать длительность



ность острой респираторной вирусной инфекции, но не пневмонии [9]. Также не доказана способность витамина С уменьшать тяжесть течения пневмонии [2].

Не доказана и эффективность дополнительного назначения высоких доз витамина А детям с внебольничной пневмонией [13]. Более того, в одном исследовании продемонстрировано, что применение витамина А усугубляет признаки дыхательной недостаточности и увеличивает потребность в дополнительной респираторной терапии у больных с пневмонией [16].

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных об эффективности витаминов С, А и других у больных пневмонией, в связи с чем применение этих веществ нельзя считать целесообразным.

ВЫВОДЫ

1. В реальной клинической практике средства патогенетической терапии пневмонии назначаются неоправданно часто. По нашим данным, процент применения средств патогенетической и симптоматической терапии у больных внебольничной пневмонией составляет от 24 до 86%.

2. С позиций доказательной медицины оправдано включение в лечение пневмоний муколитических препаратов, по показаниям – нестероидных противовоспалительных средств коротким курсом.

3. Доказательств эффективности применения иммуномодуляторов, биогенных стимуляторов и витаминов у больных пневмонией на сегодня нет, и их назначение не обосновано. Не оправдано также применение с профилактической целью противокандидозных препаратов, т. к. риск развития инвазивного кандидоза у больных внебольничной пневмонией низкий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Одновременное применение антибиотиков и отхаркивающих: доводы в пользу лазолвана / Березняков И.Г. // *Клин. антибиотикотерапия*. – 2001. – №1. – С. 19–21.
2. Богун Л.В. Неантибактериальная терапия внебольничной пневмонии / Богун Л.В. // *Клин. антибиотикотерапия*. – 2003. – №5. – С. 5–11.
3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и др. – М.: Боргес, 2006. – 76 с.

4. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / В.В.Ерохин, Л.К. Романова. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине / Насонов Е.Л. – М.: Медицина, 2000. – 256 с.
6. Негоспітальна та нозокоміальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (метод. рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 Про затвердження клінічних протоколів з надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105–146.
7. Bonetti P.F. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections / Bonetti P.F. // *Invest. Med. Internacional*. – 1993. – Vol. 20. – P. 99–103.
8. Edwards J.E. International Conference for the development of a Consensus on the management and prevention of severe candida infections / Edwards J.E., Bodey Y.P., Bouden R.A. // *Clin. Inf. Dis.* – 1997. – Vol. 25. – P. 43–59.
9. Gorton H.C. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections / Gorton H.C., Jarvis K. // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 1999. – Vol. 22. – P. 530–533.
10. Hanly P.J. Effect of indomethacin on arterial oxygenation on critically ill patients with severe bacterial pneumonia / Hanly P.J., Roberts D., Dobson K. et al. // *Lancet*. – 1987. – Vol. 1. – P. 350–361.
11. Lissner R. Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin and IgM enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion / Lissner R., Struff W.G., Antenrieth J.B. et al. // *Eur. J. Surg.* – 1999. – Suppl. 584. – P. 17–25.
12. Mandell L.A. Infections Diseases Society of America / Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 27–72.
13. Nacul L.C. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy of Vit. A treatment in non-measles childhood pneumonia / Nacul L.C., Kirkwood B.R., Arthur P. et al. // *Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 315. – P. 505–510.
14. Nelson S. Filgrastim in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia / Nelson S., Farcas S., Fotheringham N. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 530–565.
15. Perneger T.V. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs / Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 1675–1712.
16. Stephensen C.B. Adverse effects of high-dose vitamin A supplements in children hospitalized with pneumonia / Stephensen C.B., Franchi L.M., Hernandez H. et al. // *Pediatrics*. – 1998. – Vol. 5. – P. 101–103.

Сведения об авторах:

Фуштей И.М., д. мед. н., профессор каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.
Савченко О.А., к. мед. н., ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.
Витохина Л.И., к. мед. н., доцент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.
Подсевахина С.Л., к. мед. н., ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.
Ткаченко О.В., к. мед. н., ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ЗМАПО.

Адрес для переписки:

Савченко Ольга Александровна. 69002, г. Запорожье, ул. Грязнова, 5, кв. 119.
Тел.: (0612) 62 73 44, (096) 535 25 35.