

Т.В.Рубаник¹, И.Ю.Крошкина¹, Н.Л.Шапорова², В.И.Трофимов², Г.Р.Сергеева¹, О.И.Краснощечева¹,
О.А.Алешина¹

Анализ эффективности антибактериальной терапии у пациентов с заболеваниями органов дыхания в амбулаторной терапевтической практике

¹ Городской диагностический центр № 1; ² СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, кафедра госпитальной терапии, Санкт-Петербург

T.V.Rubanik, I.Yu.Kroshkina, N.L.Shapороva, V.I.Troshimov, G.R.Sergeeva, O.I.Krasnoshekoва, O.A.Aleshina

Analysis of efficiency of outpatient antibiotic therapy of respiratory diseases

Summary

The aim of this study was to analyze the rationality of antibiotics administration and choice in patients with different respiratory diseases referred from outpatient departments to the city diagnostic center № 1 at Saint-Petersburg. Two hundred and thirty five outpatient medical histories were analyzed. We revealed cases of unreasonable (in patients with bronchial asthma and exogenous allergic alveolitis) and irrational antibiotic administration (rare administration of inhibitor-protected aminopenicillins, cefuroxime axetil, respiratory quinolones; use of aminoglycosides, co-trimoxazole and tetracyclines in therapeutic patients). Elderly and senile age, smoking and post-tuberculous lung pathology provided lingering pneumonia course. Eighteen patients with uncomplicated pneumonia (including lingering variants), exacerbation of chronic bronchitis and bronchiectasis were successfully treated by sparfloxacin.

Резюме

Целью данного исследования явился анализ обоснованности назначения антибактериальной терапии (АБТ) и рациональности выбора препаратов у больных с различными заболеваниями органов дыхания, которые были направлены на обследование и консультацию пульмонолога городского диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга из поликлиник города. Проанализированы амбулаторные карты 235 пациентов. Были выявлены случаи необоснованного (у больных бронхиальной астмой, экзогенным аллергическим альвеолитом) и нерационального назначения АБТ (редкое назначение ингибитор-защищенных аминопенициллинов, цефуроксим аксетила, респираторных фторхинолонов, продолжение использования в терапевтической практике аминогликозидов, ко-тримаксозола и тетрациклинов). По нашим наблюдениям, затяжному течению пневмонии способствовали курение и наличие выраженных посттуберкулезных изменений в легких, а также пожилой и старческий возраст пациентов. 18 больных неосложненной внебольничной пневмонией, в т. ч. с затяжным течением заболевания, обострением хронического бронхита и бронхоэктатической болезни, получили в отделении курс лечения спарфлоксацином, применение которого оказалось успешным у всех пациентов.

Антибиотики (АБ) — группа препаратов, занимающих ведущее место в комплексном лечении многих воспалительных заболеваний органов дыхания — пневмонии, хронического бронхита (ХБ) и бронхоэктатической болезни (БЭБ) в фазе обострения, при нагноительных процессах в легких. В последние десятилетия открыты и внедрены в медицинскую практику новые группы препаратов, значительно расширились представления о механизме действия АБ на молекулярном уровне, о генетической природе лекарственной устойчивости микроорганизмов. В большинстве случаев при амбулаторном лечении проводится эмпирическая антибактериальная терапия; при этом выбор препарата определяется представлениями клинициста о возможной этиологии заболевания и базируется на данных эпидемиологических исследований. Так, у лиц молодого возраста без вредных привычек пневмония обычно вызывается *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* [1, 2], у пациентов старше 60 лет более частыми этиологическими агентами являются *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [1, 3]. У лиц с сопутствующим ХБ патогенами пневмонии

могут быть *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Эти же возбудители характерны и при обострении ХБ [4]. При наличии модифицирующих факторов возрастает роль грамотрицательной флоры и антибиотико-резистентных штаммов пневмококка. Во время эпидемий гриппа увеличивается частота стафилококковых пневмоний [1, 3, 5]. Эффективность лечения в большой степени связана с подбором антибактериального препарата, оказывающего воздействие на наиболее частых возможных возбудителей данного заболевания, способного легко проникать в легочную ткань, обладающего хорошей переносимостью.

Целью данного исследования явились анализ обоснованности назначения АБ-терапии (АБТ) и выбора препарата у больных различными заболеваниями органов дыхания, которые были направлены на обследование и консультацию пульмонолога в Городской диагностический центр (ГДЦ) № 1 из поликлиник города, а также определение эффективности терапевтического воздействия и переносимости спарфлоксацина, зарегистрированного в России под названием "Спарфло" (фирмы "Dr. Reddy's Laboratories"), у больных с различной патологией органов дыхания.

Таблица 1
Уточнение диагноза пневмония
(поликлиника — ГДЦ №1)

Диагноз поликлиники	Число больных	Диагноз ГДЦ №1	Число больных
		Пневмония	93 (72 %)
		Бронхиальная астма	13 (10 %)
Пневмония	129	Хронический бронхит	13 (10 %)
		Бронхоэктазы	4 (3 %)
		Рак бронха	5 (4 %)
		Туберкулез	1 (1 %)

Материалы и методы

Проведен анализ амбулаторных карт 235 пациентов (90 мужчин и 145 женщин), в комплексное лечение которых включалась АБТ. У большинства больных (208 человек) показанием для назначения АБ явились заболевания: пневмония (129), обострение ХБ (72) и БЭБ (7). В 26 случаях эти препараты применялись для лечения бронхиальной астмы (БА) и экзогенного аллергического альвеолита. У всех пациентов проводился пересмотр выполненных ранее флюоро- и рентгенограмм, по показаниям выполнялись рентгено-томографическое дообследование, фибробронхоскопия (ФБС), исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД).

Результаты и обсуждение

Диагноз пневмония подтвердился в 93 из 129 случаев. У 13 человек была выявлена БА, у 17 — обострение ХБ или БЭБ. В 5 случаях инфильтративные изменения в легких были обусловлены онкологическим процессом, в 1 — выявлен туберкулез легких (табл. 1). Следует отметить, что в большинстве случаев (82) на консультацию пульмонолога диагностического центра направлялись больные с затяжным (более 1 мес.) течением пневмонии, что требовало дополнительного обследования с целью уточнения диагноза. Средний возраст пациентов с пневмонией составил $51,26 \pm 1,63$ года, а продолжительность заболевания на момент обращения в ГДЦ — $1,21 \pm 0,05$ мес., причем она была выше у курящих ($1,3 \pm 0,1$), чем у некурящих ($1,15 \pm 0,06$). У пациентов старше 70 лет также

отмечалась большая длительность заболевания, чем у людей среднего и молодого возраста (табл. 2).

Был проведен анализ назначенной АБТ у больных пневмонией на поликлиническом этапе. Большинство пациентов (59 %) получили 1 курс АБ, 35 % — 2, а 6 % — 3 курса различных АБ-препаратов. Причиной последовательного назначения нескольких АБ являлись медленное разрешение инфильтрации в легких, длительный субфебрилитет и кашель. По данным наших наблюдений, затяжному течению пневмонии способствовали курение (табл. 2) и наличие посттуберкулезных изменений (ПТИ) в легких, которые в другом нашем исследовании были выявлены рентгенологически у 38 %, а при проведении ФБС у 65,4 % больных [6]. Причиной длительного течения пневмонии можно назвать и нерациональное назначение АБ 1-го ряда — без учета возраста, сопутствующих заболеваний и возможных возбудителей болезни. Назначаемая АБТ не всегда соответствовала официальным рекомендациям по лечению пневмонии.

Из табл. 3 видно, что наиболее назначаемыми АБ при лечении пневмонии являлись следующие: полусинтетические пенициллины (37 %), макролиды (24 %) и нереспираторные фторхинолоны (НРФХ) (16 %); причем у некурящих активнее назначались пенициллины и макролиды, а у курящих — пенициллины и НРФХ (табл. 4). Лечение оказалось эффективным у 59 % больных. Необходимость в повторном курсе АБТ возникла у 41 % больных, большинство из которых в качестве стартовой терапии получали НРФХ, аминогликозиды, ко-тримоксазол, тетрациклины, хлорамфеникол.

72 пациента получали АБ по поводу обострения ХБ (табл. 3), при этом с равной частотой назначались полусинтетические пенициллины и макролиды (по 30 %), НРФХ (24 %); чаще, чем при пневмонии, применялся ко-тримоксазол (10 %). Следует отметить, что в этой группе больных максимальная продолжительность болезни была определена у пациентов, получавших макролиды ($1,38 \pm 0,07$ мес.), меньшая — у получавших НРФХ ($1,25 \pm 0,08$ мес.) и пенициллины ($1,19 \pm 0,06$ мес.). У больных с обострением БЭБ (7) преимущество отдавалось АБ из группы макролидов (0,36), реже назначались полусинтетические пенициллины и тетрациклины (по 18 %).

Таблица 2
Распределение больных пневмонией по возрасту и длительности заболевания в зависимости от курения

Возраст в среднем	Число больных (n)	Длительность пневмонии (мес.)	Курящие		Некурящие	
			n	Длительность	n	Длительность
18–29 лет ($24,13 \pm 1,28$)	8	$1,16 \pm 0,11$	2	$1,25 \pm 0,35$	6	$1,13 \pm 0,14$
30–39 лет ($34,06 \pm 0,59$)	17	$1,13 \pm 0,1$	7	$1,04 \pm 0,14$	10	$1,2 \pm 0,14$
40–49 лет ($45,68 \pm 0,46$)	19	$1,17 \pm 0,14$	8	$1,29 \pm 0,33$	11	$1,1 \pm 0,14$
50–59 лет ($55,95 \pm 0,55$)	20	$1,2 \pm 0,07$	7	$1,32 \pm 0,1$	13	$1,16 \pm 0,09$
60–69 лет ($66,1 \pm 0,68$)	19	$1,28 \pm 0,17$	10	$1,4 \pm 0,29$	9	$1,14 \pm 0,2$
70–79 лет ($75,2 \pm 1,03$)	10	$1,33 \pm 0,14$	5	$1,45 \pm 0,19$	5	$1,2 \pm 0,22$
Всего ($51,26 \pm 1,63$)	93	$1,21 \pm 0,05$	38	$1,3 \pm 0,1$	55	$1,15 \pm 0,06$

Таблица 3

Частота применения АБ в амбулаторной практике при различных заболеваниях органов дыхания

Антибиотики	Пневмония (n = 129)		ХБ (n = 72)		БЭБ (n = 7)		БА (n = 26)		ЭАА (n = 1)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Пенициллины	70	37	31	30	2	18	9	22	1	33
Макролиды	45	24	31	30	4	36	7	18	1	33
Нереспираторные фторхинолоны	31	16	24	24	1	9	10	25	1	33
Респираторные фторхинолоны	1	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
Аминогликозиды	13	7	2	2	1	9	4	10	—	—
Цефалоспорины I поколения	9	5	—	—	—	—	—	—	—	—
Цефалоспорины II поколения	1	0,5	1	1	—	—	—	—	—	—
Ко-тримоксазол	9	5	10	10	—	—	6	15	—	—
Тетрациклин	6	3	3	3	2	18	4	10	—	—
Линкосамиды	4	2	—	—	1	9	—	—	—	—
Хлорамфеникол	1	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего АБ	190		102		11		40		3	

Примечание: n – число больных; N – число курсов применения данного антибиотика.

В 26 случаях имело место использование АБТ в лечении БА, в то время как противовоспалительные препараты (кромоны, глюкокортикостероиды) назначались в недостаточных дозах или полностью отсутствовали. Продолжительность обострения заболевания была значительной — в среднем $1,31 \pm 0,1$ мес. до обращения к пульмонологу. Следует упомянуть о пациентке с экзогенным аллергическим альвеолитом, в течение 3 мес. получившей 3 последовательных курса АБ, несмотря на прогрессирующую отрицательную рентгенологическую и клиническую картины.

В целом при анализе полученных нами данных выявлено (табл. 5), что при лечении воспалительных заболеваний органов дыхания в амбулаторной терапевтической практике наиболее назначаемыми препаратами 1-го ряда явились полусинтетические пенициллины (38%), из них в половине случаев использовался амоксициллин, у трети больных — ампициллин. Защищенные аминопенициллины применялись редко. В 23% случаев препаратами 1-го ряда были макролиды (в основном — мидекамицин), в 20% — НРФХ. Среди АБ 2-го ряда наиболее часто использовались следующие: мидекамицин (28%),

реже — НРФХ (19%), пенициллины (16%), ко-тримоксазол (16%) и аминогликозиды (14%). В качестве АБ-резерва (3-го ряда) в основном назначались мидекамицин (38%), ципрофлоксацин (25%), аминопенициллины (19%). Наиболее распространенными сочетаниями АБ явились последовательное назначение полусинтетических пенициллинов и макролидов — в 20 случаях из 87. При этом продолжительность заболевания (пневмонии, обострения ХБ или БЭБ) составила в среднем $1,42 \pm 0,1$ мес. При комбинации пенициллинов и НРФХ длительность болезни также была значительной — $1,44 \pm 0,08$ мес. Наименее эффективным представляется последовательное назначение природных пенициллинов и аминогликозидов ($1,75 \pm 0,07$ мес.).

Таким образом, в нашем исследовании обращает на себя внимание достаточно редкое назначение в амбулаторной терапевтической практике ингибитор-защищенных аминопенициллинов и цефуроксим аксетила, которые включены в большинство международных и отечественных стандартов лечения внебольничной пневмонии и ХБ ввиду высокой активности этих препаратов против пневмококка, гемофильной палочки, в т. ч. резистентных штаммов,

Таблица 4

Анализ АБТ в лечении пневмонии у курящих и некурящих больных на амбулаторном поликлиническом этапе

Антибиотик (группы)	Курящие (n = 38)		Некурящие (n = 55)	
	число курсов	%	число курсов	%
Пенициллины, в т. ч. защищенные	20 (1)	38	37 (1)	44
Цефалоспорины	3	6	2	2
Макролиды	12	23	20	23
Фторхинолоны, в т. ч. респираторные	11	21	11 (1)	13
Аминогликозиды	4	8	3	4
Ко-тримоксазол	1	2	6	7
Тетрациклины	—	—	5	6
Прочие	2	4	1	1
Всего курсов АБ		53		85

Анализ АБТ при лечении различных заболеваний органов дыхания в амбулаторной терапевтической практике

Антибиотики	I ряда (N)	II ряда (N)	III ряда (N)	Всего (N)
Пенициллины:	90 (38 %)	14 (16 %)	3 (19 %)	107 (31,6 %)
пенициллин	2	1	–	3
ампициллин	32	3	1	36
амоксциллин	48	8	2	58
амоксциллин / клавуланат	2	1	–	3
ампиокс	6	1	–	7
Макролиды:	53 (23 %)	25 (28 %)	6 (38 %)	84 (24,8 %)
мидекамицин	45	20	2	67
азитромицин	8	5	4	17
Фторхинолоны:	47 (20 %)	17 (19 %)	4 (25 %)	68 (20,1 %)
ципрофлоксацин	45	17	4	66
офлоксацин	2	–	–	2
Цефалоспорины:	8 (3 %)	–	1 (6 %)	9 (2,6 %)
цефазолин	7	–	–	7
цефуроксим / аксетил	1	–	1	2
Линкосамиды	2 (0,9 %)	4 (5 %)	–	6 (1,8 %)
Аминогликозиды	11 (4,7 %)	12 (14 %)	1 (6 %)	24 (7,1 %)
Тетрациклины	11 (4,7 %)	2 (2 %)	1 (6 %)	14 (4,1 %)
Хлорамфеникол	1 (0,4 %)	–	–	1 (0,3 %)
Ко-тримоксазол	12 (5,1 %)	14 (16 %)	–	26 (7,6 %)
Всего	235	88	16	339

Примечание: N – число курсов применения данного антибиотика.

стафилококка. Традиционно часто назначались макролиды, применение которых обосновано при лечении пациентов с т. н. "первичными" пневмониями и бронхитами у лиц до 60 лет без сопутствующих заболеваний, при пневмониях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. Однако назначение препаратов этой группы больным, возбудителем заболевания у которых, вероятно, является гемофильная палочка, недостаточно эффективно из-за низкой природной активности макролидов к гемофильной палочке. В нашем исследовании макролиды использовались в лечении 57 % больных БЭБ и 43 % больных ХБ. Назначение аминогликозидов в лечении внебольничной пневмонии в настоящее время не рекомендуется в связи с их неэффективностью в отношении пневмококка, высокой ото-, нефро- и нейротоксичностью [1, 7, 8]. В связи с высоким процентом резистентности к тетрациклинам в популяции применение препаратов данного ряда рекомендуется исключительно при подозрении на атипичную этиологию пневмонии [7]. Назначение ко-тримоксазола по аналоговой причине и в связи с высокой частотой кожных аллергических реакций также не целесообразно. Применение НРФХ, воздействующих преимущественно на грам-отрицательную флору и обладающих невысокой активностью в отношении грам-положительной, ограничивают их использование в лечении заболеваний органов дыхания [7, 9]. В нашем исследовании НРФХ применялись у 20 % больных, и у большинства из них заболевание носило затяжной характер, требовалось назначение повторных АБ-курсов. В настоящее время рекомендуемыми в лечении инфекций нижних дыхательных путей являются респираторные фторхинолоны (РФХ), которые характеризуются более высокой активностью в

отношении грам-положительных кокков, в частности *S. pneumoniae*. К препаратам данной группы относится спарфлоксацин, являющийся дифторированным хинолоном, аналогом ципрофлоксацина, содержащий дополнительную аминогруппу хинолонового цикла. Изменение структуры молекулы позволило существенно повысить активность соединения в отношении грамположительных кокков (включая метициллин-устойчивые и полирезистентные штаммы стафилококков), анаэробов и микроорганизмов с внутриклеточной локализацией [9, 10].

Таким образом, по данным нашего исследования, в настоящее время в амбулаторной терапевтической практике наиболее распространенными ошибками в АБТ при лечении заболеваний органов дыхания являются как необоснованное назначение препаратов данной группы, так и их неверный выбор — без учета возраста, вредных привычек, сопутствующих и перенесенных заболеваний пациента. Это способствует затяжному течению патологического процесса, необходимости применения повторных курсов АБТ.

Нами проанализирована эффективность терапевтического воздействия и переносимость спарфлоксацина (Спарфло) у больных с различной патологией органов дыхания. В исследование были включены 18 больных обоего пола (11 пациентов с пневмонией, 5 — с ХБ, 2 — с БЭБ), 11 из которых уже получили курс АБТ, оказавшейся недостаточно эффективной. Средняя продолжительность заболевания до консультации пульмонолога составила $23,2 \pm 4,1$ дня, а затяжное течение процесса (более 1 мес.) наблюдалось у 8 человек. Больным был назначен Спарфло в дозе 200 мг в сутки (1 день — 400 мг 1-кратно) в течение 5 дней. В ходе наблюдения проводились исследования клинического анализа крови, биохимии

мических показателей (билирубин, АСТ, АЛТ), ЭКГ, рентгенография грудной клетки до и через 10 дней от начала лечения. Выраженность и динамика симптомов заболевания оценивались по средним показателям в соответствии со следующей градацией: интенсивность кашля (1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — сильный), характер мокроты (1 — слизистая, 2 — слизисто-гнойная, 3 — гнойная), количество мокроты (1 — отхождение только утром, 2 — 3–4 раза в день, 3 — чаще 4 раз в день).

Пациенты с обострением ХБ и БЭБ предъявляли жалобы на сильный кашель с гнойной мокротой в значительном количестве, субфебрильную температуру (рисунок). Объективно определялось жесткое дыхание с сухими и влажными разнокалиберными хрипами. После лечения Спарфло интенсивность кашля и количество мокроты значительно уменьшились, мокрота приобрела слизистый характер. У всех больных нормализовалась температура тела, у половины — исчезли хрипы в легких. До лечения число лейкоцитов в периферической крови составляло в среднем $8,44 \pm 0,96 \times 10^9 / л$, палочкоядерных нейтрофилов (П) — $3,6 \pm 0,57 \%$, СОЭ — $25 \pm 6,4$ мм / ч; рентгенологически определялись усиление легочного рисунка, пневмофиброз. Через 10 дней среднее число лейкоцитов уменьшилось до $6,4 \pm 0,8 \times 10^9 / л$, П — 2 %, СОЭ — $12,2 \pm 5,4$ мм / ч; у 4 больных нормализовался легочный рисунок.

В группе больных пневмонией кашель, мокрота, одышка были выражены несколько меньше, однако температура тела была выше. В результате лечения Спарфло у половины больных исчез кашель, и лишь у 3 из 11 сохранилось отделение небольшого количества слизистой мокроты по утрам (рисунок). Практически у всех пациентов исчезли хрипы в легких. Число лейкоцитов в периферической крови уменьшилось с $7,43 \pm 1,01 \times 10^9 / л$ до $6,25 \pm 0,39 \times 10^9 / л$,

П — с $5,2 \pm 0,9 \%$ до $2,7 \pm 0,9 \%$, СОЭ — с $23,5 \pm 4,6$ до $13,3 \pm 2,7$ мм / ч. В результате лечения рентгенологически у большинства больных (9) имела место полная нормализация легочного рисунка, у 2 человек с сопутствующим ХБ сохранились локальное усиление легочного рисунка и пневмофиброз. Следует отметить, что 3 больных имели в анамнезе БА, однако обострения этого заболевания или аллергические реакции во время приема Спарфло не наблюдались. В контрольных биохимических анализах крови и на ЭКГ достоверных отклонений отмечено не было. Переносимость препарата у большинства пациентов была хорошая, у 1 больной на фоне инсоляции имела место гиперемия кожных покровов (фотосенсибилизация).

Таким образом, применение спарфлоксацина оказалось успешным у всех больных неосложненной внебольничной пневмонией, в т. ч. при затяжном течении заболевания, при обострении ХБ и БЭБ. Применение респираторных фторхинолонов представляется не только эффективным в качестве альтернативных АБ средств, но и может быть рекомендовано в качестве препаратов выбора при сочетании пневмонии с ХБ, БЭБ или при обострении последних.

Литература

1. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония. Алгоритмы диагностического поиска и антибактериальной терапии. Рус. мед. журн. 2002; 10 (17): 752–757.
2. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журн. 2002; 10 (20): 915–918.
3. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмонии в стационаре. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 923–929.
4. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Когда и почему нужны антибиотики при хронической обструктивной болезни легких? Клини. антимикроб. химиотер. 2001; 3: 1–2.
5. Новиков Ю.К. Алгоритмы выбора антибактериальной терапии при внебольничных пневмониях. Рус. мед. журн. 2000; 8 (4): 174–178.
6. Рубаник Т.В., Иванов А.К., Сергеева Г.Р. и др. Пульмонология и фтизиатрия: точки соприкосновения. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2002; 3: 46–50.
7. Проект практических рекомендаций по лечению пневмонии. (XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания.). М.; 2002.
8. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.; 2000. 33–37.
9. Яковлев С.В. Новое поколение фторхинолонов — новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (6): 38–42.
10. Падейская Е.Н. Спарфлоксацин — антибактериальный препарат широкого спектра действия. Рус. мед. журн. 2002; 10 (3): 147–150.

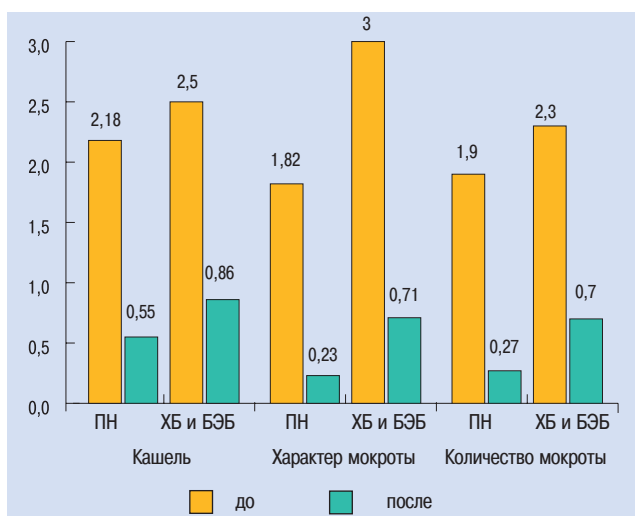


Рисунок. Динамика симптомов пневмонии (ПН), хронического бронхита (ХБ) и бронхоэктатической болезни (БЭБ) в процессе лечения спарфлоксацином

Поступила 25.06.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.2-085.281