

УДК 615.065:615.33:615.036.8
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>



Оригинальная статья | Original article



Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста

Т.В. Александрова[✉], О.В. Муслимова, М.В. Журавлева, А.А. Александров, Г.И. Городецкая,
Е.Ю. Демченкова, О.А. Демидова, Е.А. Сокова, И.А. Мазеркина, Ю.А. Смирнова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Александрова Татьяна Владимировна aleksandrova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

β-лактамы антибиотики, в том числе цефалоспоринового ряда, являются препаратами выбора при проведении эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с внебольничной пневмонией. Необоснованное и нерациональное использование антибиотиков приводит к увеличению риска развития нежелательных реакций, способствует росту антибиотикорезистентности.

Цель работы: анализ данных об эффективности и безопасности стартовой эмпирической АБТ с использованием цефалоспоринов при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста в условиях многопрофильных стационаров Москвы.

Материалы и методы: ретроспективное исследование информации 177 медицинских карт пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары Москвы (ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ») в период с 2017 по 2019 г., которым в качестве стартовой терапии внебольничной пневмонии была назначена моно- и/или комплексная антибактериальная терапия, которая включала антибиотик цефалоспоринового ряда. Стартовую АБТ считали эффективной при нормализации температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармакотерапии. Критериями безопасности лечения считали отсутствие НР в период пребывания пациента в стационаре.

Результаты: комбинация цефтриаксона и азитромицина — наиболее часто назначаемая схема АБТ, эффективность ее применения составила 71,9%. Второй по частоте назначения была монотерапия цефтриаксоном, ее эффективность — 77,2%; третьей — схема, включающая цефотаксим и азитромицин, которая была эффективна в 70% случаев. У пациентов, которым понадобилась смена стартовой АБТ, достоверно чаще было диагностировано тяжелое течение внебольничной пневмонии и значимо развивались осложнения заболевания. Структура коморбидности не влияла на эффективность стартовой эмпирической АБТ. Установлено, что самым распространенным возбудителем внебольничной пневмонии в данной выборке был *Streptococcus pneumoniae* (44,8% случаев). Нежелательные реакции, ассоциированные с применением антибиотиков в рамках стартовой эмпирической АБТ, выявлены у 13% пациентов, наиболее частые из них — лейкопения и диарея.

Выводы: результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения моно- и/или комплексной АБТ, включающей антибиотик цефалоспоринового ряда, в качестве стартовой эмпирической терапии внебольничной пневмонии ввиду ее эффективности и благоприятного профиля безопасности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; антибактериальные препараты; эмпирическая антибиотикотерапия; цефтриаксон; цефалоспорины; нежелательные реакции; коморбидность

© Т.В. Александрова, О.В. Муслимова, М.В. Журавлева, А.А. Александров, Г.И. Городецкая, Е.Ю. Демченкова, О.А. Демидова, Е.А. Сокова, И.А. Мазеркина, Ю.А. Смирнова, 2022

Для цитирования: Александрова Т.В., Муслимова О.В., Журавлева М.В., Александров А.А., Городецкая Г.И., Демченкова Е.Ю., Демидова О.А., Сокова Е.А., Мазеркина И.А., Смирнова Ю.А. Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):118–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>

Evaluation of the Efficacy and Safety of Initial Empirical Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Middle-Aged People

T.V. Alexandrova[✉], O.V. Muslimova, M.V. Zhuravleva, A.A. Alexandrov, G.I. Gorodetskaya, E.Yu. Demchenkova, O.A. Demidova, E.A. Sokova, I.A. Mazerkina, Yu.A. Smirnova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Tatiana V. Alexandrova** aleksandrova@expmed.ru

ABSTRACT

β -lactam antibiotics, including cephalosporins, are the drugs of choice for empirical antibiotic therapy (ABT) in patients with community-acquired pneumonia. Unreasonable and irrational use of antibiotics leads to an increased risk of adverse reactions, contributes to the growth of antibiotic resistance.

The aim of the study was to analyse data on the efficacy and safety of initial empirical ABT using cephalosporins for community-acquired pneumonia in middle-aged patients of multidisciplinary hospitals in Moscow.

Materials and methods: the authors analysed 177 archived medical records of the patients admitted to three multidisciplinary hospitals (I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, City Clinical Hospital 52 and City Clinical Hospital 4) in Moscow from 2017 to 2019 and prescribed mono- and/or combination therapy including a cephalosporin antibiotic as a starting therapy for community-acquired pneumonia. The initial ABT was considered effective if a patient's body temperature normalised within 48–72 h following initiation of treatment and safe if no adverse reactions developed during the period of inpatient treatment.

Results: the combination of ceftriaxone and azithromycin was the most frequently prescribed ABT regimen; its effectiveness was 71.9%. Ceftriaxone monotherapy was the second in frequency of prescription; its effectiveness amounted to 77.2%. The third regimen included cefotaxime and azithromycin and was effective in 70% of cases. The patients who needed a change in initial ABT had a significantly higher incidence of developing severe community-acquired pneumonia and complications. The study results indicate that the structure of comorbidity did not affect the effectiveness of initial empirical ABT. *Streptococcus pneumoniae* was found to be the most common causative agent of community-acquired pneumonia in the studied population (44.8% of cases). Only 13% of the patients faced adverse reactions associated with the use of antibiotics as part of the initial empirical ABT; the most common were leukopenia and diarrhoea.

Conclusions: the results of the study indicate the feasibility of mono- and/or combination ABT including a cephalosporin antibiotic as a starting empirical therapy for community-acquired pneumonia due to its effectiveness and favourable safety profile.

Key words: community-acquired pneumonia; antibacterial drugs; empirical antibiotic therapy; cephalosporins; ceftriaxone; adverse drug reactions; comorbidity

For citation: Alexandrova T.V., Muslimova O.V., Zhuravleva M.V., Alexandrov A.A., Gorodetskaya G.I., Demchenkova E.Yu., Demidova O.A., Sokova E.A., Mazerkina I.A., Smirnova Yu.A. Evaluation of the efficacy and safety of initial empirical antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in middle-aged people. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):118–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>

Введение

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Внебольничная пневмония (ВП) диагностируется в случае развития заболевания вне стационара либо в первые 48 ч с момента госпитализации пациента¹. ВП является одной из ведущих причин госпитализаций и занимает 4 место среди 10 основных причин смерти от всех инфекционных заболеваний во всем мире² [1]. В России, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество смертельных случаев от пневмонии в период с 1993 по 2014 г. составляло около 23,4–25 на 100 тыс. человек³. Одной из причин высокого уровня смертности является наблюдаемая во всем мире тенденция к чрезмерному и нерациональному использованию антибиотиков, что закономерно приводит к снижению эффективности и безопасности их применения, увеличивая риск развития нежелательных реакций (НР) и способствуя росту антибиотикорезистентности.

Согласно отечественным⁴ и зарубежным [2, 3] клиническим рекомендациям по лечению ВП в качестве стартовой эмпирической терапии для лечения заболевания как легкой, так и тяжелой степени препаратами выбора по-прежнему являются β-лактамы антибиотики, к которым относятся подгруппы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов. Ключевыми препаратами для лечения госпитализированных пациентов с ВП являются цефалоспорины III поколения – цефотаксим и цефтриаксон⁵, что объясняется особенностями препаратов этой группы: широким спектром антимикробного действия, небольшой частотой резистентности микроорганизмов при их применении, низкой токсичностью, удобством дозирования, возможностью комбинации с другими антибактериальными средствами.

Цель работы – анализ данных об эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибактериальной терапии с использованием

цефалоспоринов при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста в условиях многопрофильных стационаров Москвы.

Задачи исследования:

- выявить наиболее часто назначаемые схемы стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц среднего возраста в условиях реальной клинической практики;
- изучить эффективность назначения стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц среднего возраста;
- изучить безопасность АБТ ВП у лиц среднего возраста;
- изучить микробиологический профиль возбудителей ВП у лиц среднего возраста в терапевтических отделениях стационаров Москвы.

Материалы и методы

Анализ эффективности и безопасности стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц среднего возраста в условиях терапевтических отделений медицинских учреждений Москвы выполнен в дизайне ретроспективного описательного исследования. Проведен анализ первичной медицинской документации: медицинских карт стационарного больного, листов назначения лекарственных средств и процедур (архивный материал) пациентов, госпитализированных в терапевтические стационары Москвы ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» по поводу ВП в период с 2017 по 2019 г.

Критерии включения пациентов в наблюдательное ретроспективное исследование:

- заключительный диагноз при выписке из стационара – ВП;
- средний возраст (от 45 до 59 лет) по классификации ВОЗ;
- наличие в схеме стартовой АБТ ВП цефалоспоринового антибиотика.

В исследование включены материалы 177 архивных медицинских карт пациентов среднего возраста. На основании данных первичной

¹ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ФФ.pdf

² The top 10 causes of death. WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

³ SDR, Pneumonia, per 100 000. https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb_726-sdr-pneumonia-per-100-000/

⁴ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ФФ.pdf

⁵ Там же.

медицинской документации каждого пациента была заполнена специально разработанная для данного исследования индивидуальная регистрационная карта пациента, включавшая: демографические данные (пол, возраст), анамнестические данные, аллергологический анамнез, коморбидность, предшествующую АБТ, данные объективного осмотра, результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, клинический анализ мокроты до/после лечения) в динамике лечения, данные микробиологического исследования, антибиотикограмму, результаты инструментальных методов исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости), диагнозы при поступлении и выписке (основной, сопутствующие, осложнения). Выполнен подробный анализ схем назначения стартовой эмпирической АБТ.

Коморбидность оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI)⁶, представляющего собой балльную систему оценки наличия сопутствующих заболеваний.

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических симптомов, показателям физикального осмотра, а также по динамике показателей лабораторно-инструментальных методов обследования. Первичным критерием оценки эффективности стартовой АБТ была нормализация температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармако-терапии.

Оценка безопасности включала мониторинг и регистрацию НР на протяжении всего исследования путем оценки клинических и физикальных данных, результатов биохимического анализа крови, общих анализов крови и мочи, показателей инструментальных методов исследования до и после назначения АБТ. Критериями безопасности лечения считали отсутствие НР в период пребывания пациента в стационаре.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft®, США) и Statistica 6.0. При проведении корреляционного анализа рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s)⁷, корреляцию считали достоверной

при уровне статистической значимости $p < 0,05$. При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена условно оценивали силу связи между признаками, считая значения коэффициента $< 0,3$ признаком слабой силы связи, значения более $0,3$, но менее $0,7$ – признаком умеренной силы связи, а значения $\geq 0,7$ – признаком высокой силы связи.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены материалы 177 архивных медицинских карт пациентов с верифицированным диагнозом ВП, из них – 106 (59,89%) мужчин и 71 (40,11%) женщина в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст пациентов – $53,29 \pm 4,24$ года) (табл. 1). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $11,05 \pm 4,23$ сут.

Установлено, что чаще всего пациентам назначалась комбинация антибиотиков цефтриаксона и азитромицина – 82 случая (46,3%), лечение было эффективно в 59 случаях (71,9%). Второй по частоте назначения явилась монотерапия цефтриаксоном, 44 случая (24,8%), лечение было эффективно в 34 случаях (77,2%); третьей – схема, включающая цефотаксим и азитромицин, – 10 случаев (5,6%), была эффективна в 7 случаях (70%) (табл. 2).

Для оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ ВП пациенты были разделены на две группы. В группу А включены 54 пациента, у которых стартовая эмпирическая АБТ была неэффективна и потребовалась ее смена. В группу В включены 123 пациента, у которых стартовая эмпирическая АБТ была эффективна и ее коррекции не потребовалось.

Проведен сравнительный анализ факторов, которые могли повлиять на эффективность АБТ ВП у пациентов групп А и В: пол, вредные привычки, тяжесть течения ВП, наличие осложнений и коморбидных заболеваний (табл. 3). Полученные результаты оценки статистической значимости различий свидетельствуют о том, что у пациентов в группах А и В не было достоверных различий по гендерному составу, возрасту, приверженности к табакокурению, наличию предшествующей АБТ.

Неэффективность стартовой АБТ была ассоциирована с тяжелым течением ВП ($p < 0,00001$), с развитием таких осложнений, как синдром системного воспалительного ответа и экссудативный плеврит ($p = 0,0508$ и $p = 0,0126$

⁶ Charlson Comorbidity Index (CCI). <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

⁷ <https://medstatistic.ru/methods/methods9.html>

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов среднего возраста с внебольничной пневмонией

Table 1. Clinical profile of middle-aged patients with community-acquired pneumonia

Показатель <i>Characteristics</i>	Мужчины, чел. (%) <i>Men, pers. (%)</i>	Женщины, чел. (%) <i>Women, pers. (%)</i>	Всего, чел. (%) <i>Total, pers. (%)</i>
Количество пациентов <i>Number of patients</i>	106 (59,89)	71 (40,11)	177 (100)
Тяжелая внебольничная пневмония <i>Severe community-acquired pneumonia</i>	38 (62,29)	23 (37,71)	61 (34,46)
Нетяжелая внебольничная пневмония <i>Non-severe community-acquired pneumonia</i>	68 (58,62)	48 (41,38)	116 (65,54)

Таблица 2. Схемы стартовой эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с внебольничной пневмонией

Table 2. Initial empirical antibiotic regimens in patients with community-acquired pneumonia

Схема антибиотикотерапии <i>Antibiotic regimen</i>	Частота назначения, абс. (%) <i>Prescribing frequency, abs. (%)</i>
Цефтриаксон и азитромицин / <i>Ceftriaxone and Azithromycin</i>	82 (46,3)
Цефтриаксон / <i>Ceftriaxone</i>	44 (24,8)
Цефотаксим и азитромицин / <i>Cefotaxime and Azithromycin</i>	10 (5,6)
Цефотаксим / <i>Cefotaxime</i>	4 (2,2)
Цефепим / <i>Cefepime</i>	4 (2,2)
Цефотаксим и эритромицин / <i>Cefotaxime and Erythromycin</i>	4 (2,2)
Цефтриаксон и рифампицин / <i>Ceftriaxone and Rifampicin</i>	4 (2,2)
Цефепим и азитромицин / <i>Cefepime and Azithromycin</i>	4 (2,2)
Цефоперазон / <i>Cefoperazone</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и метронидазол / <i>Ceftriaxone and Metronidazole</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и левофлоксацин / <i>Ceftriaxone and Levofloxacin</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и эритромицин / <i>Ceftriaxone and Erythromycin</i>	3 (1,7)
Цефтриаксон и амикацин / <i>Ceftriaxone and Amikacin</i>	3 (1,7)
Цефоперазон и амикацин / <i>Cefoperazone and Amikacin</i>	2 (1,1)
Цефоперазон + сульбактам / <i>Cefoperazone+Sulbactam</i>	2 (1,1)
Цефоперазон + сульбактам и азитромицин / <i>Cefoperazone+Sulbactam and Azithromycin</i>	1 (0,6)
Цефоперазон + сульбактам и рифампицин / <i>Cefoperazone+Sulbactam and Rifampicin</i>	1 (0,6)

соответственно), а также с высоким индексом коморбидности ($p = 0,044$). Отсутствие дыхательной недостаточности, напротив, достоверно чаще встречалось у пациентов, стартовая АБТ ВП у которых была эффективна ($p = 0,0152$).

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у пациентов среднего возраста с ВП были артериальная гипертензия (26,64%), бронхиальная астма (7,96%), хроническая обструктивная болезнь легких (7,96%), сахарный диабет (7,61%), хроническая сердечная недостаточность (7,61%). Та или иная коморбидная патология имела

у 91% пациентов в группе А и у 73% пациентов в группе В. На долю пациентов, у которых стартовая эмпирическая АБТ была неэффективна, приходилось достоверно больше сопутствующих заболеваний ($p = 0,0121$). Наличие у пациента коморбидной патологии предполагает возможность взаимного влияния и изменения течения как основного заболевания, так и коморбидных к нему заболеваний. Результатом такого взаимодействия может быть усугубление тяжести состояния пациента, повышение риска развития осложнений, необходимость назначения

Таблица 3. Оценка значимости факторов, которые могли повлиять на эффективность стартовой антибиотикотерапии у пациентов с внебольничной пневмонией

Table 3. Statistical significance of factors potentially affecting the effectiveness of antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia

Фактор <i>Factor</i>		Пациенты группы А (стартовая терапия неэффективна, <i>n</i> = 54), чел. (%) <i>Patients of group A (initial therapy is ineffective, n = 54), pers. (%)</i>	Пациенты группы В (стартовая терапия эффективна, <i>n</i> = 123), чел. (%) <i>Patients of group B (initial therapy is effective, n = 123), pers. (%)</i>	Статистическая значимость различий, <i>p</i> <i>Statistical significance of differences, p</i>
Пол <i>Gender</i>	Мужской / <i>Men</i>	33 (61)	73 (59)	–
	Женский / <i>Women</i>	21 (39)	50 (41)	–
Возраст, лет <i>Age, years</i>		53,35 ± 3,98	53,27 ± 4,37	–
Курение <i>Smoking</i>		29 (54)	49 (40)	–
Предшествующая антибиотикотерапия в течение >2 сут за последние 90 сут перед госпитализацией <i>Prior antibiotic therapy for >2 days in the 90 days before admission</i>		11 (20)	29 (24)	–
Тяжесть внебольничной пневмонии <i>Severity of community-acquired pneumonia</i>	Тяжелая <i>Severe</i>	32 (59)	30 (24)	<0,00001
	Нетяжелая <i>Not severe</i>	22 (41)	93 (76)	–
Наличие осложнений <i>Presence of complications</i>	Отсутствие дыхательной недостаточности <i>No respiratory distress</i>	5 (9)	31 (25)	0,0152
	Дыхательная недостаточность 1 степени <i>Respiratory failure, grade 1</i>	33 (61)	62 (50)	–
	Дыхательная недостаточность 2 степени <i>Respiratory failure, grade 2</i>	12 (22)	16 (13)	–
	Дыхательная недостаточность 3 степени + острая дыхательная недостаточность <i>Respiratory failure, grade 3 + acute respiratory failure</i>	2 (4)	8 (6,5)	–
	Синдром системного воспалительного ответа <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>	8 (15)	6 (5)	0,0508
	Экссудативный плеврит <i>Exudative pleurisy</i>	18 (33)	19 (15)	0,0126
Индекс коморбидности Чарлсон (CCI) <i>Charlson Comorbidity Index (CCI)</i>	CCI 0	4 (7,4)	18 (14,6)	–
	CCI 1	19 (35)	54 (44)	–
	CCI 2	15 (27)	34 (27,6)	–
	CCI 3	11 (20)	7 (5,7)	–
	CCI 4	0	6 (4,8)	–
	CCI 5	5 (9,2)	3 (2,4)	0,044

Примечание. *n* – количество пациентов в группе; «–» – отсутствие статистически значимых различий между группами А и В.

Note. *n* – number of patients in the group; – no significant difference between group A and group B.

комплексной терапии, включающей большее количество лекарственных препаратов, чем требовалось бы при лечении только основного заболевания. Это повышает риск полипрагмазии, а также вероятность снижения эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии [4].

В проведенном нами исследовании статистически значимых различий по числу отдельных коморбидных заболеваний у пациентов групп А и В не было выявлено. Проанализировать влияние отдельно взятых коморбидных заболеваний на течение ВП в данной выборке не представляется возможным в связи с ретроспективным характером исследования. Можно лишь предположить, что на эффективность стартовой эмпирической АБТ оказала влияние совокупность коморбидных заболеваний, что подтверждается анализом индекса коморбидности Чарлсон: количество пациентов с ССИ 5 баллов (максимальное значение) достоверно чаще выявляли у пациентов в группе А ($p = 0,044$), чем в группе В, тогда как ССИ от 0 до 2 баллов (наименьшие значения) чаще встречался у пациентов из группы В, которым не потребовалось замены стартовой эмпирической АБТ (табл. 3).

Сбор мокроты на бактериологический посев для выявления возбудителя ВП и его чувствительности к антибиотикам осуществлялся при поступлении в стационар до начала лечения антибактериальными препаратами и был проведен 82 пациентам (46,3% случаев). Микробиологический спектр выявленных возбудителей ВП: *Streptococcus pneumoniae* обнаружен в 44,8% случаев, *Pseudomonas aeruginosa* – в 13,7%, *Staphylococcus aureus* – в 13,7%, *Klebsiella pneumoniae* – в 6,9%, *K. pneumoniae* (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) – в 6,9%, *Streptococcus haemolyticus* – в 6,9%, *Acinetobacter* – в 3,4%, *Proteus mirabilis* (ESBL) – в 3,4%. Помимо перечисленных патогенов в посевах мокроты довольно часто обнаруживались *Streptococcus viridans* и микроорганизмы рода *Candida*, которые не участвуют в развитии бронхитического воспаления. Выделение этих микроорганизмов из мокроты свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних дыхательных путей, поэтому их наличие не рассматривалось как этиологически значимое. Возбудитель ВП был выделен у 26 пациентов, что составило 31,7% от общего числа посевов (табл. 4).

Доля выявленных возбудителей ВП в группе А (со сменой стартовой АБТ) составила 40%

Таблица 4. Микробиологический спектр возбудителей внебольничной пневмонии

Table 4. Microbiological spectrum of causative agents of community-acquired pneumonia

Возбудитель <i>Pathogen</i>	Число случаев выявления возбудителей при посеве мокроты, шт. (%) <i>Number of positive sputum cultures, abs. (%)</i>		Статистическая значимость различий, p <i>Statistical significance of differences, p</i>
	В группе А (стартовая терапия неэффективна), $n = 20$ <i>In group A (initial therapy is ineffective), n = 20</i>	В группе В (стартовая терапия эффективна), $n = 62$ <i>In group B (initial therapy is effective), n = 62</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (37,5)	10 (55,5)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2 (11,1)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	1 (12,5)	1 (5,5)	–
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (12,5)	1 (5,5)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (5,5)	–
<i>Acinetobacter</i>	0	1 (5,5)	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (37,5)	1 (5,5)	0,037
<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL)	0	1 (5,5)	–
Всего <i>Total</i>	8 (40)	18 (29)	–

Примечание. n – количество пациентов, которым проведен посев мокроты, в группе; ESBL – β -лактамазы расширенного спектра; «–» – отсутствие статистически значимых различий между группами А и В.

Note. n – number of patients in the group who underwent sputum culture; ESBL – extended-spectrum β -lactamase; – no significant difference between group A and group B.

Таблица 5. Корреляции факторов, влияющих на эффективность антибиотикотерапии у пациентов с внебольничной пневмонией

Table 5. Correlation of factors affecting the effectiveness of antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia

Пары признаков <i>Pairs of features</i>	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) <i>Spearman's rank correlation coefficient (r_s)</i>	Статистическая значимость различий, p <i>Statistical significance of differences, p</i>	Тип корреляционной связи <i>Type of correlation</i>
Индекс коморбидности Чарлсон – смена антибиотикотерапии <i>Charlson Comorbidity Index – change of antibiotic therapy</i>	0,1857	0,0133	Прямая слабой силы <i>Direct weak</i>
Смена антибиотикотерапии – тяжесть течения внебольничной пневмонии <i>Change of antibiotic therapy – severity of community-acquired pneumonia</i>	0,3185	0,000015	Прямая умеренной силы <i>Direct moderate</i>

от общего числа посевов в указанной группе. Доля выявленных возбудителей ВП в группе В (без смены стартовой схемы АБТ) составила 29% от общего числа посевов в указанной группе. То есть в группе А выявить возбудителя пневмонии удавалось недостоверно чаще, чем в группе В.

Микробиологический спектр основных выявленных возбудителей ВП (*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* (ESBL), *S. haemolyticus*) значимо не различался у пациентов в группах А и В. Однако количество случаев пневмококковой пневмонии было недостоверно больше в группе В. *S. aureus* достоверно чаще выявляли у пациентов в группе А ($p = 0,037$), а такие возбудители, как *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis* (ESBL), выявлены только у пациентов группы В. У двух пациентов из группы В выявлены ассоциации возбудителей *P. aeruginosa* и *S. pneumoniae*, у одного пациента – ассоциация возбудителей *K. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Эффективность стартовой эмпирической терапии зависит от чувствительности возбудителя к той или иной АБТ. По данным российских исследований МАКМАХ, проведенных в период с 2017 по 2019 г. в терапевтических отделениях ЛПУ Москвы, среди лиц среднего возраста чувствительность *S. pneumoniae* к цефтриаксону составила 100%, к азитромицину – 87,5%⁸. Среди возможных причин неэффективности стартовой эмпирической АБТ следует отметить возможную резистентность *S. pneumoniae* к препаратам, наиболее часто назначаемым для стартовой АБТ по данным настоящего исследования, – цефтриаксону и азитромицину. Другая возможная причина – наличие возбудителя ВП, нечувствительного к АБТ этими препаратами.

⁸ <https://amrmap.ru/>

У 23 (13%) пациентов с ВП из 177, получавших АБТ, выявлено 25 НР, ассоциированных с применением антибиотиков: лейкопения – 9 (36%) пациентов, диарея – 7 (28%), нарушение функции печени – 6 (24%), анемия – 3 (12%). У 2 (8%) пациентов были обнаружены более чем одна НР: лейкопения и лекарственный гепатит у мужчины 53 лет; лейкопения и диарея у женщины 55 лет. У 15 пациентов из 23 (65%) НР развивались на фоне тяжелой пневмонии, у 8 пациентов (35%) – при нетяжелой пневмонии.

При проведении корреляционного анализа была установлена прямая корреляционная связь для следующих параметров: «индекс коморбидности Чарлсон (CCI) – смена АБТ» – прямая связь слабой силы (чем выше CCI, тем чаще меняли АБТ), а также «смена АБТ – тяжесть течения ВП» – прямая связь умеренной силы (табл. 5).

Заключение

Результаты проведенного ретроспективного исследования эффективности и безопасности применения стартовой эмпирической АБТ, включающей антибиотик цефалоспоринового ряда, при ВП у лиц среднего возраста в условиях реальной клинической практики показали, что наиболее часто назначалась комбинация цефтриаксона и азитромицина, эффективность применения которой составила 71,9%. На втором месте по частоте назначений была монотерапия цефтриаксоном, ее эффективность – 77,2%. Третьей – схема, включающая цефотаксим и азитромицин, была эффективна в 70% случаев.

Пациентам с тяжелым течением ВП достоверно чаще ($p < 0,0001$) была необходима смена стартовой эмпирической терапии в связи с ее неэффективностью. У пациентов, которым

потребовалась смена антибиотика, значительно чаще развивались такие осложнения ВП, как экссудативный плеврит ($p = 0,0126$) и синдром системного воспалительного ответа ($p = 0,00508$), а также достоверно чаще ВП сопровождалась коморбидной патологией ($p = 0,0121$). Прямая связь коморбидности с неэффективностью стартовой эмпирической терапии подтверждена результатами корреляционного анализа. При этом структура коморбидности не влияла на эффективность стартовой эмпирической терапии.

НР, ассоциированные с применением антибиотиков, выявлены только у 13% пациентов с ВП, причем частота развития НР была выше у пациентов с тяжелой пневмонией и у тех пациентов,

которым потребовалась смена стартовой эмпирической АБТ. Наиболее частыми НР были лейкопения и диарея.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения в качестве стартовой эмпирической АБТ при ВП как монотерапии антибиотиками цефалоспоринового ряда, так и комбинированной антибактериальной терапии с применением цефалоспоринов ввиду ее эффективности и благоприятного профиля безопасности. Полученные данные будут использованы в дальнейших проспективных исследованиях применения антибактериальных препаратов при ВП у пациентов различных возрастных групп.

Литература / References

1. Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, Theriault N. Community-acquired bacterial pneumonia – changing epidemiology, resistance patterns, and newer antibiotics: spotlight on delafloxacin. *Clin Drug Investig.* 2020;40(10):947–60. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00953-z>
2. Piffer F, Tardini F, Cosentini R. The IDSA/ATS consensus guidelines on the management of CAP in adults. *Breathe.* 2007;4(2):110–5.
3. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009;64(Suppl III):iii1–55. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
4. Тарловская ЕИ. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология.* 2018;58(9S):29–38. [Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018;58(9S):29–38 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>

Вклад авторов. Т.В. Александрова – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, написание и редактирование текста рукописи; О.В. Муслимова – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, формулировка выводов; М.В. Журавлева – идея исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.А. Александров – участие в разработке дизайна исследования, сбор и систематизация данных литературы; Г.И. Городецкая – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, формулировка выводов; Е.Ю. Демченкова – статистическая обработка результатов, работа с графическими материалами; О.А. Демидова – работа с источниками литературы, редактирование текста; Е.А. Сокова – формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; И.А. Мазеркина – анализ и интерпретация полученных данных; Ю.А. Смирнова – анализ полученных данных, критический пересмотр содержания рукописи.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные медицинских карт (архивные материалы) и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. Tatiana V. Alexandrova—analysis of inpatient medical records, writing and editing of the text of the manuscript; Olga V. Muslimova—analysis of inpatient medical records, formulation of conclusions; Marina V. Zhuravleva—elaboration of the study idea, analysis and interpretation of the collected data, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication; Alexey A. Alexandrov—participation in elaboration of the study design, collection and systematisation of literature data; Galina I. Gorodetskaya—analysis of inpatient medical records, formulation of conclusions; Elena Yu. Demchenkova—statistical analysis of the results, work with graphic materials; Olga A. Demidova—work with literature sources, editing of the text; Elena A. Sokova—formulation of conclusions, approval of the final version of the article for publication; Irina A. Mazerkina—analysis and interpretation of data; Yulia A. Smirnova—analysis of data, critical revision of the manuscript content.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Конфликт интересов. М.В. Журавлева является членом редколлегии, Ю.А. Смирнова — научным редактором журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

Conflict of interest. Marina V. Zhuravleva is a member of the Editorial Board, Yulia A. Smirnova is the science editor of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Александров Алексей Александрович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6077-4273>
alexandrov@expmed.ru

Городецкая Галина Ивановна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>
demidova@expmed.ru

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8606-1810>
smirnovaja@expmed.ru

Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Olga V. Muslimova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Alexey A. Alexandrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6077-4273>
alexandrov@expmed.ru

Galina I. Gorodetskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Olga A. Demidova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>
demidova@expmed.ru

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Yulia A. Smirnova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8606-1810>
smirnovaja@expmed.ru

Статья поступила 13.12.2021
После доработки 04.03.2022
Принята к печати 08.06.2022

Article was received 13 December 2021
Revised 4 March 2022
Accepted for publication 8 June 2022