

УДК 616.24-002.363

## Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

С.А. Рачина<sup>1</sup>, Р.С. Козлов<sup>2</sup>, Е.П. Шаль<sup>1</sup>, И.В. Недороженюк<sup>3</sup>, И.В. Лещенко<sup>4</sup>,  
Е.Н. Бочанова<sup>5</sup>, В.Б. Кузин<sup>6</sup>, Л.Н. Можина<sup>7</sup>, А.В. Жестков<sup>8</sup>, А.А. Оськина<sup>8</sup>,  
О.В. Решетько<sup>9</sup>, Ю.В. Бурдинская<sup>10</sup>, Э.А. Ортенберг<sup>11</sup>, С.Ш. Сулейманов<sup>12</sup>,  
Г.Л. Игнатова<sup>13</sup>, Ш.Х. Палютин<sup>14</sup>, И.В. Устюжанин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

<sup>3</sup> Приморская краевая клиническая больница, Владивосток, Россия

<sup>4</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup> Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

<sup>6</sup> Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

<sup>7</sup> Новосибирская государственная медицинская академия, Новосибирск, Россия

<sup>8</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>9</sup> Саратовская государственная медицинская академия, Саратов, Россия

<sup>10</sup> НУЗ Отделенческой больницы станции «Смоленск» РЖД, Смоленск, Россия

<sup>11</sup> Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

<sup>12</sup> Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

<sup>13</sup> Уральская государственная медицинская академия дополнительного профессионального образования, Челябинск, Россия

<sup>14</sup> Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия

Цель исследования – проанализировать практику применения системных *антимикробных препаратов* (АМП) у взрослых пациентов с *внебольничной пневмонией* (ВП) в многопрофильных *лечебно-профилактических учреждениях* (ЛПУ) различных регионов РФ и оценить ее соответствие национальным рекомендациям. Ретроспективно оценивалась первичная медицинская документация (истории болезни и листы врачебных назначений) 3798 пациентов с ВП (средний возраст  $49,5 \pm 19,9$  лет, 58% мужчин, 29,5% – с тяжелым течением заболевания), госпитализированных в 29 ЛПУ 13

городов РФ в 2005–2006 гг. Частота предшествовавшей *антибактериальной терапии* (АБТ) составила в среднем 21,1%, системные АМП в стационаре получали 99,8% пациентов. Наиболее часто в качестве стартовой монотерапии нетяжелой ВП применялись цефотаксим (28,3%), ампициллин (21,2%) и цефтриаксон (17,3%), при тяжелой ВП – ампициллин (26%), цефотаксим (18,3%) и цефтриаксон (14,8%); комбинации АМП назначались в 15,7 и 33,7% случаев при нетяжелой и тяжелой ВП соответственно. Выбор стартового режима АБТ соответствовал национальным рекомендациям при нетяжелой ВП в 72,3% случаев, при тяжелой – в 14,7%. Ступенчатая АБТ применялась в среднем у 18% пациентов, средняя длительность АБТ составила  $13,2 \pm 5,6$  дней.

Исследование продемонстрировало высокую

Контактный адрес:

Светлана Александровна Рачина

Эл. почта: svetlana@antibiotic.ru

вариабельность качества АБТ госпитализированных пациентов с ВП. Наибольшие проблемы представляют неадекватная стратегия стартовой АБТ при тяжелой ВП, применение нерациональных комбинаций АМП, низкая частота использования ступенчатой АБТ.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония у взрослых, антибактериальная терапия, многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования.

## Patterns of Antibacterial Therapy of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Adults in Different Regions of Russia: Lessons from Multicentre Pharmacoepidemiology Study

S.A. Rachina, R.S. Kozlov, E.P. Shal, I.V. Nedorozhenyuk, I.V. Leshchenko, E.N. Bochanova, V.B. Kuzin, L.N. Mozhina, A.V. Gestkov, A.A. Oskina, O.V. Reshetko, Yu.V. Burdinskaya, E.A. Ortenberg, S.Sh. Suleimanov, G.L. Ignatova, Sh.H. Palyutin, I.V. Ustyuganin

The aim of the study was to examine the patterns of systemic antibiotic (AB) use in adults with *community-acquired pneumonia* (CAP) in multi-word hospitals of different regions of Russia and assess the adherence of antibacterial therapy to the Russian national guidelines of CAP management.

A total of 3798 clinical charts of patients with confirmed diagnosis of CAP (mean age  $49,5 \pm 19,9$  years old, 58% males, 29,5% – with severe pneumonia) in 29 multi-ward hospitals of 13 cities hospitalized in 2005–2006 were included into the study. Antibiotics were prescribed to 99,8% of patients. Cefotaxim, ampicillin and ceftriaxone were the most commonly used AB for non-severe CAP, ampicillin, cefotaxim and ceftriaxone – for severe cases (prescribed in 28,3, 21,2, 17,3 and 26%, 18,3%, 14,8% of

cases, respectively). Combinations of AB as the first line therapy were given to 15,7% of patients with non-severe and 33,7% – with severe CAP. Prescribing of AB in accordance with the national guidelines was observed in 72,3% and 14,7% of patients; switching from IV to oral AB in compliance with the existing criteria – in 18% of patients, mean length of antibacterial therapy was  $13,2 \pm 5,6$  days.

Quality of AB therapy in hospitalized adults with CAP varied significantly between sites. High rate of inadequate AB choice in case of severe CAP, low performance of step-down AB therapy and inaccurate use of AB combinations were the most critical problems.

**Key words:** community-acquired pneumonia in adults, antibacterial therapy, multicentre pharmacoepidemiology studies.

### Введение

Своевременно начатая и адекватная *антибактериальная терапия* (АБТ) рассматривается в качестве ведущего критерия качества медицинской помощи пациентам с *внебольничной пневмонией* (ВП), так как при прочих равных условиях позволяет улучшить исход, сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре и затраты на лечение [1–8].

С точки зрения медицинской и социально-экономической значимости особый интерес представляет качество оказываемой медицинской помощи госпитализированным пациентам с ВП, так как прогноз у данной категории пациентов является менее благоприятным, а цена лечебно-диагностических ошибок, особенно при тяжелом течении заболевания, чрезвычайно высокой. Кроме того, расходы на лечение ВП в стационаре намного превышают таковые в амбулаторных условиях [9–11].

С целью улучшения исхода лечения ВП и оптимизации затрат в последние годы опубликован ряд международных и национальных рекомендаций,

которые помогают врачу выбрать наиболее рациональную стратегию ведения пациента в конкретной клинической ситуации [12–15].

В то же время разработка рекомендаций не гарантирует их внедрения в клиническую практику. Одним из ключевых инструментов оценки своевременности и адекватности медицинской помощи при лечении различных заболеваний, в том числе ВП, являются многоцентровые *фармакоэпидемиологические исследования* (ФЭ) [16,17].

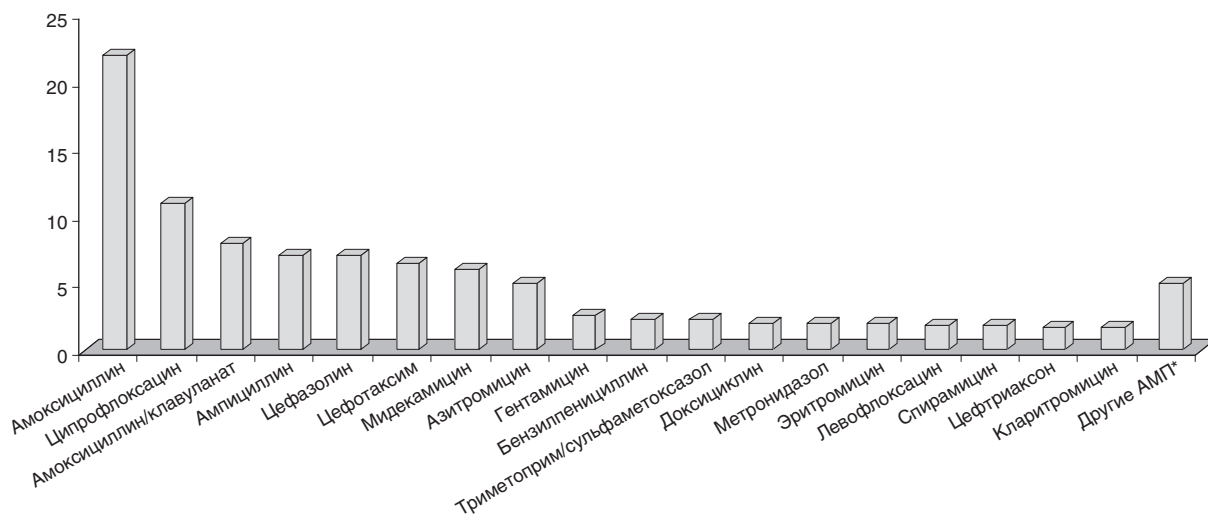
Цель настоящего исследования – изучить практику применения системных *антимикробных препаратов* (АМП) у взрослых пациентов с ВП в многопрофильных стационарах различных регионов РФ, оценить соответствие АБТ национальным рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП.

### Материал и методы исследования

Исследование проводилось в 29 многопрофильных ЛПУ 13 городов РФ (Владивосток, Екатеринбург, Калининград, Красноярск, Нижний

Таблица 1. Характеристика пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ различных регионов РФ

Центр и ЛПУ	n	Возраст, лет (сред- нее±СО)	Количество мужчин		Количество пациен- тов с тяжелой ВП		АБТ на догоспи- тальном этапе	
			n	%	n	%	n	%
Владивосток:								
ЛПУ № 1	120	48,4±14,6	49	41,2	4	9,1	57	47,5
ЛПУ № 2	352	49,6±21,1	170	48,7	32	9,1	89	25,3
Екатеринбург:								
ЛПУ № 1	157	48,3±20,8	77	49,0	24	15,3	48	30,6
ЛПУ № 2	189	52,3±19,8	96	50,8	9	4,8	37	19,6
ЛПУ № 3	149	48,5±22,1	89	59,7	9	6,3	26	17,4
Калининград:								
ЛПУ № 1	157	48,9±19,2	91	58,3	5	25	42	26,8
Красноярск:								
ЛПУ № 1	134	38,9±17,4	70	52,2	18	14,4	19	14,2
ЛПУ № 2	327	45,3±19,6	190	58,1	63	19,3	51	15,6
Нижний Новгород:								
ЛПУ № 1	155	50,1±18,2	92	59,7	29	18,7	22	14,2
ЛПУ № 2	135	56,1±17,7	77	66,4	36	28,8	–	0
ЛПУ № 3	131	57,9±16,6	76	58,0	25	19,1	31	23,7
Новосибирск:								
ЛПУ № 1	92	49,6±19,4	54	62,0	86	94,5	5	5,4
ЛПУ № 2	139	53,5±18,7	72	51,8	17	12,2	21	15,1
ЛПУ № 3	215	54,4±19,2	112	52,1	83	38,6	53	24,7
Саратов:								
ЛПУ № 1	51	41,6±17,9	28	54,9	30	61,2	14	27,5
ЛПУ № 2	72	47,9±18,1	52	72,2	20	29,0	26	36,1
Смоленск:								
ЛПУ № 1	76	38,0±21,0	42	55,3	5	7,9	41	53,9
Хабаровск:								
ЛПУ № 1	93	48,7±18,2	56	60,2	19	22,6	5	5,4
ЛПУ № 2	124	56,5±19,6	70	59,8	18	16,8	1	0,8
Челябинск:								
ЛПУ № 1	179	49,0±18,9	103	58,9	176	98,9	13	7,3
ЛПУ № 2	58	46,4±17,8	40	69,0	5	8,6	9	15,5
ЛПУ № 3	221	49,7±20,4	152	68,8	193	87,7	54	24,4
Ярославль:								
ЛПУ № 1	85	53,1±20,7	50	58,8	19	29,2	29	34,1
ЛПУ № 2	55	53,0±21,4	26	47,3	4	66,7	23	41,8
Тюмень:								
ЛПУ № 1	71	47,3±15,1	38	53,5	21	32,8	39	54,9
ЛПУ № 2	101	49,7±20,4	71	70,3	14	13,9	15	14,9
Самара:								
ЛПУ № 1	111	41,7±14,0	50	45,0	16	25,4	30	27,0
ЛПУ № 2	32	55,7±23,0	23	71,9	8	42,1	1	3,1
ЛПУ № 3	17	74,4±17,8	12	70,6	7	50,0	2	11,8



**Рис. 1.** Спектр АМП, применявшихся у взрослых пациентов с ВП на догоспитальном этапе в различных регионах РФ (%; n=1014)

\* АМП с частотой назначения <1%

Новгород, Новосибирск, Самара, Саратов, Смоленск, Тюмень, Хабаровск, Челябинск, Ярославль).

Объектом исследования являлись истории болезни (ИБ) и листы врачебных назначений пациентов с ВП в возрасте 16 лет и старше, госпитализированных в 2005–2006 гг. и не имевших на момент госпитализации иных заболеваний, требующих назначения системных АМП.

В ходе исследования оценивалась тактика АБТ: выбор АМП, путь введения, длительность лечения, использование ступенчатой АБТ, соответствие выбора стартовой АБТ национальным рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых или разработанным на их основе локальным протоколам ведения больных [18]. Адекватность стартовой АБТ анализировалась 2 экспертами с учетом тяжести течения заболевания, предшествующей терапии и индивидуальных характеристик пациента (возраст, сопутствующие заболевания и т.д.).

Статистическая обработка данных проводилась в системе SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественная, количественная) для всей группы в целом, по каждому центру и ЛПУ в отдельности. ЛПУ в центрах кодировались по номерам только в целях обработки данных, поэтому любые совпадения с номерами реально существующих стационаров являются случайными.

Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, описывались в виде среднего значения, *стандартного отклонения* (СО); признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел.

Частота следования рекомендациям по выбору АМП для стартовой терапии ВП анализировалась с учетом наличия предшествующей терапии, специализации врача, назначившего АБТ (дежурный врач или врач отделения) и времени госпитализации (9:00–15:00 vs 15:01–8:59). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Различия в показателях считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В исследование были включены истории болезни 3798 пациентов с ВП в возрасте от 16 до 99 лет (средний возраст –  $49,5 \pm 19,9$  лет), из них 58% составляли мужчины. Тяжелая ВП наблюдалась в среднем в 29,5% (995/3371) случаев (табл. 1), осложненное течение – у 69,4% (2636/3798) пациентов.

АБТ на догоспитальном этапе получали 21,1% (803/3798) пациентов, причем этот показатель варьировал в разных городах от 0 до 54,9% (см. табл. 1). Длительность предшествующей АБТ составила в среднем  $4,6 \pm 2,8$  дней.

Среди АМП до госпитализации в стационар чаще всего использовался амоксициллин – в 223/1014 (22%) случаев, далее следовали ципрофлоксацин и

Таблица 2. Структура антибактериальной терапии больных с ВП в многопрофильных стационарах различных регионов РФ

Центр и ЛПУ	Частота АБТ		Распределение по способу введения АМП, %		Длительность АБТ, дни (среднее ± CO)	Нетяжелая ВП		Тяжелая ВП		Степень тяжести ВП не указана	
	n	%	внутрь	в/в		моно-терапия	комбинации АМП	моно-терапия	комбинации АМП	моно-терапия	комбинации АМП
					Структура стартовой АБТ (%)						
Владивосток:											
ЛПУ №1	120	100	58,3	30,4	11,3	48,7	51,3	100	—	80,3	19,7
ЛПУ №2	352	100	19,4	55,1	25,5	84,9	15,1	65,6	34,4	100	—
Екатеринбург:											
ЛПУ №1	157	100	42,6	13,9	43,5	92,4	7,6	75,0	25,0	—	—
ЛПУ №2	189	100	18,7	51,4	29,9	93,3	6,7	44,4	55,6	—	—
ЛПУ №3	149	100	28,1	2,8	69,1	97,0	3,0	88,9	11,1	100	—
Калининград:											
ЛПУ №1	157	100	3,9	78,5	17,6	80,0	20,0	40,0	60,0	52,6	47,4
Красноярск:											
ЛПУ №1	134	100	39,7	1,8	58,5	97,2	2,8	100	—	88,9	11,1
ЛПУ №2	327	100	23,3	22,2	54,5	93,9	6,1	54,0	46,0	—	—
Нижний Новгород:											
ЛПУ №1	155	100	11,1	59,9	29,0	97,6	2,4	82,8	17,2	—	—
ЛПУ №2	135	100	3,5	73,2	23,2	86,5	13,5	91,4	8,6	80,0	20,0
ЛПУ №3	131	100	3,6	84,4	12,0	94,3	5,7	91,7	8,3	—	—
Новосибирск:											
ЛПУ №1	92	100	9,6	58,2	32,2	100	—	60,5	39,5	100	—
ЛПУ №2	139	100	24,1	48,1	27,8	48,4	51,6	52,9	47,1	—	—
ЛПУ №3	215	100	7,7	28,8	63,5	56,1	43,9	30,1	69,9	—	—
Саратов:											
ЛПУ №1	49	96,1	7,9	36,0	56,2	88,2	11,8	90,0	10	50,0	50,0
ЛПУ №2	70	97,2	9,8	56,0	34,2	76,6	23,4	35,0	65,0	66,7	33,3
Смоленск:											
ЛПУ №1	76	100	39,8	44,3	15,9	63,8	36,2	40,0	60,0	92,3	7,7
Хабаровск:											
ЛПУ №1	93	100	2,4	61,0	36,6	89,2	10,8	57,9	42,1	100	—
ЛПУ №2	124	100	11,0	60,0	29,0	86,5	13,5	72,2	27,8	88,2	11,8

Окончание табл. 2 на с. 71

Окончание табл. 2

Челябинск: ЛПУ №1	179	100	4,3	53,7	41,9	16,3±6,1	100	-	77,2	22,8	-	100
	57	98,3	45,6	45,6	8,8	12,4±5,5	88,5	11,5	75,0	25,0	-	-
Ярославль: ЛПУ №1	85	100	43,4	5,1	51,5	11,6±3,6	71,7	28,3	26,3	73,7	55,0	45,0
	55	100	14,6	73,2	12,2	12,1±5,4	50,0	50,0	75,0	25,0	73,5	26,5
Тюмень: ЛПУ №1	67	94,4	29,9	43,5	26,6	11,4±6,8	85,7	14,3	42,9	57,1	75,0	25,0
	101	100	4,0	62,9	33,1	10,0±4,8	86,2	13,8	84,6	15,4	-	-
Самара: ЛПУ №1	111	100	32,1	26,3	41,5	10,8±4,0	72,3	27,7	75,0	25,0	77,1	22,9
	32	100	10,9	64,1	25,0	19,8±7,0	90,9	9,1	62,5	37,5	92,3	7,7

амоксициллин/клавуланат – в 111/1014 (10,9%) и 84/1014 (8,3%) случаев соответственно (рис. 1).

Системная АБТ применялась в 3789 (99,8%) из 3798 случаев, причем в большинстве ЛПУ все пациенты получали АМП (табл. 2).

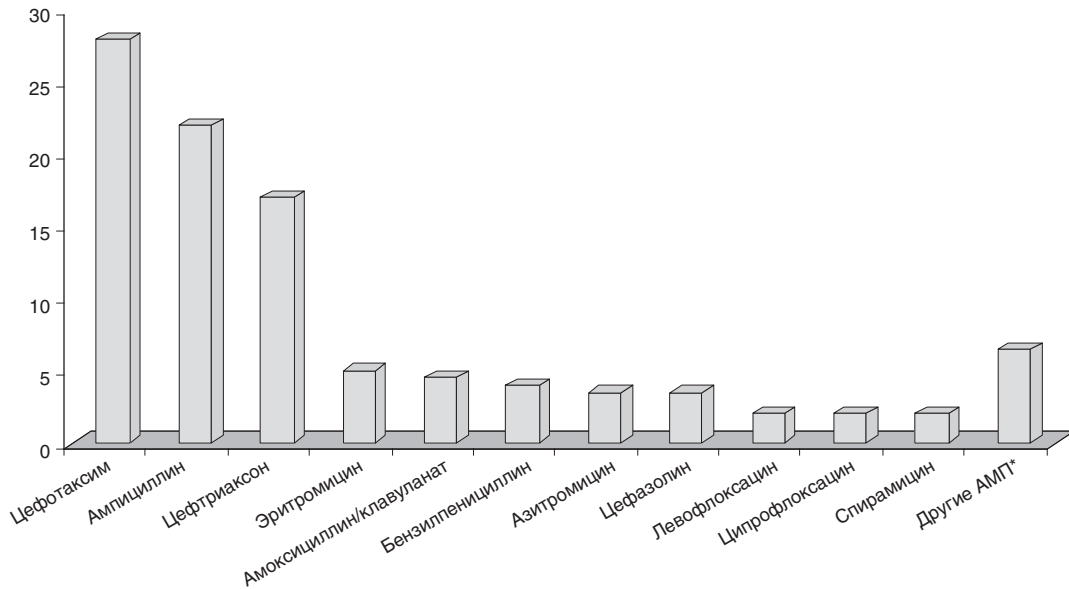
Структура стартовой АБТ ВП у госпитализированных пациентов представлена в табл. 2, а на рис. 2 и 3 – спектр примененных АМП. Частота монотерапии при нетяжелой ВП варьировала от 48,4 до 100%, составив в среднем 84,3% (1994/2366). Монотерапию при тяжелой ВП получали от 26,3 до 91,7%, в среднем – 66,3% (654/986) пациентов; комбинации АМП наиболее часто использовались в ЛПУ № 1 Ярославля и ЛПУ № 3 Новосибирска (см. табл. 2).

Для лечения нетяжелой ВП в качестве монотерапии чаще всего применялись цефотаксим, ампициллин и цефтриаксон (28,3, 21,2 и 17,3% соответственно). Однако предпочтения относительно выбора АМП существенно варьировали между ЛПУ. Так, например, в одном из стационаров Самары наиболее часто назначаемым препаратом был эритромицин, в Смоленске – цефазолин, в ЛПУ № 1 Владивостока – левофлоксацин. При тяжелой ВП в случае монотерапии предпочтение отдавалось ампициллину (26%), далее следовали цефотаксим, цефтриаксон и эритромицин (см. рис. 3).

Для стартовой терапии нетяжелой ВП использовалось 98 различных комбинаций АМП, при тяжелой ВП – 87 (табл. 3, 4).

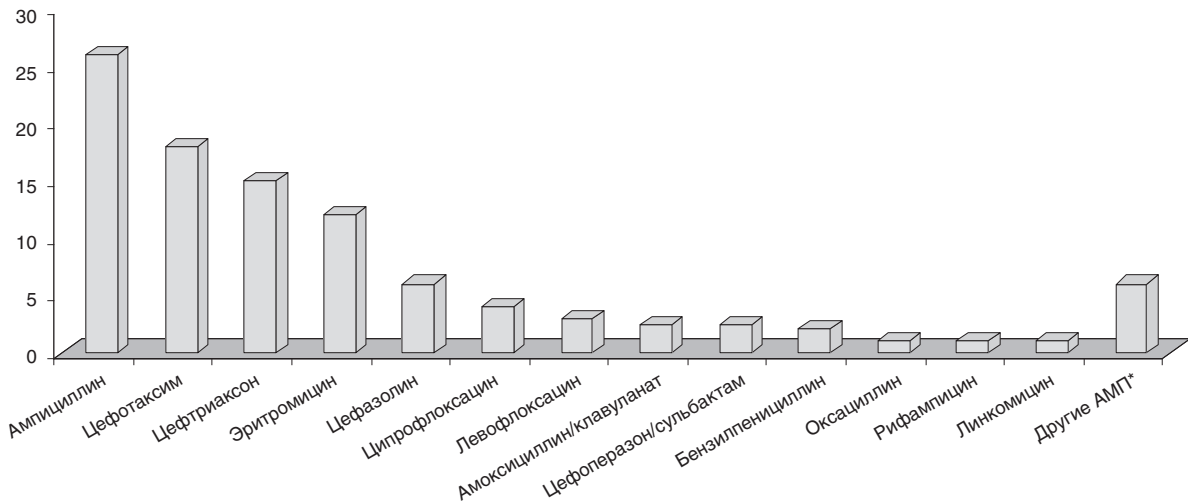
При нетяжелой ВП в составе комбинаций преобладали сочетания  $\beta$ -лактамов с макролидами, а также амикацина с АМП из других групп (см. табл. 3). На долю комбинаций АМП, рекомендованных к применению при нетяжелой ВП, приходилось 41,6% (150/361) назначений. Состав комбинаций АМП, наиболее часто применявшихся при тяжелой ВП, представлен в табл. 4. В большинстве случаев использовались комбинации эритромицина с цефотаксимом и ампициллином: в 11,4% (37/325) и 8,3% (27/325) назначений. 8,0% (26/325) пациентам назначались комбинации трех и более АМП. Выбор комбинаций АМП при тяжелой ВП соответствовал национальным рекомендациям только в 28,4% (92/325) случаев.

Пути введения АМП в ЛПУ представлены в табл. 2. В целом у пациентов с нетяжелой ВП преобладало внутримышечное введение АМП – в 54,8% (1506/2747) случаев, в 35,7% (981/2747) случаев АМП применялись внутривенно, в 9,4% (259/2747) – внутрь. При тяжелой ВП АМП наиболее часто вводились внутривенно и внутримышечно в 56,7% (765/1349) и в 38,8% (523/1349) случаев соответственно; пероральный путь использовался в 4,5% (61/1349) случаев.



**Рис. 2.** Спектр АМП, применявшихся для стартовой монотерапии нетяжелой ВП в многопрофильных стационарах РФ (%; n=2005)

\*АМП с частотой назначения <1%: цефепим, цефиксим, цефтазидим, цефуроским, моксифлоксацин, офлоксацин, оксациллин, рифампицин, рокситромицин, ампициллин/сульбактам, ампициллин/оксациллин, линкомицин, пefлоксацин, амоксициллин, кларитромицин, гентамицин, амикацин, мидекамицин, цефоперазон/сульбактам, спарфлоксацин.



**Рис. 3.** Спектр АМП, применявшихся для стартовой монотерапии тяжелой ВП в многопрофильных стационарах РФ (%; n=661)

\*АМП с частотой назначения <1%: амикацин, амоксициллин, азитромицин, цефепим, цефиксим, цефтазидим, цефуроским, доксициклин, гентамицин, имипенем/циластатин, метронидазол, мидекамицин, моксифлоксацин, пefлоксацин, спирамицин, ампициллин/сульбактам.

Выбор стартового режима АБТ соответствовал рекомендациям при нетяжелой ВП в среднем у 1685 (72,3%) пациентов, варьируя от 20% в ЛПУ Калининграда до 100% в некоторых стационарах Новосибирска, Челябинска, Ярославля (рис. 4). В случае тяжелого течения заболевания частота

следования рекомендациям при выборе АМП составила в среднем 14,7%, причем в 9 из 27 стационаров этот показатель был равен нулю (см. рис. 4).

Частота следования рекомендациям по выбору АМП для стартовой терапии достоверно снижалась в случае АБТ на догоспитальном этапе (48,2% vs

Таблица 3. Состав комбинаций АМП, применявшихся для стартовой терапии нетяжелой ВП в многопрофильных ЛПУ различных регионов РФ

№	Комбинация АМП	n	%
1	Ампициллин + эритромицин	33	9,1
2	Азитромицин + цефотаксим	21	5,8
3	Цефотаксим + эритромицин	15	4,2
4	Цефотаксим + кларитромицин	15	4,2
5	Амикацин + ампициллин	15	4,2
6	Цефотаксим + ципрофлоксацин	12	3,3
7	Азитромицин + цефтриаксон	10	2,8
8	Амикацин + цефазолин	10	2,8
9	Цефтриаксон + эритромицин	10	2,8
10	Амикацин + эритромицин	10	2,8
11	Амикацин + цефтриаксон	10	2,8
12	Ампициллин + гентамицин	9	2,5
13	Амикацин + цефотаксим	8	2,2
14	Цефотаксим + пefлоксацин	7	1,9
15	Цефоперазон/сульбактам + левофлоксацин	7	1,9
16	Цефотаксим + гентамицин	7	1,9
17	Цефотаксим + линкомицин	7	1,9
18	Цефтриаксон + гентамицин	6	1,7
19	Ампициллин + линкомицин	6	1,7
20	Цефтриаксон + ципрофлоксацин	5	1,4
21	Цефтриаксон + спирамицин	5	1,4
22	Амоксициллин/клавуланат + эритромицин	5	1,4
23	Ампициллин + азитромицин	5	1,4
24	Цефотаксим + спирамицин	5	1,4
25	Амоксициллин/клавуланат + азитромицин	4	1,1
26	Ампициллин + цефтриаксон	4	1,1
27	Ампициллин + ципрофлоксацин	4	1,1
28	Цефотаксим + рокситромицин	4	1,1
29	Цефтриаксон + линкомицин	4	1,1
30	Другие*	98	27

\* Комбинации АМП с частотой назначения <1%

55,2%,  $p=0,00016$ ), при назначении АМП врачом отделения по сравнению с дежурным врачом (46,2% vs 51,8%,  $p<0,0001$ ) и при госпитализации в период с 9:00 до 15:00 (50,8% vs 56,3%,  $p=0,00035$ ).

Ступенчатая АБТ проводилась в среднем у 18% (612/3399) пациентов, в том числе у 18,1% (392/2171) при нетяжелой и у 20,4% (194/951) – при тяжелой ВП. Наиболее часто данный подход использовался в ЛПУ №2 Челябинска, ЛПУ № 1 Красноярска и ЛПУ № 1 Владивостока (рис. 5).

Средняя длительность АБТ при ВП составила  $13,2 \pm 5,6$  дней (при нетяжелой ВП –  $12,3 \pm 4,8$ ,

при тяжелой –  $15,1 \pm 6,5$  дней); наиболее короткие курсы АБТ были характерны для ЛПУ № 1 Саратова, самые продолжительные – для одного из стационаров Самары (см. табл. 2).

### Обсуждение результатов исследования

Выбор стартового режима антибактериальной терапии ВП почти всегда является эмпирическим и строится на основании спектра наиболее вероятных возбудителей и локальных данных по их чувствительности к АМП. Учитывая многообразие препаратов, зарегистрированных для лечения ВП,



Таблица 4. Состав комбинаций АМП, применявшихся для стартовой терапии тяжелой ВП в многопрофильных ЛПУ различных регионов РФ

№	Комбинация АМП	n	%
1	Цефотаксим + эритромицин	37	11,4
2	Ампициллин + эритромицин	27	8,3
3	Цефотаксим + ципрофлоксацин	19	5,8
4	Цефтриаксон + эритромицин	19	5,8
5	Амикацин + фмпициллин	18	5,5
6	Амикацин + цефотаксим	17	5,2
7	Ампициллин + гентамицин	9	2,8
8	Амикацин + цефтриаксон	8	2,5
9	Цефтриаксон + ципрофлоксацин	8	2,5
10	Азитромицин + цефтриаксон	7	2,2
11	Цефтриаксон + метронидазол	7	2,2
12	Ампициллин + ципрофлоксацин	7	2,2
13	Амикацин + ципрофлоксацин	5	1,5
14	Цефотаксим + метронидазол	5	1,5
15	Цефтриаксон + пefлоксацин	5	1,5
16	Амикацин + цефотаксим + метронидазол	5	1,5
17	Цефтриаксон + мидекамицин	4	1,2
18	Другие*	118	36,4

\* Комбинации АМП с частотой назначения <1%

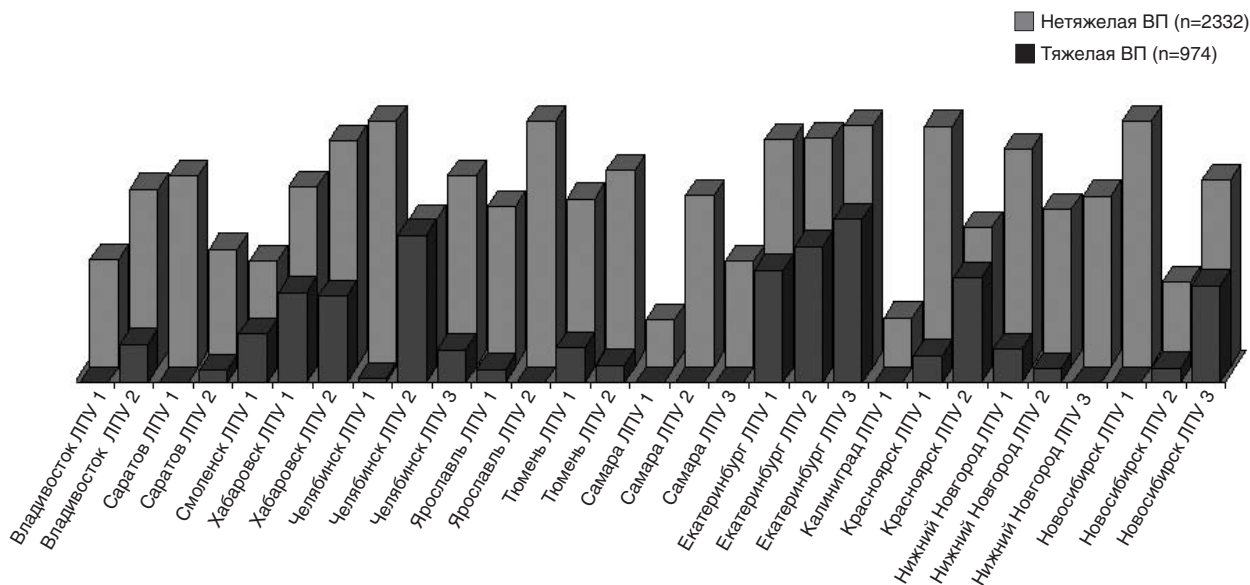


Рис. 4. Соответствие выбора стартовой АБТ рекомендациям при ВП в многопрофильных стационарах РФ с учетом тяжести течения заболевания (% от случаев, где оценка адекватности выбора была возможна)

в современных рекомендациях предпочтение отдается наиболее активным из них в силу меньшего потенциала селекции антибиотикорезистентности [12, 13]. Кроме того, важная роль при выборе АМП отводится таким характеристикам, как профиль

безопасности, удобство применения, стоимость курсового лечения [12].

В национальных рекомендациях по ВП среди препаратов выбора при нетяжелом течении заболевания рассматриваются бензилпенициллин, ами-

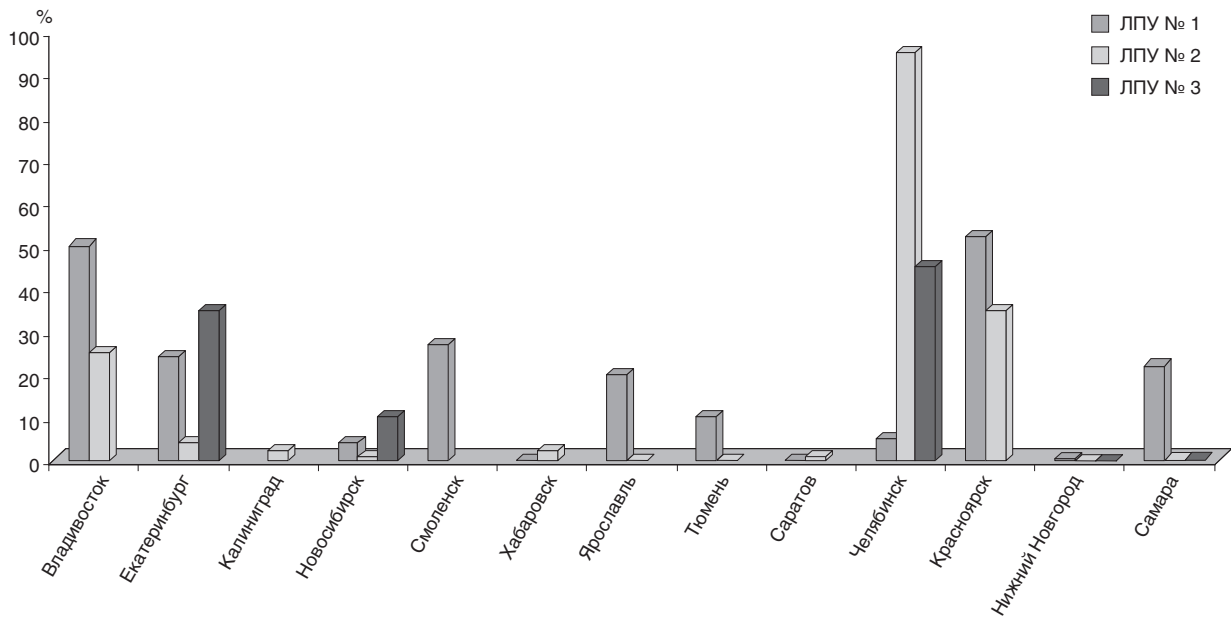


Рис. 5. Частота ступенчатой АБТ у госпитализированных пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ РФ (n=3399)

нопенициллины, включая ингибиторозащищенные (амоксциллин/клавуланат), парентеральные цефалоспорины II и III поколений без антисинегной активности, которые могут назначаться как в монотерапии, так и в комбинации с макролидами [13]. В качестве альтернативы, подразумевающей невозможность использования препаратов выбора, обсуждается применение респираторных фторхинолонов либо, у ограниченной категории лиц, азитромицина внутривенно [13].

В случае тяжелого течения заболевания терапевтические альтернативы (при отсутствии факторов риска синегнойной инфекции и аспирации) ограничиваются комбинацией амоксициллина/клавуланата, цефотаксима или цефтриаксона с макролидами, либо двух последних – с респираторными фторхинолонами [13].

Как показывают результаты нашего исследования, для лечения нетяжелой ВП у госпитализированных пациентов в качестве монотерапии применялся 31 АМП. Помимо препаратов, присутствующих в рекомендациях, в структуре назначений значительную долю занимали эритромицин, пероральный азитромицин, ципрофлоксацин и цефазолин (см. рис. 2), причем доля последнего в некоторых ЛПУ (Смоленск, Саратов) превосходила все другие АМП.

Необъяснимо высокая популярность цефазолина и ципрофлоксацина при ВП, несмотря на отсутствие обоснований с точки зрения фармакодинамики препаратов и доказательной базы – одна

из известных проблем отечественного здравоохранения, подтвержденная и другими ФЭ исследованиями [13]. Распространенность указанных АМП в стационарах РФ можно объяснить их чрезвычайной привлекательностью для администрации ЛПУ вследствие низкой закупочной стоимости, которая в условиях ограниченного финансирования нередко становится определяющим фактором. В то же время не следует сбрасывать со счетов и стереотипные подходы врачей, которые нередко формируются под влиянием старших коллег и ограниченного личного опыта.

Подходы как к частоте использования, так и к структуре комбинированной АБТ нетяжелой ВП отличались еще большей вариабельностью. Так, частота назначения комбинаций АМП при стартовой терапии ВП в пределах одного Новосибирска варьировала от 0 (ЛПУ № 1) до 51,6% (ЛПУ № 2). Такой разброс в тактике лечения, вероятно, обусловлен неоднозначностью рекомендаций экспертов относительно преимуществ комбинированной терапии над монотерапией нетяжелой ВП. С одной стороны, ряд исследователей показали, что добавление макролида к  $\beta$ -лактамам антибиотикам в ранние сроки с момента госпитализации улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре [19–21]. С другой стороны, дизайн большинства ретроспективных исследований и особенности изучаемой популяции не позволяют на сегодняшний день однозначно рекомендовать комбинированную терапию всем паци-

ентам, особенно с учетом того, что такая стратегия приводит к удорожанию лечения. В Российских рекомендациях решение этого вопроса отдается «на откуп» клиницисту и предполагает анализ преимуществ назначения комбинированной АБТ у каждого конкретного пациента [13].

Если польза от применения комбинированной АБТ при нетяжелой ВП остается предметом дискуссий, то состав комбинаций АМП – строго определенным и предполагает добавление к  $\beta$ -лактамам антибиотикам препаратов, активных в отношении «атипичных» микроорганизмов, в частности макролидов или доксициклина [13].

Анализ состава назначавшихся комбинаций АМП свидетельствует о том, что большая часть из них – 58,4% не соответствовала рекомендованным. При этом, если аминогликозиды редко использовались в качестве монотерапии нетяжелой ВП, то на долю комбинаций с ними приходилось 25,2% назначений.

При оценке назначений АМП у пациентов с тяжелой ВП обращает на себя внимание высокая частота монотерапии, достигавшая в некоторых центрах 100%. На сегодняшний день ни один АМП в качестве монопрепарата не может являться надежной терапевтической альтернативой для эмпирической терапии тяжелой ВП. Появляющиеся данные о сопоставимой клинической эффективности некоторых новых фторхинолонов с традиционно применяющейся комбинированной терапией ( $\beta$ -лактамы + макролид) дают им определенные перспективы, однако, по мнению экспертов, они недостаточны для принятия окончательного решения о возможности их применения в качестве монотерапии [22].

При анализе результатов исследования обращает на себя внимание тот факт, что более 25% пациентов в качестве стартовой монотерапии тяжелой ВП получали ампициллин (см. рис. 3) – препарат, который с полным правом может использоваться при нетяжелой ВП, однако он не перекрывает всего возможного спектра возбудителей в случае тяжелого течения заболевания. В перечне наиболее часто назначавшихся АМП в качестве монотерапии наряду с цефотаксимом и цефтриаксоном присутствовали эритромицин, цефазолин и ципрофлоксацин.

Спектр комбинаций АМП при тяжелой ВП оказался чрезвычайно вариабельным и хотя оценить оправданность их применения у пациентов с тяжелой ВП в рамках ретроспективного исследования достаточно сложно, необходимо подчеркнуть, что большая их часть являлась нерациональной как с точки зрения спектра возбудителей, так и потенциальных неблагоприятных фармакодинамических взаимодействий препаратов.

Разнообразие использованных путей введения АМП при нетяжелой ВП в определенной степени отражает особенности выбора препаратов. Так, например, частота применения парентеральных АМП варьировала от 3,5% в ЛПУ №2 Нижнего Новгорода (наиболее часто назначался цефтриаксон) до 58% в одном из стационаров Владивостока (самым часто применяемым антибиотиком был левофлоксацин). С другой стороны, это может быть связано и с различиями в критериях госпитализации пациентов с ВП в регионах, когда выбор места лечения – стационар или амбулаторные условия – определяется немедицинскими факторами. Таким образом, среди госпитализированных пациентов может оказаться существенная доля тех, кто не нуждается в госпитализации и может получать в качестве стартовой терапии пероральные АМП.

Анализ путей введения АМП при тяжелой ВП (см. табл. 2) также демонстрирует различные подходы к ведению пациентов, как и, возможно, отсутствие единых критериев определения степени тяжести ВП в различных регионах РФ. Следует подчеркнуть, что тяжелая ВП – особая форма заболевания, характеризующаяся быстрым прогрессированием клинических симптомов и неблагоприятным прогнозом, поэтому адекватный выбор АМП, пути их введения и как можно более раннее начало АБТ, наряду с другими лечебно-диагностическими мероприятиями, являются ключевыми индикаторами качества медицинской помощи [23–25]. В одном из недавних российских исследований неадекватная тактика антибактериальной терапии ВП как на амбулаторном этапе, так и в условиях стационара являлась независимым фактором риска летального исхода [26].

Если проанализировать адекватность стартовой АБТ с точки зрения выбора препаратов, пути введения, рациональности комбинации АМП, то частота «следования» национальным рекомендациям при нетяжелом течении ВП в среднем была достаточно высокой (72,3%). В то же время этот показатель варьировал от 20 до 100%, причем существенные различия отмечались в стационарах даже в рамках одного города (см. рис. 4). Ситуация оказалась практически противоположной при тяжелом течении ВП, где стартовая АБТ была адекватной только у 14,7% пациентов, а в 1/3 ЛПУ, участвовавших в исследовании, регистрировалось полное несоответствие АБТ национальным рекомендациям.

Анализ возможных объективных факторов выбора АМП выявил парадоксальную ситуацию: нерациональная тактика лечения достоверно чаще отмечалась в том случае, если пациент госпитализировался в дневное время (с 9:00 до 15:00), а реше-

ние о выборе АМП принимал врач отделения, а не дежурный врач. Лечение на догоспитальном этапе также статистически достоверно снижало вероятность соответствия стартовой АБТ национальным рекомендациям.

Ступенчатая АБТ в течение многих лет является общепризнанным стандартом лечения госпитализированных пациентов с ВП, так как без ущерба для эффективности позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре, уменьшить число постинъекционных осложнений и расходы на лечение. Сокращение сроков пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности на фоне ступенчатой АБТ пациентов с ВП продемонстрировано в метаанализе проспективных клинических исследований [27]. Е.А. Halm и соавт. в ходе проспективного многоцентрового когортного исследования подтвердили, что в случае стабилизации клинического состояния к моменту выписки частота последующего ухудшения симптомов при ВП не превышала 1% [28].

Результаты данного исследования позволяют говорить о крайне низкой частоте использования ступенчатой АБТ при ВП в стационарах РФ,

которая в среднем составила 18%, а в ряде ЛПУ не использовалась вообще. Одним из возможных объяснений сложившейся ситуации может быть политика администрации ЛПУ, ориентированная на закупку только парентеральных АМП. Однако детальный анализ практики назначения АМП свидетельствует о наличии и другой проблемы - неверном понимании врачами концепции ступенчатой АБТ, когда, например, назначенный в качестве стартовой терапии  $\beta$ -лактамы АМП без видимых причин заменялся на препарат другой группы, например макролид или фторхинолон.

### Заключение

Таким образом, выполненное исследование свидетельствует о высокой степени вариабельности качества АБТ госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах РФ. Наибольшие проблемы при лечении ВП у взрослых в многопрофильных стационарах представляют неадекватная стратегия стартовой АБТ при тяжелой ВП, применение нерациональных комбинаций АМП и низкая частота использования ступенчатой АБТ.

### Литература

- Battleman D.S., Callahan M., Thaler H.T. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med.* 2002;162: 682-8.
- Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W., et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 637-44.
- Mortensen E.M., Restrepo M., Anzueto A., Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2004; 117: 726-31.
- Dean N.C., Silver M.P., Bateman K.A., et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110:451-7.
- Boada Senciales F., Moreno Arrebola E., Buñuel Alvarez J.C., Vila Pablos C. Impact of clinical practice guides on the cost of caring for community acquired pneumonia. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69(2):154-8.
- Blasi F., Iori I., Bulfoni A., et al. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J.* 2008; 32(4):902-10.
- Reyes Calzada S., Martínez Tomas R., Cremades Romero M.J., et al. Empiric treatment in hospitalized community-acquired pneumonia. Impact on mortality, length of stay and re-admission. *Respir Med.* 2007; 101(9):1909-15.
- Orrick J.J., Segal R., Johns T.E., et al. Resource use and cost of care for patients hospitalised with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of america guidelines. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(11):751-7.
- Niderman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
- Scott G., Scott H., Turley M., Baker M. Economic cost of community-acquired pneumonia in New Zealand adults. *N Z Med J.* 2004;117(1196): U933.
- Bauer T.T., Welte T., Ernen C., et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest.* 2005;128(4): 2238-46.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A, et al. IDSA/ATS Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. М: Атмосфера, 2006.
- British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. Available from: [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk).
- Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W., et al. The

- burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1642-50.
16. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение. Клиническая фармакология и терапия 2001; 4: 4-7.
  17. Рачина С.А., Зайцев А.А. Фармакоэпидемиологические исследования антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. В кн.: Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2008; С. 254-71.
  18. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Москва, 2003.
  19. Gleason P.P., Kapoor W.N., Stone R.A., et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997; 278:32-9.
  20. Stahl J.E., Barza M., DesJardin J., et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2576-80.
  21. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *CID* 2003; 36:389-95.
  22. Lode H, Grossman C, Choudhri S, et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2003; 97(10):1134-42.
  23. Barlow G.D., Lamping D.L., Davey P.G., Nathwani D. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians and policy-makers. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:476-88.
  24. Metersky M.L. Community-acquired pneumonia: process of care studies. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:169-74.
  25. Рачина С.А. Индикаторы качества ведения пациентов с внебольничной пневмонией. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М: МИА, 2006; С. 95-110.
  26. Лукашенко Е.П., Чикина С.Ю., Черняев А.Л. Ретроспективный анализ ведения больных внебольничной пневмонией в стационаре. *Проблемы клинической медицины* 2008; 16 (4):35-40.
  27. Rhew D.C., Tu G.S., Ofman J., et al. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161:722-7.
  28. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J., et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279:1452-7.