

УДК 616.24-0002.2:616.24-002:616-08:615

## Анализ фармакотерапии негоспитальной пневмонии у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких

А.В. Демчук, Ю.М. Мостовой

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова***Ключевые слова:** рациональная фармакотерапия, негоспитальная пневмония, ХОЗЛ.

**Н**егоспитальная пневмония (НП) является одним из наиболее распространенных заболеваний внутренних органов и занимает лидирующее место среди причин смертности от инфекционных болезней [5, 6]. У большинства лиц старших возрастных групп НП возникает на фоне сопутствующей патологии, которая часто маскирует клинику НП, тем самым вызывая трудности в диагностике и лечении пациента.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) считают фактором риска развития НП и многочисленные исследования показали, что ХОЗЛ упоминается как сопутствующая патология у 19-62% больных НП [2, 3]. Симптомы обострения ХОЗЛ во многом сходны с симптомами НП, а наличие обструктивного синдрома часто подавляет физикальные признаки НП, что затрудняет диагностику заболевания. Сочетание обострения ХОЗЛ и НП вызывает значительное ухудшение состояния пациента, декомпенсацию легочной и сердечной недостаточности, что усугубляет трудности назначения адекватного лечения пациента. В большинстве случаев это тяжелые больные, нуждающиеся в интенсивной терапии.

Использование разработанных на принципах доказательной медицины и утвержденных согласительных документов, т. к. клинические протоколы оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология», утвержденные приказом № 128 МОЗ Украины 19 марта 2007 г., позволяет правильно оценить состояние пациента, учесть особенности его хронического заболевания и назначить наиболее рациональную и эффективную терапию [1].

Цель работы стал анализ объема, соответствия протоколам оказания медицинской помощи и эффективности медикаментозной терапии НП у больных ХОЗЛ.

### **Материал и методы:**

Изучены индивидуальные карты 252 стационарных больных, госпитализированных по поводу НП и обострения ХОЗЛ в пульмонологическое и терапевтическое отделение ГКБ №1 и №2 г. Винницы с 01 января 2004 г. По 31 декабря 2006 г. Анализировались демографические данные, основной диагноз, сопутствующая патология, длительность амбулаторного и стационарного лечения. Для оценки терапии регистрировались все лекарственные препараты, принятые пациентом амбулаторно и стационарно с учетом показаний, доз, кратности и длительности применения.

Проведен анализ эффективности различных схем антибактериальной терапии с использованием препаратов, которые рекомендованы и не рекомендованы государственным согласительным документом.

Антибактериальное лечение считалось неэффективным, если пациент умирал или у него развивались осложнения пневмонии, требующие перевода в другие лечебные учреждения.

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

Терапия считалась эффективной, если пациент выписывался с выздоровлением.

Результаты применения лекарственных средств сопоставляли с государственными рекомендациями

по лечению НП и ХОЗЛ (Приказ МОЗ Украины №128 от 19.03.2007 г.) [1].

Среди всех назначенных препаратов были выделены те, которые рекомендуются согласительными документами, и их назначение было корректным. Другую группу составили препараты, которые не упоминаются в согласительных документах, но назначение их необходимо в сложившейся клинической ситуации и они благоприятно влияли на процесс выздоровления пациента. Была выделена также группа препаратов, которые не рекомендованы и их назначение было ошибочным, бесполезным или опасным для пациента.

Были рассчитаны общие затраты на медикаментозное лечение этой группы пациентов с определением доли расходов на рекомендованную, оправданную и нерациональную терапию.

Полученные данные обрабатывались при помощи программы SPSS 13.0 для Windows путем вычисления стандартного набора описательной статистики, хи-квадрата. Критерием достоверности считался показатель  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди обследованных 252 пациентов было 137 (54,4%) мужчин и 115 (45,6%) женщин. Средний возраст –  $59,03 \pm 13,75$  лет. Средняя продолжительность госпитализации составила  $13,98 \pm 4,94$  дня. В соответствии с государственными рекомендациями (приказ МОЗ Украины №128 от 19.03.2007 г.) НП III группы наблюдалась у 239 (94,8%) пациентов, НП IV группы – у 13 (5,2%).

У всех наблюдавшихся пациентов при госпитализации выявлялись признаки обострения ХОЗЛ. Большинство пациентов (54,4%) страдали ХОЗЛ средней тяжести (табл.1). Более трети пациентов имели тяжелое ХОЗЛ и только у 4 % больных диагностировалось крайне тяжелое ХОЗЛ с частыми обострениями.

Кроме НП, инфекционного обострения ХОЗЛ почти у 60% больных диагностирована сердечная недостаточность, развившаяся на фоне ИБС (54,0%) и/или гипертонической болезни (38,5%). Развитие НП спровоцировало нарушение компенсации сахарного диабета у 7,5% и хронического легочного сердца у 6,4%.

Анализ фармакотерапии НП у пациентов на фоне сопутствующего обострения ХОЗЛ показал, что среднее количество назначенных препаратов было  $11,72 \pm 3,24$  (от 4 до 23 препаратов).

Все пациенты получали антибактериальные препараты (Табл. 1).

Табл. 1

#### Группы препаратов назначенные больным НП с ХОЗЛ (n=252)

Группа препаратов	абс	%
Антибиотики	252	100
Муколитики	228	90,5
Сульфокамфокаин	192	76,2
Рассасывающие, иммуностимуляторы, пробиотики	164	65,1
Бронхолитики системного действия	150	59,5
Сердечно-сосудистые препараты	150	59,5
Системные кортикостероиды	132	52,4
Нестероидные противовоспалительные препараты	118	46,8
Плазмозаменители	118	46,8
Антикоагулянты	86	34,1
Витамины	74	29,4
Ингаляционные бронхолитики	70	27,8
Ингаляционные кортикостероиды	29	11,5
Комбинация бронхолитик+ИКС	2	0,8

Назначение муколитических препаратов (90,5%), сульфокамфокаина (76,2%), плазмозаменителей (46,8%), антикоагулянтов (34,1%) вполне оправдано в конкретной клинической ситуации, когда необходимо улучшить дренаж бронхов, микроциркуляцию в легочной ткани, уменьшить проявления интоксикационного синдрома, гиперкоагуляции, возникающих при НП. Безусловно, введение любого дополнительного препарата создает условия для возникновения как благоприятных, так и негативных взаимодействий в организме пациента, что требует тщательного обдумывания и учета всех известных рисков.

Частое назначение системных бронхолитиков – (метилксантинов) 150 (59,5%) и кортикостероидов 132 (52,4%) обусловлено необходимостью коррекции обострения ХОЗЛ, но для уменьшения лекарственных взаимодействий, предотвращения негативных системных эффектов предпочтительнее было бы назначать ингаляционные формы препаратов с использованием небулайзеров и спейсеров, которые высоко эффективны и безопасны. Однако эти препараты назначались менее четверти пациентов: ингаляционные бронхолитики - 27,8% и кортикостероиды - 11,5%, что является неоправданно низким, т.к. эти группы препаратов относятся к базисному лечению больных ХОЗЛ и должна применяться для контроля проходимости дыхательных путей уже со II-III ст. заболевания или у 92,5% пациентов в нашей выборке.

Нерациональным является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (46,8%), плазмоза (26,2%), витаминов (29,4%), лактовита (13,9%), алое (11,1%) и др. Целесообразность и эффективность этих препаратов не доказана, поэтому их назначение увеличивает медикаментозную нагрузку на пациента, что может иметь непредсказуемые последствия, а не способствовать быстрейшему выздоровлению пациента.

Назначение препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний оправдано тем, что большинство пациентов страдали этой патологией и нуждались в ее коррекции. Наиболее часто применяемыми препаратами были тиотриазолин (53,3%), аспаркам (51,3%) и фуросемид (41,3%).

Из указанных препаратов, только фуросемид относится к рекомендованным для лечения сердечной недостаточности. Применение аспаркама и магния сульфата можно оправдать необходимостью коррекции электролитного баланса, который нарушается при приеме мочегонных. Однако для правильного подбора дозы этого препарата необходим контроль электролитов крови, что в рутинной практике нашего стационара не проводится.

Тиотриазолин относится к метаболическим препаратам и не является базисным, а значит обязательным для лечения больных с НП и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Это же относится и к милдронату, который получали 14,7% больных.

Нецелесообразным является применение коргликона у 17,3% пациентов, т.к. препарат обладает низкой инотропной активностью и не улучшает сократительную способность миокарда при сердечной недостаточности.

Незначительным было также количество пациентов, принимавших аспирин (16,7%) – препарат, который необходим для профилактики возникновения больших коронарных событий (инфарктов, инсультов, фатальных нарушений ритма).

Отсутствие назначений базисной липидснижающей терапии, калийсберегающих диуретиков, высоко-селективных бета-блокаторов, антагонистов кальция свидетельствует о недооценке важности и необходимости планового постоянного лечения таких пациентов и переоценке ожидаемой эффективности препаратов, которые не имеют соответствующей доказательной базы.

Современные рекомендации по антибактериальной терапии НП и инфекционного обострения ХОЗЛ содержат сходный перечень препаратов – защищенные аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины 2-4 поколений, респираторные фторхинолоны, ципрофлоксацин, карбапенемы и аминогликозиды, которые эффективны в отношении основных возбудителей инфекций нижних дыхательных путей.

Анализ антибиотикотерапии исследуемой группы пациентов выявил, что наиболее часто назначаемыми препаратами были цефалоспорины 3 поколения (61,9%), макролиды (21,4%), ципрофлоксацин (20,6%) и защищенные аминопенициллины (14,3%).

Применение одного антибактериального препарата наблюдалось у 145 (57,5%) пациентов. Сочетание антибиотиков использовали для лечения 107 (42,5%) пациентов.

Согласно приказа № 128 МОЗ Украины для лечения НП у госпитализированных больных следует использовать сочетание бета-лактама и макролида либо монотерапию респираторными фторхинолонами. Однако монотерапию респираторными фторхинолонами среди анализируемых пациентов получали только 7 (4,8%) человек, что является неоправданно низким показателем.

Учитывая то, что необходимость госпитализации большинства пациентов возникла из-за наличия сочетанной патологии, неэффективности амбулаторной терапии и относительно нетяжелого течения НП, назначение монотерапии цефтриаксоном (61 или 24,2%), амоксициллин/клавуланатом (26 или 10,3%), ципрофлоксацином (25 или 9,9%), спирамицином (1 или 0,4%) можно считать адекватным.

Ошибочным является назначение амикацина (монотерапия у 3 (2,1%) человек), т.к. это препарат узкого спектра действия, эффективный только против грамотрицательных энтеробактерий.

Применение монотерапии цефазолином (3 (2,1%) пациента) внутримышечно и ампициллином (2 (1,4%) пациента) внутрь не соответствует современным рекомендациям по лечению инфекций нижних дыхательных путей. Первый - имеет узкий спектр действия и не подавляет большинство респираторных возбудителей, а второй - плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте и не создает необходимые для подавления размножения микроорганизма концентрации в крови и легких.

Комбинация антибиотиков - бета-лактама+макролида, соответствовала рекомендациям и была назначена 43 (17,1%) пациентам. Сочетание фторхинолона с бета-лактамом 13(5,2%) и фторхинолона с амикаци-

ном 8(3,2%) является альтернативным лечением в данной группе пациентов и применяется при подозрении на НП, которая вызвана грамотрицательными энтеробактериями, в том числе и *Paeruginosa*, или в случае ассоциации возбудителей.

Нерациональными комбинациями антибиотиков были сочетание бета-лактама (цефтриаксона, цефуроксима или амоксициллин/клавуланата) и амикацина у 9 (3,6%) пациентов. Эти препараты имеют сходный спектр действия на грамотрицательную флору, усиления активности против основных возбудителей НП при этом не происходит, поэтому совместное их применение не улучшит эффективность лечения, но может спровоцировать возникновение побочных явлений.

Комбинацию из 3-х антибиотиков получали 19 (7,5%) пациентов. Во всех случаях пациенты получали метронидазол, что является абсолютно нерациональным, ведь препарат эффективен только в отношении простейших и анаэробов, которые крайне редко вызывают инфекций нижних дыхательных путей. Его добавление к бета-лактамам, макролидам, фторхинолонам в сочетании с амикацином не усиливает воздействие на респираторных возбудителей. Применение препарата увеличивает нагрузку на печень и может нарушить ее функцию.

Анализ эффективности наиболее часто применяемых антибиотиков показал, что клиническое выздоровление у пациентов, получавших амоксициллин/клавуланата в качестве монотерапии или в сочетании с макролидом, наступило в 63,3% случаев (Табл. 2).

Менее эффективным, но без статистической значимости различий, оказалось применение цефтриаксона±макролида (58,0%) и ципрофлоксацина±бета-лактама или амикацина (57,1%) ( $p>0,1$ ). При назначении антибактериальной терапии, которая не соответствовала рекомендациям, большинство пациентов (52,9%) выписались из стационара с остаточными явлениями и требовали амбулаторного долечивания, что свидетельствует о недостаточной эффективности этих антибиотиков при лечении НП ( $p<0,05$ ). Антибиотикотерапия оказалась неэффективной в 20,6% случаев, что привело к смерти 8,8% пациентов.

Высокая эффективность рекомендованного лечения бета-лактамами и макролидами была ожидаемой. Сравнимая с указанными антибиотиками эффективность ципрофлоксацина и его комбинаций может быть объяснена особенностями возникновения и течения НП у пациентов с ХОЗЛ.

Табл. 2

**Эффективность наиболее часто назначаемых схем антибиотикотерапии негоспитальной пневмонии у больных ХОЗЛ**

Схема антибиотикотерапии	Смерть		Перевод в другое лечебное учреждение		Амбулаторное долечивание		Выздоровление	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Амоксициллин/клавула-нат±макролид (n=30)	0	0	1	3,3	10	33,3	19	63,3
Цефтриаксон±макролид (n=138)	4	2,9	3	2,2	51	37,0	80	58,0
Ципрофлоксацин±ами-кацин или β-лактама (n=42)	0	0	2	4,8	16	38,1	24	57,1
Несоответствующее рекомендациям лечение (n=34)	3	8,8	4	11,8	18	52,9	9	26,5

Дыхательные пути больных ХОЗЛ колонизированы микроорганизмами, которые чаще всего и вызывают НП. Их спектр изменяется при нарастании тяжести ХОЗЛ [7]. Если у пациентов с хозл ii ст. преобладают пневмококки, наличие *H. Influenzae*, *Enterobacteriaceae* spp. составляет чуть более 50%, то в III и IV стадиях ХОЗЛ грамотрицательные микроорганизмы занимают лидирующие позиции и составляют более 70% микрофлоры дыхательных путей.

Ципрофлоксацин обладает широким спектром действия на грамм-отрицательные бактерии, в т. ч. и на *P. aeruginosa*, эффективно подавляет рост *S. aureus*, легионелл. [8]. Несмотря на невысокую активность против *S. pneumoniae*, препарат способен хорошо проникать в слизистую дыхательных путей, легочную ткань, альвеолярные макрофаги, создавая бактерицидные концентрации, которые эффективно борются с респираторными патогенами, в том числе и внутриклеточными [4]. Поэтому применение ципрофлоксацина при НП у больных ХОЗЛ является эффективным и оправданным.

Анализируя расходы на лечение наблюдаемой группы пациентов, мы выявили, что больше всего средств было затрачено на назначение препаратов, рекомендованных для лечения НП у больных с обострением ХОЗЛ (38,0%) – преимущественно на антибиотикотерапию. На применение рациональных анти-

биотиков потрачено 59,1% среди средств, потраченных на эту группу препаратов. Затраты на препараты патогенетического и симптоматического действия были несколько ниже в большинстве случаев составили оправданные расходы (59,2%) на эту группу лекарств. Около четверти средств ушло на приобретение рекомендованной терапии.

Расходы на сердечно-сосудистые препараты были в три раза меньше чем на антибиотикотерапию или патогенетическое, симптоматическое лечение. Однако в большинстве случаев (65,7%) они вызваны назначением нерациональной терапии.

### Заключение

Таким образом, антибактериальная терапия НП у больных ХОЗЛ в большинстве случаев проводилась в достаточном объеме, была эффективной и соответствовала государственным рекомендациям.

Неоправданно низкий уровень назначений ингаляционных бронхолитиков и ГКС, предпочтительное применение системных ГКС и метилксантинов создают условия для возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий и непредсказуемых последствий.

Высокий уровень нерациональных назначений препаратов метаболического, иммуномодулирующего, противовоспалительного действия значительно увеличивает фармакологическую нагрузку на организм, что может замедлить выздоровление и спровоцировать возникновение побочных явлений.

Проведение дополнительных исследований для оценки эффективности препаратов этиотропного, патогенетического и симптоматического действия у больных НП и ХОЗЛ позволит разработать рекомендации по лечению этой группы пациентов.

### Литература:

1. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмоналогія» [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2007. – 20 с.
2. Almiral, J. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study [Text] / J. Almiral [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1274–1284.
3. Bont, J. A prediction rule for elderly primary-care patients with lower respiratory tract infections [Text] / J. Bont [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 969–975.
4. Cazzola, M. Intrapulmonary penetration of antimicrobials and implications in the treatment of lower respiratory tract infections [Text] / M. Cazzola, G. D'Amato, M. G. Matera // Eur. Respir. Mon. - 2004. – Vol. 28. – P. 13–44.
5. File, T. M. Community-acquired pneumonia [Text] / T. M. File // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1991–2001.
6. Mandell, L. Infectious disease society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of Community-acquired pneumonia in adults [Text] / L. Mandell [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44. – S27–S72.
7. Wedzicha, J. A. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms [Text] / J. A. Wedzicha // Chest. – 2002. – Vol. 121 (suppl 5). – P. 136S–141S.
8. Zhanel, G. G. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections [Text] / G. G. Zhanel [et al.] // Drugs. – 2002. Vol. 62. – P. 13–59.

## Аналіз фармакотерапії негоспітальної пневмонії у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легенів

Г.В. Демчук, Ю.М. Мостовой

У статті проведено фармакоепідеміологічний аналіз лікування не госпітальної пневмонії у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легенів. Оцінено відповідність призначеної терапії тій, яка рекомендована державним узгоджувальним документом, клінічну ефективність проведеного лікування та раціональність економічних витрат.

## Analysis of pharmacotherapy of community-acquired pneumonia at patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.V. Demchuk, Y.M. Mostovoy

Pharmacoepidemiologic analysis of the community-acquired pneumonia treatment at the patient with chronic obstructive pulmonary disease was performed. Accordance the prescribed therapy to the national guidelines, clinic effectiveness and cost efficiency was assessed.