

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ  
СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ С НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова*

Негоспитальная пневмония (НП) является одним из первых заболеваний, для лечения которого были разработаны и внедрены в практику руководства по рациональной эмпирической антибиотикотерапии. На рубеже столетий (30 декабря 1999 г.) Приказом МОЗ Украины № 311 эти рекомендации были утверждены для применения в нашей стране. В дальнейшем они пересматривались и изменялись при получении новых данных об изменениях течения и лечения НП — приказы № 499 от 28.10.2003 и № 128 от 19.03. 2007 г. [1].

Врачи Украины получили надежное оружие для успешной терапии пациентов с НП, которая является самым распространенным инфекционным заболеванием. Распространенность НП в мире колеблется от 3 до 5 случаев на 1000 населения [2]. В Украине этот показатель составил 4,11 в 2007 г. и 3,94 в 2008 г. [3]. По данным зарубежных авторов, смертность от НП среди амбулаторных больных составляет менее 5 %, среди госпитализированных больных достигает 30 % [2]. В нашей стране за период 2002–2008 гг. госпитальная летальность от НП выросла на 29,5 % (с 1,12 до 1,45 %) [3].

С чем же связать рост смертности от НП в нашей стране? Одним из ведущих факторов успешного лечения этого заболевания является наиболее раннее адекватное назначение эмпирической антибактериальной терапии. Задержка с назначением антибиотика на несколько часов приводит к увеличению риска смерти в несколько раз. Применение препарата, который не подавляет вероятных патогенов, приводит к прогрессированию патологического процесса, возникновению осложнений, развитию необратимых структурных изменений органов дыхания со снижением их функции, что может стать причиной фатального исхода НП. Поэтому следование инструктивным документам при назначении антибактериального лечения НП является необходимым, так как эффективность рекомендуемых препаратов основывается на громадной доказательной базе.

С другой стороны, частое и длительное применение определенных групп антибактериальных средств неизбежно ведет к формированию резистентности микроорганизмов, делая эти препараты неэффективными в борьбе с инфекцией. Было отмечено, что резистентность к макролидам, цефалоспорином, природным и полусинтетическим пенициллинам формируется достаточно быстро (рис. 1). Единственной группой антибактериальных препаратов, среди которых не было отмечено роста резистентности, несмотря на широкое применение в течение более 25 лет, являются защищенные аминопенициллины, в частности амоксициллин/клавуланат [4].

Фармакоэпидемиологический анализ применения антибактериальных препаратов, приверженности вра-

чебных назначений руководству по лечению НП позволяет оценить реалии потребления антибиотиков, их эффективность, в некоторой степени, сформировать прогноз развития антибиотикорезистентности и откорректировать существующие рекомендации в соответствии с изменившейся эпидемиологической ситуацией.

Целью нашего исследования стало оценить соответствие назначения антибиотиков при НП государственным инструктивным документам, сравнить влияние не рекомендованной и рекомендованной антибиотикотерапии на эффективность лечения НП и продолжительность госпитализации.

#### **Материалы и методы**

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, лечившихся по поводу НП в ГКБ № 1 и ГКБ № 2 г. Винницы с 01 января 2004 г. по 31 декабря 2006 г. В исследование вошли пациенты 3 и 4 групп НП (согласно приказу № 499 МОЗ Украины от 28.10.2003 г.) По данным историй болезни для каждого пациента был рассчитан индекс тяжести пневмонии (Pneumonia Severity Index — PSI) [5].

Анализировались данные об амбулаторной антибиотикотерапии до поступления в стационар, лечение в условиях стационара. Оценивали соответствие терапии рекомендациям (табл. 1) и сравнивали ее эффективность у тех, кто получал неадекватную терапию, и в двух группах, получавших рекомендованную терапию с использованием защищенных аминопенициллинов в качестве монотерапии или в комбинации с макролидами, и монотерапию цефалоспорином 2–3 поколения или их комбинацию с макролидами.

Начальная антибиотикотерапия считалась эффективной, если у пациента наступало выздоровление или улучшение состояния без назначения повторного курса альтернативного антибиотика.

Терапия считалась неэффективной, если пациент умирал, или у него развивались осложнения пневмонии, требующие перевода в другие лечебные учреждения.

Терапия считалась недостаточно эффективной, если у пациента не наступало выздоровление, и он был вынужден долечивать остаточные явления заболевания в амбулаторных условиях.

Терапия считалась эффективной, если пациент выписывался с выздоровлением.

Статистическую обработку проводили при помощи программы SPSS 13.0 для Windows путем вычисления стандартного набора описательной статистики. Количественные переменные сравнивали с использованием односторонней ANOVA, качественные переменные — с использованием статистики хи-квадрата. Критерием достоверности считался показатель  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Было проанализировано 1586 историй болезни пациентов. Среди них — 815 (51,4 %) мужчин и 771 (48,6 %) женщин. Средний возраст пациентов составил

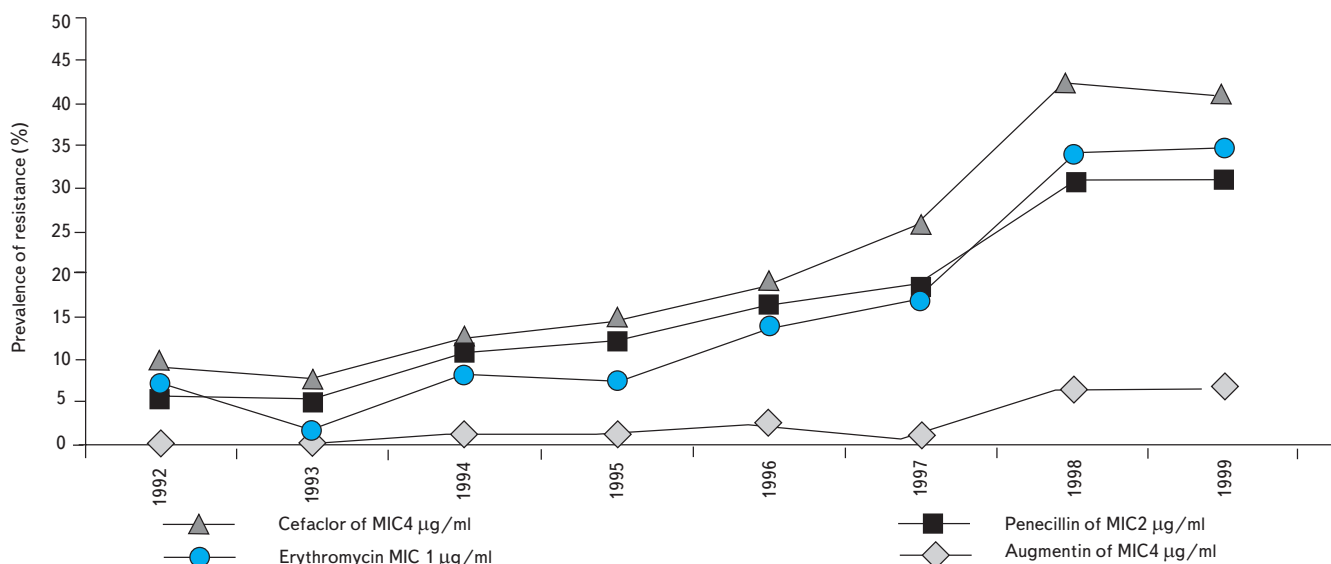


Рис. 1. Динаміка резистентності *S. pneumoniae* по даним Alexander Project 1992–1999 гг.

48,5±18,4 года. Пациентов 3 группы, госпитализированных в терапевтическое или пульмонологическое отделение, было 1481 (93,4 %); пациентов 4 группы, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии — 105 (6,6 %).

В целом две трети больных получали терапию, соответствующую государственным рекомендациям (табл. 2).

Среди пациентов 3 группы этот показатель составил 70,7 %, а несоответствующая терапия наблюдалась только у 29,3 % больных. Однако пациенты с тяжелым течением НП, нуждающиеся в интенсивной терапии (4 группа) в большинстве случаев (68,5 %) получали неадекватную антибактериальную терапию.

Расчет показателя тяжести пневмонии (PSI) показал, что большинство пациентов относились ко 2 классу риска — 75,4 % (табл. 3). Лечение таких пациентов, согласно рекомендациям, должно проходить в амбула-

торных условиях. Они могут быть госпитализированы по социальным показаниям или в случае неэффективности первичной амбулаторной терапии. Пациенты 3, 4 и 5 класса риска, которые, безусловно, подлежат госпитализации, составили 16,3 %, 6,3 % и 1,7 %, соответственно. Анализ соответствия антибактериальной терапии рекомендациям также выявил, что с усугублением тяжести НП случаи неадекватной терапии встречаются чаще. Среди пациентов 2 класса риска неадекватная терапия наблюдалась у 28,2 %.

Среди пациентов 3 класса частота неадекватной терапии увеличилась до 36,1 %, у пациентов 4 и 5 класса риска она была одинаковой и составила 55,0 % и 55,6 % соответственно.

Выявленное отступление от рекомендаций при лечении тяжелых стационарных пациентов свидетельствует о недостаточных знаниях врачей об антибактериальном

Таблица 1

Лечение негоспитальной пневмонии (согласно приказу МОЗ № 499 от 28.10.2003 г.)

Группа больных	Возможный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
I группа (с нетяжелым течением НП, без сопутствующей патологии и других модифицирующих факторов)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Пероральный прием: амоксцилин или макролид	Пероральный прием: доксцилин
II группа (с нетяжелым течением НП, с сопутствующей патологией и/или другими модифицирующими факторами)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , семейство <i>Enterobacteriaceae</i> ,	Пероральный прием: амоксцилин/клавулановая кислота или цефуроксима аксетил	Пероральный прием: макролид или фторхинолон III–IV поколения или цефтриаксон
III группа (госпитализированные в терапевтическое отделение с нетяжелым течением НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипичные возбудители грамотрицательные энтеробактерии	Парентеральное применение (в/м, в/в) аминопенициллин, преимущественно защищенный, или цефалоспорины II–III поколения ± макролид	Внутривенное применение: фторхинолон III–IV поколения + β-лактамы
IV группа (госпитализированные в ОРИТ с тяжелым течением НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамотрицательные энтеробактерии, <i>Pseudomonas</i> spp., полимикробные ассоциации	При подозрении на <i>P. aeruginosa</i> (в/в) ципрофлоксацин + β-лактамы, активный по отношению к синегнойной палочке, или аминогликозид	Внутривенное применение: β-лактамы, активный по отношению к синегнойной палочке + аминогликозид

Таблиця 2

## Анализ соответствия антибактериальной терапии в различных группах госпитализированных пациентов

Группа НП	Не соответствующая терапия		Соответствующая терапия		p
	абс	%	абс	%	
III (n=1481)	434	29,3	1047	70,7	<0,001
IV (n=105)	72	68,5	33	31,4	<0,001
Всего (n=1586)	506	31,9	1082	68,2	<0,001

Таблиця 3

## Анализ соответствия антибактериальной терапии у пациентов с различными классами риска НП

PSI	n	Не соответствующая терапия		Соответствующая терапия		p
		абс	%	абс	%	
2	1196	337	28,2	859	71,8	<0,001
3	263	95	36,1	168	63,9	<0,001
4	100	55	55,0	45	45,0	<0,001
5	27	15	55,6	12	44,4	<0,001

Таблиця 4

## Начальная антибактериальная терапия НП в амбулаторных условиях до поступления в стационар (n=443)

Группа препаратов	абс	%
Соответствующая терапия	129	29,1
Амоксициллин или защищенный амоксициллин	60	46,5
Макролиды	69	53,5
Несоответствующая терапия	314	70,9
Цефалоспорины 1 поколения	73	23,2
Цефалоспорины 2–3 поколения, инъекционные формы	71	22,6
Пенициллин или ампициллин	23	7,3
«Классические» фторхинолоны	23	7,3
Бисептол	7	2,2
Аминогликозиды	4	1,3
Комбинация антибиотиков	97	30,9
Другие антибиотики	17	5,4

лечения таких больных, о неуверенности при назначении терапии, о желании перестраховаться и назначить большее количество медикаментов, зачастую без учета их совместимости и спектра действия.

Это вызывает тревогу, ведь пациенты с высоким риском смерти требуют наиболее четкой и правильной тактики курации для успешной борьбы с заболеванием и более взвешенного подхода к назначению антибиотикотерапии, своевременной оценки ее эффективности.

На догоспитальном этапе только 443 (27,9 %) пациента получали антибактериальные препараты. В большинстве случаев это была монотерапия 346 (78,1 %) (табл. 4). Антибактериальное лечение в амбулаторных условиях можно считать неэффективным, так как все они были госпитализированы из-за ухудшения состояния.

Соответствующая рекомендациям антибиотикотерапия проводилась у 129 (29,1 %) пациентов (табл. 4). При этом меньше половины пациентов получали амоксициллин или его комбинацию с клавуланатом (22 (11 %) назначения Аугментина). Чуть больше половины больных принимали на амбулаторном этапе макролиды, преимущественно мидекамицин, являющийся препаратом с узким спектром действия, применяемым для лечения инфекций верхних дыхательных путей и малоэффективный при лечении НП.

Большинству пациентов (70,9 %) на амбулаторном этапе проводилась терапия, которая не рекомендована для лечения 1 и 2 групп НП.

Применение инъекционных форм антибиотиков не рекомендуется на дому, хотя цефалоспорины 2 и 3 поколений, благодаря широкому спектру действия и хорошей активности против большинства респираторных патогенов, являются препаратами выбора для лечения НП.

Применение цефалоспоринов 1 поколения, природных пенициллинов, ампициллина, «классических» фтор-

хинолонов, аминогликозидов, бисептола является грубой ошибкой, так как эти препараты не активны в отношении основных возбудителей НП.

У большинства микроорганизмов в результате длительного применения пенициллина и бисептола развился высокий уровень резистентности к этим препаратам, что показали обширные бактериологические исследования [6].

Цефалоспорины 1 поколения обладают узким спектром действия в основном на грампозитивные стафило- и стрептококки, применяются преимущественно с про-

филактической целью при хирургических операциях, инфекциях кожи и абсолютно неприемлемы для лечения НП.

«Классические» фторхинолоны влияют преимущественно на грамотрицательную флору и имеют низкую активность против грамположительных кокков.

Комбинация антибактериальных препаратов рекомендуется для лечения НП в условиях стационара, когда возникает необходимость расширить спектр и активность действия антибиотика, при амбулаторном лечении в ней нет необходимости.

На госпитальном этапе несоответствующая рекомендациям терапия наблюдалась у 506 пациентов (31,9 %). При этом неадекватная монотерапия выявлена у 183 пациентов (36,2 %), остальные пациенты получали нерациональные комбинации антибактериальных препаратов (табл. 5). Наиболее часто назначаемой группой препаратов были «классические» фторхинолоны (преимущественно ципрофлоксацин). Далее — цефалоспорины 1 поколения (цефазолин), амикацин, природные и незащищенные аминопенициллины. Ошибки оказались сходными с теми, которые наблюдались при неадекватном амбулаторном лечении.

Рациональную антибиотикотерапию в стационаре получали 1082 пациента (68,2 %). Наиболее часто назначаемыми препаратами были цефалоспорины 3 поколения (преимущественно цефтриаксон) — 65,3 % в 3 группе НП и 70,3 % в 4 группе — и защищенные аминопенициллины (Аугментин) — 29,5 % и 21,6 % в 3 и 4 группах НП соответственно. Эти препараты назначались как монотерапия или в комбинации с макролидами (табл. 6).

Мы сравнили эффективность первичной антибактериальной терапии в стационаре у пациентов, получавших соответствующее государственным рекомендациям и не соответствующее рекомендациям лечение.

Среди выживших пациентов, повторный курс альтернативной антибиотикотерапии был назначен 542 пациентам (35,0 %). Безусловно, чаще всего первичная антибактериальная терапия оказалась неэффективной у пациентов, которым был назначен не соответствующий рекомендациям курс лечения (табл. 7).

Далее за ним по частоте неэффективности начальной антибиотикотерапии следуют цефалоспорины 3 поколения или их комбинация с макролидами. Наименьший уровень неэффективной первичной антибиотико-

Таблица 5

#### Не соответствующая рекомендациям первичная антибактериальная терапия в стационаре (n=506)

Название препарата	Пациенты 3 группы (n=434)		Пациенты 4 группы (n=72)	
	абс	%	абс	%
Классические фторхинолоны	96	22,1	2	2,7
Цефазолин	37	8,5	2	2,7
Амикацин	16	3,7	0	0
Природные и незащищенные аминопенициллины	13	3,0	0	0
Другие антибиотики	13	3,0	4	5,6
Комбинация антибиотиков	259	59,7	64	88,9

Таблица 6

#### Соответствующая рекомендациям первичная антибактериальная терапия в стационаре (n=1080)

Название препарата	Пациенты 3 группы (n=1047)		Пациенты 4 группы (n=37)	
	абс	%	абс	%
Защищенные аминопенициллины	309	29,5	8	21,6
Монотерапия	211	68,3	0	0
Комбинация с макролидом	98	31,7	8	100
Цефалоспорины 3 поколения	684	65,3	26	70,3
Монотерапия	295	43,1	3	0
Комбинация с макролидом	389	56,9	26	100
Цефепим	0	0	1	2,7
Респираторные фторхинолоны	38	3,6	2	5,4
Макролиды	8	0,8	0	0
Другие антибиотики	6	1,5	0	

терапии наблюдался в группе, получавшей защищенный аминопенициллин (Аугментин) или его комбинацию с макролидом ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о достоверно большей эффективности защищенных аминопенициллинов (Аугментина) в сравнении с цефалоспорином 3 поколения и не соответствующей рекомендациям антибиотикотерапией.

Анализ исходов НП также подтвердил более высокую эффективность терапии защищенным аминопенициллином (Аугментин) или его комбинацией с макролидом в сравнении с другими схемами антибактериального лечения (табл. 8).

Летальность от НП за анализируемый период составила 2,5 %, что в 2 раза превышает данные всеукраинского статистического анализа. Самый низкий уровень летальности наблюдался среди пациентов, получавших защищенный аминопенициллин (Аугментин) — 0,9 %. При использовании цефалоспоринов 3 поколения показатель составил 1,5 %. Нерациональная антибиотикотерапия ассоциировалась с увеличением летальности до 5,4 % ( $p < 0,05$ ).

Тяжелое осложненное течение заболевания, потребовавшее перевода в другие лечебные учреждения НП, также чаще наблюдалось у тех, кто принимал не рекомендованную терапию (11,6 %). В то время как в группах защищенного аминопенициллина (Аугментин) и цефалоспоринов 3 поколения этот показатель соответствовал 3,8 % и 2,9 % без статистически значимого различия.

Высокий уровень успешного применения защищенных аминопенициллинов (Аугментина) при НП, низкий уровень летальности и осложненного течения заболевания объясняется их сохраняющейся высокой активностью против основных возбудителей НП, несмотря на длительный и богатый опыт применения этой группы препаратов. Тяжелые НП, которые могут закончиться летально, при которых развиваются осложнения, требующие хирургического вмешательства, в первую очередь ассоциируются с инвазивной пневмококковой инфекцией. Аугментин (несмотря на 28-летний опыт применения) является одним из немногих препаратов, которые не утратили своей активности против *S. pneumoniae*. Благодаря наличию клавуланата антибиотик эффективно подавляет все микроорганизмы, вырабатывающие бета-лактамазы, подавляет рост как аэробной так и анаэробной микрофлоры. Поэтому Аугментин эффек-

Таблица 7

#### Частота повторного курса антибактериальной терапии при назначении различных схем

Схема первичного антибактериального лечения	абс	%
Не соответствующая рекомендациям (n=506)	183	36,2
Защищенные аминопенициллины и их комбинация (n=317)	76	24,0
Цефалоспорины 3 поколения и их комбинация (n=710)	238	33,5

тивен не только при НП, но и при ее осложнениях, таких как абсцесс и эмпиема плевры [6].

Амбулаторное долечивание потребовалось около трети пациентов в группах с рациональным лечением, однако при назначении нерациональной антибиотикотерапии этот показатель достигает 38 %.

Уровень выздоровления также был достаточно высоким при назначении защищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов 3 поколения и составил 64,4 % и 71,1 % соответственно. При назначении терапии, не соответствующей рекомендациям, выздоровление наступило у 44,7 % больных.

#### Заключение

Подавляющее большинство пациентов стационара получают соответствующую рекомендациям терапию.

Более четверти госпитализированных больных на амбулаторном этапе получали неэффективную антибиотикотерапию. Большинству этих пациентов назначались не рекомендованные для применения в амбулаторных условиях препараты.

Антибиотикотерапия двух третей пациентов с тяжелым течением НП не соответствовала государственным инструктивным документам.

Наиболее эффективным для лечения стационарных больных оказалось применение защищенных аминопенициллинов или их комбинации с макролидами.

Выявленные ошибки и преимущества антибактериальной терапии НП показали необходимость разработки и проведения образовательных программ среди врачей, как общей практики, так и стационаров.

Таблица 8

#### Сравнение исходов НП при назначении различных схем антибиотикотерапии (n=1586)

Исход НП	n		Не соответствующая терапия (n=508)		Защищенный аминопенициллин (n=317)		Цефалоспорины 3 поколения (n=710)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Смерть	39	2,5	27	5,3	3	0,9	11	1,5
Осложнения с переводом в др. леч. учреждение	91	5,7	58	11,5	12	3,8	21	3,0
Амбулаторное долечивание	520	32,8	195	38,5	100	31,5	226	31,8
Выздоровление	938	59,1	226	44,7	204	64,4	505	71,1

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Наказ* МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». — Київ. — 2007. — 146 с.
2. *Almirall J., Bolibar I., Vidal J. et al.* Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 15. — P. 757–763.
3. *Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2007–2008 рр.* — Київ. 2009 р. — 7 с. <http://www/ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2008.xls>.
4. *Felmingham D., Gruneberg R. N.* The Alexander Project 1999 preliminary results: penicillin and macrolides resistance in *S. pneumoniae* from Europe. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17–20, 2000; Toronto, Canada [Abstr.1790].
5. *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. — Vol. 336. — P. 243–250.
6. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова / [www.antibiotic.ru/ab/007-11shtml](http://www.antibiotic.ru/ab/007-11shtml).

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ С НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

**Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук**

*Резюме*

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, лечившихся по поводу НП в ГКБ № 1 и ГКБ № 2 г. Винницы. Установлено, что подавляющее большинство па-

циентов стационара получают соответствующую рекомендациям терапию.

Более четверти госпитализированных больных на амбулаторном этапе получали неэффективную антибиотикотерапию. Большинству этих пациентов назначались не рекомендованные для применения в амбулаторных условиях препараты. Антибиотикотерапия двух третей пациентов с тяжелым течением НП не соответствовала государственным инструктивным документам. Наиболее эффективным для лечения стационарных больных оказалось применение защищенных аминопенициллинов или их комбинации с макролидами.

### COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT REGIMENS OF ANTIBIOTIC THERAPY IN HOSPITALIZED COMMUNITY- ACQUIRED PNEUMONIA PATIENTS

**Yu. M. Mostovoy, A. V. Demchuk**

*Summary*

The retrospective analysis of case histories of community-acquired pneumonia patients, admitted to Vinnitsa city hospitals #1 and #2, was conducted. It was established that dominating number of patients received treatment according to approved guidelines.

More than one fourth of patients before hospital admission received ineffective antibiotic therapy. To the majority of these patients non-approved medicines were prescribed. In the two thirds of cases of severe community-acquired pneumonia the administered antibacterial therapy didn't correspond to official regulatory documents. The most effective in treatment of hospitalized patients there were protected aminopenicillins alone or in combination with macrolides.

*Статья напечатана при поддержке  
"ГлаксоСмитКляйн" (GlaxoSmithKline)  
AGMT / 10 / UA / 23.06.2009 / 2288*