

УДК

Амоксициллин/сульбактам vs: существующая практика антибактериальной терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов пожилого возраста

А.А. Зайцев, В.А. Решетников, А.И. Синопальников¹

В сравнительном исследовании изучалась клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность применения и фармакоэкономические показатели амоксициллина/сульбактама vs. существующая практика антибактериальной терапии при нетяжелой внебольничной пневмонии (ВП) у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующими заболеваниями. В ходе исследования также проанализирована актуальная фармакоэпидемиологическая картина антибиотикотерапии ВП у пациентов старших возрастных групп, дана оценка ее соответствия современным требованиям к ведению такого рода пациентов.

Сравнительный анализ клинической эффективности, безопасности и фармакоэкономических показателей исследуемых режимов антибиотикотерапии продемонстрировал очевидную привлекательность монотерапии амоксициллином/сульбактамом в лекарственной форме для приема внутрь перед существующей практикой лечения нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующими заболеваниями

Ключевые слова: внебольничная пневмония, пожилой возраст, амоксициллин/сульбактам, фармакоэпидемиология внебольничной пневмонии.

Кафедра пульмонологии
Государственного института
усовершенствования врачей
Министерства обороны РФ

Синопальников
Александр Игоревич
105229, г. Москва,
Госпитальная пл., 3, ГВКГ
им. Н.Н. Бурденко, кафедра
пульмонологии ГИУВ МО РФ
Тел.: (495) 263-5372,
263-5530
Эл. почта: aisyn@online.ru

В США в 2000 г. впервые число американцев в возрасте больше 60 лет превысило число их соотечественников в возрасте 14 лет и меньше, а к 2050 г. прогнозируется увеличение в 2 раза популяции лиц старше 65 лет, число которых достигнет приблизительно 80 млн [1]. Сходные демографические тенденции отмечаются и в ряде других стран. Так, согласно расчетам экспертов Центра демографии и экологии человека Института народно-хозяйственного прогнозирования РАН, в 1959 г. доля пожилых людей (65 лет и старше) в нашей стране не достигала 6%, в 1999 г. составляла 12,5%, а к 2050 г. предположительно превысит 26% [2].

При этом основной причиной смерти лиц пожилого и старческого возраста остаются инфекционные заболевания, «отвечающие» за каждый третий летальный исход в этой возрастной группе. В ряду инфекционных заболеваний, наиболее часто наблюдающихся у людей пожилого возраста, основное место занимают инфекции нижних дыхательных путей, прежде всего пневмония.

Вероятно, первым, кто наиболее полно описал своеобразие клинического течения пневмонии у пожилых, был William Osler. Именно ему принадлежит философское и не лишнее известное сарказма высказывание, характеризующее пневмонию как «...друга стариков». В настоящее время проблема диагностики, лечения и профилактики пневмонии у пожилых не утратила своей актуальности, поскольку в этой возрастной группе заболевание нередко протекает более тяжело, чем у лиц молодого и среднего возраста, существенно чаще обуславливает необходимость госпитализации больных, большую продолжительность их пребывания в стационаре и, наконец, характеризуется высокой летальностью [3, 4]. Так, заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) лиц старших возрастных групп составляет 25–44%, а летальность при этом заболевании, согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований, достигает 15–30% [5–7].

В настоящее время в лечении ВП у амбулаторных больных старше 60 лет и/или при наличии сопутствующей патологии препаратами выбора являются ингибиторозащищенные аминопенициллины [5, 8, 9], что объясняется возрастанием роли *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и грамотрицатель-

ных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в возникновении заболевания у пациентов данной категории. В связи с этим несомненный интерес вызывает появление на отечественном фармацевтическом рынке нового антибиотика этого класса – амоксициллина/сульбактама¹.

Цель нашего исследования – сравнительная оценка клинической и бактериологической эффективности, а также переносимости амоксициллин/сульбактама и существующей практики антибиотикотерапии при лечении нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с февраля по июнь 2006 г. под нашим наблюдением находились 27 пациентов с ВП (*I группа*), средний возраст которых составил $61,7 \pm 5,1$ года, из них 5 женщин и 22 мужчины. Критериями для установления диагноза ВП являлись рентгенологически подтвержденная инфильтрация легочной ткани и наличие не менее двух клинических/лабораторных признаков из числа следующих: температура тела $38,0^\circ\text{C}$ и выше; продуктивный кашель; физические признаки пневмонии (фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, участок жесткого/бронхиального дыхания, укорочение перкуторного звука); лейкоцитоз выше $10,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг (больше 10%). В исследование включали больных с нетяжелой ВП, соответствующих I–III классам риска по шкале PORT [10] с интегральным индексом тяжести пневмонии PSI (Pneumonia Severity Index), не превышавшим 90 баллов. Согласно современным международным и российским рекомендациям, лечение немалой части таких пациентов можно с успехом проводить в амбулаторных условиях, однако для решения задач исследования требовался ежедневный мониторинг состояния больных, вследствие чего их госпитализировали в пульмонологические отделения Окружного военного клинического госпи-

¹ В РФ амоксициллин/сульбактам зарегистрирован под торговым названием «Трифамокс ИБЛ®».

тая Московского военного округа (ОВКГ МВО, г. Подольск). Необходимо также отметить, что существующая тактика лечения больных ВП старших возрастных групп, равно как и военнослужащих по призыву, в военно-лечебных учреждениях МО РФ предполагает обязательную госпитализацию пациента независимо от тяжести течения заболевания.

В качестве группы сравнения (*II группа*), а также для анализа существующей практики лечения методом сплошной выборки за период с сентября 2005 г. по март 2006 г. нами был отобран 31 пациент (10 женщин и 21 мужчина, средний возраст $62,3 \pm 4,5$ года), также госпитализированный по поводу нетяжелой ВП ($PSI \leq 90$). Обстоятельства направления больных основной группы и группы сравнения на лечение в пульмонологический стационар были сходными. Основная масса пациентов были направлены из военных поликлиник после рентгенологического исследования органов грудной клетки и осмотра терапевтом либо пульмонологом.

Среди обследованных пациентов 18 курили (в среднем не менее одной пачки сигарет в день), из них 10 больных – в I группе и 8 пациентов – во II. Сочетание ВП с хроническими бронхолегочными заболеваниями выявлено у 16 (59,3%) больных I группы, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы – у 21 (77,8%), с заболеваниями мочевыделительной системы – у 12 (44,4%) больных. Во II группе подобные сочетания были отмечены у 18 (58,1%), 23 (74,2%), 14 (45,2%) больных соответственно. При клинико-рентгенологическом анализе картины заболевания существенных различий между пациентами сравниваемых групп не выявлено. В большинстве случаев (55,2%) пневмоническая инфильтрация локализовалась в правом легком, при этом превалировала мелкоочаговая пневмония, не выходящая, как правило, за пределы 1–2 сегментов. Плевральный выпот был диагностирован у 2 (3,4%) пациентов I группы.

Перечень проведенных исследований включал клинический и биохимический анализы крови; анализ мочи; микроскопию мазка мокроты, окрашенного по Граму; посев мокроты (при наличии цитологических критериев гнойного характера мокроты) и определение чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам; рентгеногра-

фию (крупнокадровая флюорография) органов грудной клетки; электрокардиографию; исследование функции внешнего дыхания; диагностическую или лечебную фибробронхоскопию.

Материалом для микробиологического исследования являлась утренняя порция мокроты, полученная при глубоком откашливании. С целью определения пригодности образца мокроты для посева проводили бактериоскопию мазков, окрашенных по Граму. Материал рассматривали как пригодный при наличии более 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении ($\times 100$) – V и IV классы по P.R. Murray, J.A. Washington [11]. При обнаружении в мазках мокроты микроорганизмов оценивали их морфологические и тинкториальные свойства. В дальнейшем гомогенизированный и разведенный материал засеивали в чашки Петри с разными питательными средами и инкубировали при $35,0^\circ\text{C}$ в течение 18–24 ч в атмосфере, содержащей 5–7% CO_2 . Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили в соответствии с общепринятыми методиками (оптохиновый тест, тест с сапонином и др.). Этиологическая роль возбудителя считалась достоверной при его концентрации (титре) 10^5 КОЕ/мл и выше (КОЕ – колониеобразующая единица).

Оценку чувствительности возбудителей ВП к антибиотикам проводили дискодиффузионным методом в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США – NCCLS 2002 [12]. В связи с отсутствием дисков с амоксициллином/сульбактамом в РФ на момент выполнения исследования осуществляли оценку чувствительности выделенных штаммов к амоксициллину/клавуланату с использованием стандартных бумажных дисков, содержащих по 30 мкг препарата (АМС-30).

Оценка клинической и бактериологической эффективности терапии амоксициллином/сульбактамом предполагала комплексный анализ результатов клинических, микробиологических, лабораторных и рентгенологических исследований.

Анализ экономических показателей лечения осуществляли путем расчета коэффициента «затраты – эффективность» (CER – cost-effectiveness ratio) для исследуемых

режимов терапии. Этот метод экономического анализа позволяет оценить как стоимость, так и результаты (эффективность) проведенного лечения [13, 14]. Коэффициент «затраты – эффективность» рассчитывали по формуле: $CER = DC/Ef$, где CER – коэффициент «затраты – эффективность», показывающий затраты на излечение одного больного; DC – прямые затраты (direct costs), т.е. издержки госпиталя при лечении одного больного ВП, Ef (effectiveness) – эффективность лечения, т.е. процент излеченных больных [13].

Необходимо отметить, что нами учитывались только прямые затраты: расходы на содержание больного в лечебном учреждении, проводимые диагностические манипуляции, используемые антибиотики и пр. Прямые немедицинские, а также косвенные (непрямые) затраты при оказании медицинской помощи не рассматривались. Для оценки стоимостных показателей использовали данные компании «ЦВ Протек» и преискуртант амбулаторно-поликлинических услуг ОВКГ МВО.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам исследования, этиологию ВП удалось установить у 8 (29,6%) обследованных нами больных I группы (табл. 1).

Все выделенные штаммы *S. pneumoniae* сохраняли высокую чувствительность к амоксициллину/клавуланату и цефтриаксону. В одном случае был выявлен штамм *S. pneumoniae*, умеренно резистентный к пенициллину (МПК=0,12 мг/л) и устойчивый к эритромицину. Выделенные штаммы гемофильной палочки были чувствительны к ампициллину и тетрациклину, амоксицилли-

ну/клавуланату и цефтриаксону. Штаммов *K. pneumoniae*, не чувствительных к амоксициллину/клавуланату, не выявлено

Согласно данным медицинской документации, в группе сравнения было выделено два штамма пневмококка, по одному штамму *H. influenzae* и *S. aureus*, у 4 пациентов пневмония была вызвана *K. pneumoniae*. Указания о чувствительности выделенных возбудителей к амоксициллину/клавуланату отсутствовали.

Из 27 больных, получавших лечение амоксициллин/сульбактамом, полный курс был проведен 25. Длительность лечения составила в среднем 8 ($7,8 \pm 0,8$) дней. У 1 (3,7%) больного к исходу 2-х суток лечения сохранялись лихорадка, кашель, боли в груди, выраженная общая слабость, что было расценено как отсутствие эффекта от проводимой терапии, в связи с чем была произведена замена антибактериального препарата. У одного пациента препарат был отменен на 6-й день лечения в связи с развитием диареи на фоне его приема. Продолжительность рентгенологического разрешения пневмонии у пациентов I группы составила в среднем $14,7 \pm 5,3$ дня, а средняя длительность нахождения больного в стационаре – $18,4 \pm 7,8$ дня.

Таким образом, клиническая эффективность амоксициллина/сульбактама при лечении нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или при наличии сопутствующих заболеваний составила 92,6% (рис. 1).

В процессе лечения у 4 (14,8%) больных наблюдались следующие нежелательные явления: у одного пациента – выраженная диарея, для устранения которой потребовалось отменить препарат и назначить лоперамид, у 2 больных – умеренное и транзиторное повышение активности трансаминаз (АлАТ,

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования мокроты больных ВП (I группа)

Выделенный микроорганизм	Число больных	
	абс.	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	11,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	7,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	11,1
Итого ...	8	29,6
Возбудитель не выявлен	19	70,4

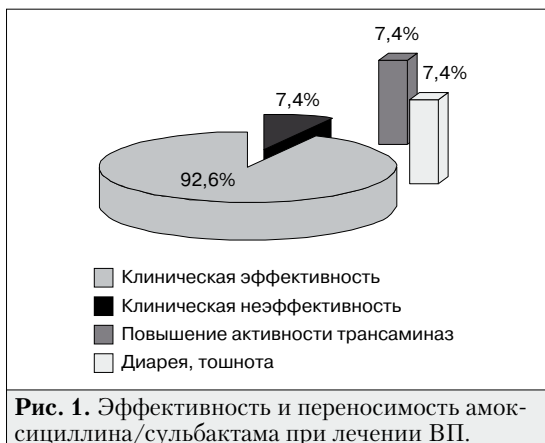


Рис. 1. Эффективность и переносимость амоксициллина/сульбактама при лечении ВП.

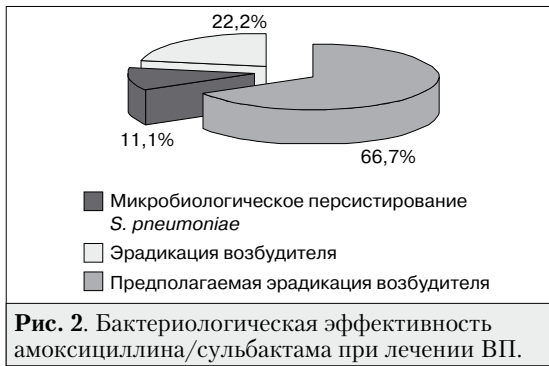


Рис. 2. Бактериологическая эффективность амоксициллина/сульбактама при лечении ВП.

АсАТ). Тошнота на фоне приема препарата зарегистрирована у одного пациента.

Согласно результатам микробиологической диагностики, эрадикация возбудителя пневмонии была достигнута у 6 больных. Учитывая тот факт, что у 18 пациентов, получавших амоксициллин/сульбактам (I группа), к моменту окончания терапии отсутствовал продуктивный кашель и отчетливо регрессировали другие проявления заболевания, был сделан вывод о предполагаемой эрадикации возбудителя ВП. Микробиологическое

персистирование *S. pneumoniae* наблюдалось в 3 случаях. Таким образом, *бактериологическая эффективность* терапии ВП амоксициллин/сульбактамом составила 88,9% (рис. 2).

Проведенный нами анализ существующей практики антибиотикотерапии нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующими заболеваниями в военном госпитале показал, что она характеризуется большим количеством применяемых антибиотиков (табл. 2).

Наиболее часто в качестве монотерапии назначали цефотаксим, цефтриаксон и цефазолин – по 6,5% случаев соответственно, однако безусловным лидером в качестве препарата выбора при лечении ВП был линкомицин, примененный у 19,4% больных. Различные комбинации антибиотиков использовали в 48,4% случаев, при этом в подавляющем большинстве (62,9%) в схемы антибиотикотерапии опять-таки включали линкомицин.

Антибиотики (при нетяжелой ВП !), как

Таблица 2. Антибактериальные препараты, применяемые для лечения нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующими заболеваниями (II группа)

Антибиотик		Число больных		Соответствие российским рекомендациям [5]
на первом этапе	повторный курс	абс.	%	
Азитромицин	–	1	3,2	Нет
Линкомицин	–	3	9,7	»
Цефазолин	–	2	6,5	»
Цефтриаксон	–	2	6,5	Да
Цефотаксим	–	2	6,5	»
Ципрофлоксацин	–	1	3,2	Нет
Линкомицин + гентамицин	–	2	6,5	»
Линкомицин + гентамицин	Цефотаксим	1	3,2	»
Линкомицин + цефотаксим	–	1	3,2	»
Пенициллин	Азитромицин + цефазолин	1	3,2	Да/Нет
Гентамицин + цефазолин	–	1	3,2	Нет
Азитромицин + цефотаксим	–	1	3,2	Да
Линкомицин	Гентамицин + цефотаксим	2	6,5	Нет
Линкомицин	Цефотаксим	1	3,2	»
Пенициллин	Линкомицин + цефтриаксон	1	3,2	Да/Нет
Цефтриаксон + линкомицин	–	1	3,2	»
Линкомицин + амикацин	–	4	12,9	Нет
Метрогил + офлоксацин	Цефтриаксон	1	3,2	»
Гентамицин	Цефотаксим	1	3,2	»
Линкомицин + цефазолин	–	2	6,5	»



правило, вводили внутримышечно – в 90,3% случаев, в 6,4% – внутривенно и лишь в 2,3% – внутрь (рис. 3).

Представленные нами данные свидетельствуют, что реальная практика антибиотикотерапии нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующей патологией в госпитале существенно отличается от соответствующих положений российских рекомендаций [5] и характеризуется большим количеством ошибок. Наиболее распространенной из них является назначение гентамицина, линкомицина и цефазолина, т.е. антибиотиков, неактивных в отношении пневмококка или с недоказанной эффективностью при ВП. Широко используют также нерациональную комбинированную антибиотикотерапию (в 48,4% случаев), в связи с необоснованным применением которой увеличивается риск развития патологических реакций, повышается резистентность возбудителей и существенно увеличиваются затраты на лечение. Также нецелесообразно широко практикуемое (в 90,4% случаев) парентеральное введение антибиотиков, в результате чего повышается риск развития постинъекционных осложнений, увеличиваются рабочая нагрузка на медицинский персонал и стоимость лечения.

Назначенная антибиотикотерапия (II группа) оказалась неэффективной у 7 пациентов, в связи с чем потребовалась замена препаратов. Продолжительность рентгенологического разрешения пневмонии составляла в среднем $16,1 \pm 5,9$ дня, а средняя длительность нахождения больного в стационаре – $21,3 \pm 9,1$ дня.

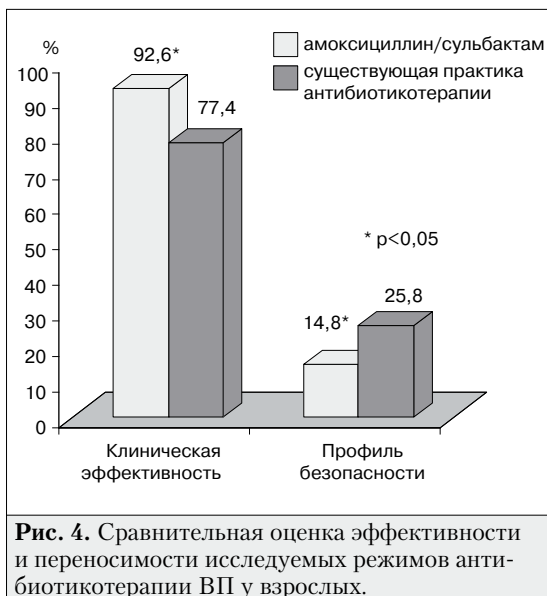
Таким образом, **клиническая эффективность** существующей практики антибактериальной терапии нетяжелой ВП у паци-

ентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующей патологией составила 77,4%.

На фоне подобной «массированной» комбинированной терапии у 8 (25,8%) больных наблюдались нежелательные явления: повышение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ) – у 4 (12,9%), эозинофилия (до 12 и 15%) – у 2, диарея – у одного, образование постинъекционной гематомы в ягодичной области – у одного пациента. При этом следует иметь в виду, что представленные данные получены из доступной медицинской документации (ежедневные дневники в историях болезни, листы назначений, консультации специалистов) и, возможно, не отражают истинную частоту нежелательных явлений, имевших место в процессе антибиотикотерапии.

Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности исследуемых режимов антибиотикотерапии продемонстрировала очевидные преимущества монотерапии амоксициллином/сульбактамом в лекарственной форме для приема внутрь по сравнению существующей практикой лечения нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующими заболеваниями (рис. 4).

Согласно результатам современных фармакоэкономических исследований, стоимость лечения больного ВП в стационаре составляет более 70–80% от прямых затрат [15]. В связи с этим именно в уменьшении продолжительности стационарного лечения за счет оптимизации и повышения



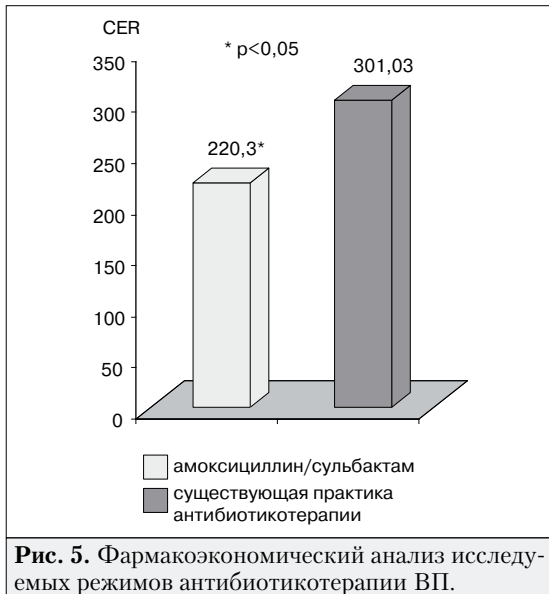


Рис. 5. Фармакоэкономический анализ исследуемых режимов антибиотикотерапии ВП.

эффективности антибиотикотерапии состоит потенциальная возможность уменьшения затрат на ведение больных ВП. Уменьшение длительности пребывания больного в госпитале лишь на 1 койко-день позволит снизить

прямые затраты в среднем на 3–5%, что в денежном эквиваленте составит не менее 1200–1500 рублей (с поправкой на актуальную стоимость 1 койко-дня = 1000 рублей).

Проведенный нами фармакоэкономический анализ продемонстрировал несомненное преимущество терапии амоксициллин/сульбактамом перед существующей практикой лечения нетяжелой ВП у пациентов старшей возрастной группы. Экономический показатель (коэффициент «затраты – эффективность», CER) в I группе равен 220,3 во II – 301,03 (рис. 5). Иными словами, антибиотикотерапия амоксициллином/сульбактамом оказалась экономически более рентабельной.

Таким образом, благодаря высокой эффективности, безопасности и фармакоэкономической привлекательности амоксициллин/сульбактам следует рассматривать в качестве препарата первого ряда при лечении нетяжелой ВП у пациентов старше 60 лет и/или больных с сопутствующими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. US Census Bureau. 65 yrs+ in the United States by Frank V. Hobbes with Bonnie L. Dammon. Current Population Reports: Special Studies. April 2001, 23-190.
2. <http://www.demoscope.ru>.
3. Дворецкий Л.И., Лазебник Л.Б., Яковлев С.В. Диагностика и лечение бактериальных инфекций у пожилых. М.: Универсум Паблишинг, 1997; 54.
4. Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности этиологии, клинического течения и антибактериальной терапии. РМЖ. Гериатрия 1999; 7(16):9.
5. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. КМАХ 2006; 8(1):54-86.
6. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31:347-82.
7. Murphy S.L. Deaths: final data for 1998. Natl Vital Stat Rep 2000; 48:1-106. 317
8. Beam T.R., Jr., Gilbert D.N., Kunin C.M., editors. European guidelines for clinical evaluation of anti-infective drug products, 1993. Пер. с англ. Смоленск: Амипресс; 1996; 320.

9. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56 Suppl. 4:1-64.
10. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243-50.
11. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc 1975; 50:339-44.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement. NCCLS Document M100-S12.2002, 136.
13. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В. Б. и соавт. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000; 80.
14. Омеляновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н. Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение. Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия 1999; 1(3):80-5.
15. Niederman M. Cost-effective antibiotic management of community acquired pneumonia. Eur Respir Mon 2004; 28: 198-210.