

УДК 615.065:615.33:615.036.8
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-105-120>



Оригинальная статья | Original article



Ретроспективный анализ безопасности применения антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста

Г.И. Городецкая^{1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}, С.Ю. Сереброва^{1,2}, Е.Ю. Демченкова^{1,2,✉}, М.В. Журавлева^{1,2}, О.А. Демидова¹, Т.В. Александрова¹, И.А. Мазеркина¹, Е.А. Сокова¹, О.В. Муслимова¹

¹ 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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Демченкова Елена Юрьевна demchenkova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Цефалоспорины являются препаратами выбора при проведении эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с внебольничной пневмонией. У пациентов старческого возраста, особенно при наличии коморбидных заболеваний, риск развития нежелательных реакций (НР) при применении антибиотиков возрастает.

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

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование информации 305 медицинских карт пациентов в возрасте старше 75 лет, госпитализированных в три многопрофильных стационара Москвы в период 2017–2019 гг., которым в качестве стартовой терапии внебольничной пневмонии была назначена моно- и/или комплексная АБТ, включающая антибиотик цефалоспоринового ряда. Стартовую АБТ считали эффективной при нормализации температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармакотерапии. Критерием безопасности лечения было отсутствие НР в период пребывания пациента в стационаре.

Результаты: наиболее часто назначаемыми схемами АБТ явились монотерапия цефтриаксоном и комбинированная терапия цефтриаксоном и азитромицином, эффективность их применения составила 69,07 и 78,10% соответственно. При тяжелом течении внебольничной пневмонии пациентам достоверно чаще потребовалась смена стартовой АБТ. Причины смены стартовой эмпирической АБТ: неэффективность, развитие НР, осложнение в виде абсцесса, возможность назначения этиотропной АБТ на основании полученных результатов микробиологического исследования мокроты, присоединение нозокомиальной инфекции, обострение хронических инфекций. Все пациенты имели сопутствующие заболевания, наиболее частые – артериальная гипертензия (83,9%), ишемическая болезнь сердца (45,6%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (44,9%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) (40,9%), фибрилляция предсердий (26,9%), сахарный диабет (21,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (19,0%). Неэффективность стартовой АБТ достоверно чаще отмечалась у пациентов с диагнозами ХСН и ЦВБ. Установлено, что самым распространенным возбудителем внебольничной пневмонии в данной выборке был *Streptococcus pneumoniae*

© Г.И. Городецкая, А.Б. Прокофьев, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова, М.В. Журавлева, О.А. Демидова, Т.В. Александрова, И.А. Мазеркина, Е.А. Сокова, О.В. Муслимова, 2023

(31,9% случаев). НР, ассоциированные с применением антибиотиков в рамках стартовой АБТ, выявлены у 16% пациентов, наиболее частые из них: диарея, анемия, лейкопения, гепатопатия. Применение цефтриаксона в составе терапии сопровождалось развитием НР в 11% случаев.

Выводы: результаты исследования свидетельствуют о целесообразности назначения моно- и/или комбинированной АБТ с включением цефалоспоринового антибиотика в качестве стартовой эмпирической терапии внебольничной пневмонии у лиц старческого возраста в связи с ее эффективностью и относительной безопасностью. Повысить безопасность АБТ у пациентов данной возрастной группы можно путем более широкого использования существующих и выявления новых маркеров развития НР.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; антибактериальные препараты; эмпирическая антибиотикотерапия; цефалоспорины; цефтриаксон; нежелательные реакции; старческий возраст; коморбидность; ретроспективное исследование

Для цитирования: Городецкая Г.И., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Демченкова Е.Ю., Журавлева М.В., Демидова О.А., Александрова Т.В., Мазеркина И.А., Сокова Е.А., Муслимова О.В. Ретроспективный анализ безопасности применения антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):105–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-105-120>

Retrospective Analysis of the Safety of Antibacterial Medicinal Products for Elderly Patients with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections

G.I. Gorodetskaya^{1,2}, A.B. Prokofiev^{1,2}, S.Yu. Serebrova^{1,2}, E.Yu. Demchenkova^{1,2,✉}, M.V. Zhuravleva^{1,2}, O.A. Demidova¹, T.V. Alexandrova¹, I.A. Mazerkina¹, E.A. Sokova¹, O.V. Muslimova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena Yu. Demchenkova** demchenkova@expmed.ru

ABSTRACT

Cephalosporins are the empirical antibiotic therapy (ABT) of choice for patients with community-acquired pneumonia (CAP). When treated with antibiotics, elderly patients, especially those with comorbidities, are at higher risk of developing adverse drug reactions (ADRs).

The aim of the study was to analyse data on the safety and efficacy of initial empirical ABT with cephalosporins in elderly patients over 75 years old with CAP admitted to multidisciplinary hospitals in Moscow.

Materials and methods. The retrospective study included 305 medical records of patients with CAP admitted to three multidisciplinary hospitals in Moscow in 2017–2019 and prescribed initial mono- and/or combination ABT including a cephalosporin. Initial ABT was considered effective if the body temperature normalised within 48–72 h from the start of treatment. It was considered safe if there were no ADRs during hospital stay.

Results. Mostly, patients were prescribed ceftriaxone monotherapy or ceftriaxone and azithromycin combination therapy. These ABT regimens were effective in 69.07% and 78.10% of the cases, respectively. Patients with severe CAP needed their initial ABT adjusted significantly more often than those with non-severe CAP. The initial ABT was changed for a number of reasons, including ineffectiveness, ADRs, abscesses formed as a complication of CAP, sputum culture results enabling causal ABT, secondary hospital-acquired infections, and exacerbated chronic infections. All patients had comorbidities, and the most prevalent were arterial hypertension (83.9%), coronary heart disease (45.6%), chronic heart failure (44.9%), cerebrovascular disease (40.9%), atrial fibrillation (26.9%), diabetes mellitus (21.3%), and chronic obstructive pulmonary disease (19.0%). Initial ABT was significantly more often considered ineffective in patients with chronic heart failure and cerebrovascular disease. The most common

causative agent of CAP in the study population was *Streptococcus pneumoniae* (31.9%). In 16% of patients, the authors identified ADRs associated with the antibiotics used as initial therapy. The most common were diarrhoea, anaemia, leucopenia, and hepatopathy. Ceftriaxone was associated with ADRs in 11% of patients.

Conclusions. The study results suggest that initial mono- and/or combination ABT including a cephalosporin is effective and relatively safe; therefore, this treatment option is expedient for elderly patients with CAP. For this population, the safety of ABT may be improved through the wider use of existing markers of ADRs and the identification of new ones.

Key words: community-acquired pneumonia; antibacterial medicinal products; empirical antibiotic therapy; cephalosporins; ceftriaxone; adverse drug reactions; elderly patients; senile patients; comorbidity; retrospective study

For citation: Gorodetskaya G.I., Prokofiev A.B., Serebrova S.Yu., Demchenkova E.Yu., Zhuravleva M.V., Demidova O.A., Alexandrova T.V., Mazerkina I.A., Sokova E.A., Muslimova O.V. Retrospective analysis of the safety of antibacterial medicinal products for elderly patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):105–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-105-120>

Введение

Бактериальные пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных заболеваний с очаговым поражением респираторных отделов легких и обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. В случае развития заболевания вне стационара или в первые 48 ч с момента госпитализации диагностируется внебольничная пневмония (ВП)¹. Заболеваемость ВП в Российской Федерации в 2019 г. составила 410 случаев на 100 тыс. населения². Стартовый выбор АБП препарата для терапии ВП у лиц старческого возраста зависит от тяжести и факторов риска фармакотерапии³. При нетяжелой внебольничной пневмонии препаратами выбора являются бета-лактамы антибиотиков. При тяжелой внебольничной пневмонии (осложненной выраженной острой дыхательной недостаточностью и/или сепсисом) терапия также включает цефалоспорины (группа бета-лактамов), часто в комбинации с макролидами [1].

В Российской Федерации некоторые цефалоспорины входят в Перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения⁴ на 2022 г. Фундаментальные дорегистрационные клинические исследования (КИ) были проведены для монопрепаратов этой группы до периода значимого роста антибиотикорезистентности, которая повлияла на частоту использования и дозы антибактериальных препаратов (АБП). Позднее для преодоления антибиотикорезистентности при применении цефалоспоринов были разработаны комбинированные препараты. Несколько комбинированных препаратов, выполняющих роль препаратов резерва, были зарегистрированы в России в 2017–2018 гг.⁵ Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно публикует результаты, полученные сетью CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance), включая данные по устойчивости к антибиотикам и информацию о прогрессе, достигнутом странами в отношении национальной координации мероприятий по борьбе с антибиотикорезистентностью⁶.

¹ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf

² Александрова ГА, Голубев НА, Тюрина ЕМ, Оськов ЮИ, Шелепова ЕА, Поликарпов АВ и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 г. с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Ч. III. М.; 2020.

³ Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.; 2016.

⁴ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

⁵ Цефтазидим+[Авибактам] (Завицефта®, 2017 г.), Цефтолозан+[Тазобактам] (Зербакса®, 2018 г.), Цефепим+[Сульбактам] (Максиктам®-АФ, 2018 г.), Цефотаксим+[Сульбактам] (Кларуктам®, 2017 г.). <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁶ Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе. CAESAR. Практическое пособие. Версия 3.0. ВОЗ; 2019. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0013/430132/WHO-CAESAR-manual-2019-RUS.pdf

WHO and ECDC report: antimicrobial resistance remains a health threat in Europe. WHO; 2022. <https://www.who.int/europe/news/item/26-01-2022-who-ecdc-report-antimicrobial-resistance-remains-threat-to-health-in-european-region>

Использование пенициллинов и цефалоспоринов, которые являются наиболее часто применяемыми группами АБП⁷ и назначаются, в том числе, в отделениях неотложной терапии⁸, может быть связано с развитием ряда нежелательных реакций (НР), таких как аллергические реакции, токсические эффекты на органы-мишени, последующее инфицирование устойчивыми к антибиотикам организмами, а также возникновение инфекций, вызванных *Clostridium difficile* [2, 3]. Лекарственно-индуцированное (в англоязычной литературе – drug-induced) заболевание повышает смертность и/или заболеваемость и/или является причиной возникновения различных клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации [4].

У пациентов старческого возраста одновременное применение двух или более лекарственных препаратов может серьезно повлиять на профиль эффективности и безопасности⁹. До 31% пациентов старческого возраста при оказании первичной или вторичной медицинской помощи получают комбинации препаратов, для которых установлена возможность межлекарственного взаимодействия [5]. Повышенный риск возникновения НР у больных старческого возраста может повлиять на результаты КИ, что приводит к невключению гериатрических пациентов в КИ препаратов в домаркетинговый период [6].

Информация о выявленных НР приведена в инструкциях по медицинскому применению препаратов в соответствии с системно-органным классом в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)¹⁰. Спектр НР на фоне антибактериальной терапии (АБТ) отражен в международной базе спонтанных сообщений VigiBase¹¹. Степень достоверности причинно-следственной связи может считаться «определенной» только в случае обнаружения НР в стационаре с его подробным описанием в медицинской карте, вынесением НР в диагноз с назначением корректирующего лечения и при подаче спонтанного сообщения в органы фармаконадзора.

Проведение ретроспективного исследования позволяет достоверно выявить клинические

проявления НР, определить границы лабораторных показателей, соответствующие развитию НР.

Цель работы – анализ данных об эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии с использованием препаратов группы цефалоспоринов при внебольничной пневмонии у лиц старческого возраста в условиях многопрофильных стационаров Москвы.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- изучить эффективность стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц старческого возраста;
- изучить безопасность стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц старческого возраста;
- изучить микробиологический профиль возбудителей ВП у лиц старческого возраста в многопрофильных стационарах города Москвы;
- проанализировать факторы, влияющие на эффективность и безопасность терапии ВП у лиц старческого возраста.

Материалы и методы

В ретроспективном описательном исследовании проводился анализ первичной медицинской документации: медицинские карты стационарного больного и листы назначения лекарственных средств (архивный материал) пациентов старческого возраста, госпитализированных в терапевтические стационары ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» в 2017–2019 гг. В исследование были включены материалы 305 медицинских карт пациентов старческого возраста, которым в качестве стартовой терапии ВП назначалась моно- и/или комплексная терапия, включавшая антибиотик цефалоспоринового ряда. Критериями включения в исследование были: заключительный диагноз при выписке из стационара «внебольничная пневмония»; старческий возраст (от 75 до 90 лет) и 17 пациентов в возрасте >90 лет,

⁷ https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/who_amr_amc_report_20181109.pdf

⁸ National Ambulatory Medical Care Survey: 2016 National Summary Tables. https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2016_namcs_web_tables.pdf

⁹ Сычев ДА, ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. СПб: ЦОП «Профессия»; 2016.

¹⁰ <https://www.meddra.org/about-meddra/organisation>

¹¹ <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>

относящихся по классификации ВОЗ к категории долгожителей; наличие в схемах АБТ препарата класса цефалоспоринов.

На основании данных первичной медицинской документации заполняли специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента. Учитывали демографические данные (пол, возраст); данные анамнеза жизни, заболевания, аллергологический анамнез; коморбидность; предшествующую АБТ; данные объективного осмотра; данные лабораторных методов обследования пациента (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, клинический анализ мокроты до/после лечения) и результаты инструментальных методов исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электрокардиограмма, эхокардиограмма, ультразвуковое исследование (органов брюшной полости) в динамике лечения; данные микробиологического исследования, антибиотикограмму; диагнозы при поступлении и выписке (основной, сопутствующие диагнозы, осложнения). Подробно анализировали схемы АБТ терапии. Наличие сопутствующих заболеваний определяли с помощью индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI)¹².

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических симптомов, физического осмотра, показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Первичным критерием оценки эффективности стартовой АБТ была нормализация температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармакотерапии.

Критериями безопасности лечения считали отсутствие НР во время исследования при оценке причинно-следственной связи с исследуемым препаратом. Оценка безопасности включала поиск НР, вынесенных лечащими врачами в диагноз, что максимально приближало степень достоверности причинно-следственной связи к «определенной». Также были выявлены и проанализированы НР, описанные в медицинской карте пациента, повлекшие изменения в назначении лекарственных препаратов, но не вынесенные в диагноз. Исходный уровень клиренса креатинина (КК) определяли как наименьшее значение КК до начала АБТ при поступлении в стационар. У пациентов старческого возраста с исходно высокими показателями КК и ХБП

в анамнезе, а также на фоне интоксикационного синдрома и приема совместно с АБП нефротоксических препаратов (фуросемид, нестероидные противовоспалительные препараты) и при отсутствии данных исходного уровня КК лекарственное поражение почек определяли, когда КК при выписке превышал на 25% и более его известную минимальную концентрацию. Нижняя граница нормы для лейкоцитов по лабораторным наборам в базах исследования была равна $4,0 \times 10^9/\text{л}$, мы сочли возможным использовать это значение в качестве пограничного уровня. Лекарственное поражение печени определяли как повышение активности трансаминаз (норма до 40 Ед/л): аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) >2 раза или выше исходного уровня у пациента, уровень общего билирубина >3 мг/дл или 51 мкмоль/л.

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)¹³, 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, значения $> 0,7$ признаком высокой силы связи.

Результаты и обсуждение

Из 305 пациентов старческого возраста с верифицированным диагнозом ВП 137 (44,92%) составляли мужчины и 168 (55,08%) – женщины в возрасте от 75 до 98 лет (средний возраст $81,34 \pm 4,93$ года). Тяжелое течение ВП было у 108 (35,41%) пациентов, нетяжелое – у 197 (64,59%). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $13,15 \pm 4,28$ сут (табл. 1).

Для оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ ВП мы разделили пациентов старческого возраста на группы. Группа А (81 пациент) – со сменой стартовой эмпирической АБТ; группа В (224 пациента) – без смены стартовой эмпирической АБТ (стартовая АБТ была эффективна). Причинами смены стартовой эмпирической АБТ были: неэффективность, которая определялась по наличию

¹² Charlson Comorbidity Index (CCI). <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

¹³ <https://medstatistic.ru/methods/methods9.html>

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов старческого возраста с внебольничной пневмонией ($n=305$)

Table 1. Clinical profile of elderly patients with community-acquired pneumonia ($n=305$)

Показатель <i>Parameter</i>		Распределение пациентов <i>Distribution of patients</i>	
Пол, чел. (%) <i>Sex, pers. (%)</i>		Мужской / <i>Men</i> 137 (44,92)	Женский / <i>Women</i> 168 (55,08)
Возраст, лет <i>Age, years</i>		81,34 ± 4,93	
Распределение пациентов по степени тяжести внебольничной пневмонии, чел. (%) <i>Patient distribution by severity of community-acquired pneumonia, pers. (%)</i>	Тяжелая <i>Severe</i>	108 (35,41)	
		Мужчины / <i>Men</i> 53 (49,07)	Женщины / <i>Women</i> 55 (50,93)
	Нетяжелая <i>Non-severe</i>	197 (64,59)	
		Мужчины / <i>Men</i> 84 (42,64)	Женщины / <i>Women</i> 113 (57,36)
Средняя продолжительность пребывания в стационаре, сут <i>Average duration of hospital stay, days</i>		13,15 ± 4,28	

Примечание. n – общее количество пациентов.

Note. n , total number of patients.

сохраняющейся лихорадки, симптомов интоксикации, кашля с отделением мокроты и др.; выявление НР; осложнения ВП в виде абсцесса; возможность назначения этиотропной АБТ на основании полученных результатов микробиологического исследования мокроты; присоединение нозокомиальной инфекции; обострение хронических инфекционных заболеваний (например, хронической инфекции мочевых

путей). Мы проанализировали данные пациентов в группах А и В с учетом факторов, которые могли повлиять на эффективность фармакотерапии ВП у лиц старческого возраста: пол, наличие вредных привычек, тяжесть течения ВП, наличие осложнений, количество, виды и тяжесть коморбидной патологии, микробиологический спектр возбудителей ВП.

В группе А количество мужчин было достоверно больше, чем в группе В ($p=0,02$). Таким образом, по данным нашего исследования у пациентов старческого возраста мужского пола риск неэффективности стартовой эмпирической АБТ был выше, чем у пациентов женского пола. Количество случаев предшествующей АБТ в течение >2 сут за последние 90 сут перед госпитализацией было недостоверно больше в группе со сменой стартовой эмпирической АБТ ($p=0,19$). В группе А достоверно чаще, чем в группе В, диагностировалась тяжелая ВП ($p=0,001$), то есть неэффективность стартовой эмпирической АБТ чаще наблюдалась у пациентов с тяжелым течением ВП (рис. 1).

Группы А и В не отличались по количеству осложнений у пациентов (дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, экссудативный плеврит, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), интоксикационный синдром). Полученные нами данные указывают на то, что эффективность стартовой эмпирической АБТ была достоверно ниже у пациентов с ВП, осложненной кровохарканьем ($p=0,04$).

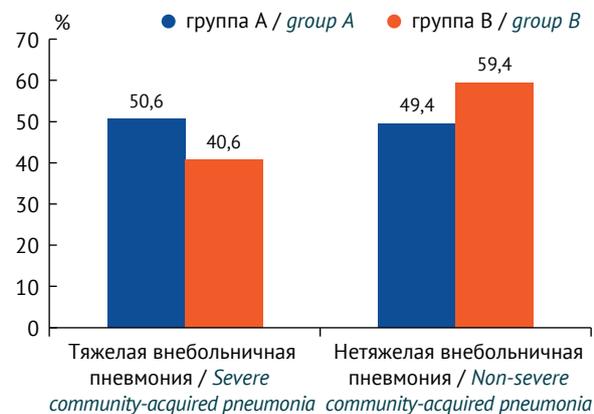


Рис. 1. Соотношение случаев тяжелой и нетяжелой внебольничной пневмонии в группах пациентов старческого возраста со сменой (группа А) и без смены (группа В) стартовой эмпирической антибиотикотерапии

Fig. 1. Percentages of severe and non-severe community-acquired pneumonia cases in elderly patients with a change in initial empirical ABT (group A) and without changes in it (group B)

Коморбидная патология была диагностирована у 100% пациентов старческого возраста с ВП в обеих группах. При анализе влияния значения индекса коморбидности Чарлсон (CCI) на эффективность стартовой эмпирической АБТ у больных с ВП старческого возраста выявлено, что количество пациентов с CCI в диапазоне от 3 до 9 баллов в группах А и В достоверно не различалось (рис. 2).

Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (83,9%), ишемическая болезнь сердца (45,6%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (44,9%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) (40,9%), фибрилляция предсердий (26,9%), сахарный диабет (21,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (19,0%). Количество пациентов с диагнозами ХСН и ЦВБ было достоверно больше в группе с неэффективностью стартовой АБТ по сравнению с группой без смены АБТ ($p=0,05$ и $p=0,04$ соответственно).

Стартовая монотерапия цефтриаксоном проводилась у 32,1% пациентов, комбинированная терапия цефтриаксон + азитромицин – у 31,8% пациентов. Схемы стартовой АБТ представлены в таблице 2. Монотерапия была эффективна в 69,07% случаев, комбинированная – в 78,1% случаев ее назначения. Стартовая эмпирическая АБТ в целом была неэффективна в 26,5%, то есть почти в трети случаев.

В результате проведенного анализа микробиологического спектра возбудителей ВП этиологически значимые возбудители ВП выявлены у 41 пациента, что составило 27,5% от общего числа посевов, что несколько меньше количества выявляемых этиопатогенов по данным литературы. Подобный результат мы объяснили

тем, что из существующих анализов для установления возбудителей ВП в стационарах, на базе которых проводилось исследование, применялся только посев мокроты. Микробиологический спектр у пациентов старческого возраста включал *Streptococcus pneumoniae* – 15 (31,9%), *Pseudomonas aeruginosa* – 8 (17,02%), *Klebsiella pneumoniae* (БЛРС+) – 8 (17,02%), *K. pneumoniae* – 4 (8,5%), *Staphylococcus aureus* – 2 (4,2%), *Pseudomonas* spp. – 2 (4,2%), *Acinetobacter* spp. – 2 (4,2%), *Proteus mirabilis* (БЛРС+) – 2 (4,2%), *Escherichia coli* (БЛРС+) – 2 (4,2%), *E. coli* – 1 (2,12%), *Acinetobacter pittii* – 1 (2,12%). В медицинских картах пациентов отсутствовала информация о результатах проведения ПЦР-диагностики вирусной пневмонии, легионеллезной антигенурии и острофазовых серологических тестов для обнаружения микоплазм, хламидий и легионелл. Было выявлено преобладание грамотрицательных микроорганизмов (энтеробактерий, синегнойной палочки) – 23%, а также ассоциаций микроорганизмов – 17% всех выявленных этиопатогенов. Эти результаты согласуются с результатами исследований по изучению этиопатогенов ВП в данной возрастной категории, проведенных в других странах [7, 8]. В выполненном нами исследовании было выявлено большое количество полирезистентной микрофлоры (46,6% всех высевшихся микроорганизмов), что характерно для пациентов с ВП старческого возраста, имеющих хотя бы одну коморбидную патологию [9, 10].

При изучении безопасности АБТ у 48 из 305 (16%) пациентов старческого возраста с ВП выявлены 48 антибиотик-ассоциированных НР: диарея – 20 случаев (41,67%), гепатопатия – 10 (20,83%), лейкопения – 7 (14,58%),

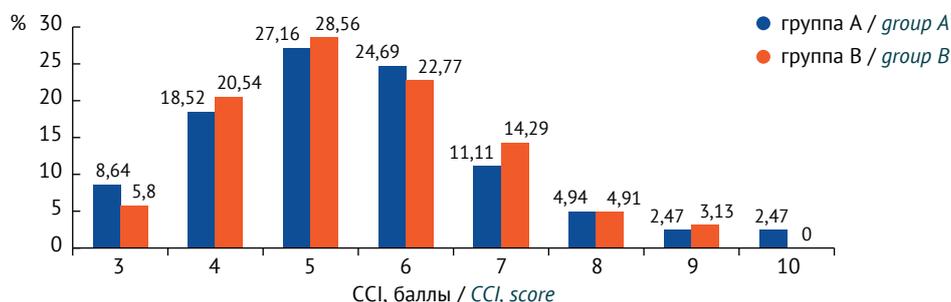


Рис. 2. Соотношение значений индекса коморбидности Чарлсон (CCI) в группах пациентов старческого возраста с внебольничной пневмонией со сменой (группа А) и без смены (группа В) стартовой эмпирической антибиотикотерапии

Fig. 2. Percentages of Charlson Comorbidity Index (CCI) scores in elderly patients with community-acquired pneumonia with a change in initial empirical ABT (group A) and without changes in it (group B)

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

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

Схема антибиотикотерапии <i>Antibiotic regimen</i>	Группа А*, чел. (%) <i>Group A*, pers. (%)</i> n=81	Группа В**, чел. (%) <i>Group B**, pers. (%)</i> n=224
Цефтриаксон <i>Ceftriaxone</i>	30 (37,0)	67 (29,9)
Цефтриаксон и азитромицин <i>Ceftriaxone and azithromycin</i>	21 (25,9)	75 (33,5)
Цефтриаксон и метронидазол <i>Ceftriaxone and metronidazole</i>	1 (1,2)	1 (0,4)
Цефтриаксон и кларитромицин <i>Ceftriaxone and clarithromycin</i>	1 (1,2)	2 (0,9)
Цефтриаксон и амикацин <i>Ceftriaxone and amikacin</i>	0 (0,0)	2 (0,9)
Цефтриаксон и эритромицин <i>Ceftriaxone and erythromycin</i>	1 (1,2)	5 (2,2)
Цефотаксим <i>Cefotaxime</i>	1 (1,2)	4 (1,8)
Цефотаксим и азитромицин <i>Cefotaxime and azithromycin</i>	0 (0,0)	4 (1,8)
Цефотаксим и эритромицин <i>Cefotaxime and erythromycin</i>	1 (1,2)	12 (5,4)
Цефотаксим и кларитромицин <i>Cefotaxime and clarithromycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефотаксим и левофлоксацин <i>Cefotaxime and levofloxacin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	2 (2,5)	0 (0,0)
Цефепим <i>Cefepime</i>	9 (4,01)	15 (6,7)
Цефепим и кларитромицин <i>Cefepime and clarithromycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефепим и азитромицин <i>Cefepime and azithromycin</i>	3 (3,7)	4 (1,8)
Цефоперазон <i>Cefoperazone</i>	3 (3,7)	11 (4,9)
Цефоперазон и ванкомицин <i>Cefoperazone and vancomycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон и амикацин <i>Cefoperazone and amikacin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон и рифампицин <i>Cefoperazone and rifampicin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон+сульбактам <i>Cefoperazone+sulbactam</i>	5 (6,2)	10 (4,5)
Цефоперазон+сульбактам и цефепим <i>Cefoperazone+sulbactam and cefepime</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон+сульбактам и ванкомицин <i>Cefoperazone+sulbactam and vancomycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)

Примечание. n – количество пациентов в группе.

* Группа А – пациенты со сменой стартовой эмпирической антибиотикотерапии.

** Группа В – пациенты без смены стартовой эмпирической антибиотикотерапии.

Note. n, number of patients in the group.

* Group A, patients with a change in initial empirical antibiotic therapy.

** Group B, patients without changes in initial empirical antibiotic therapy.

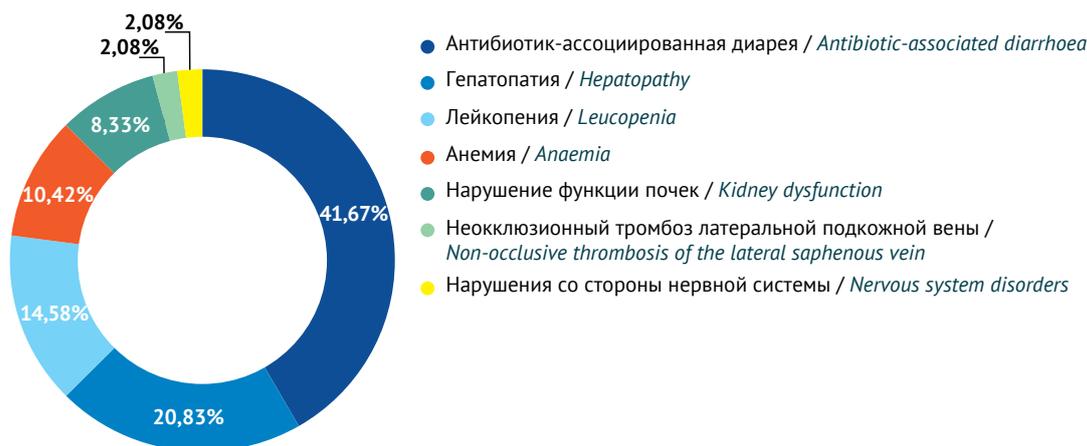


Рис. 3. Частота встречаемости нежелательных реакций у пациентов старческого возраста с внебольничной пневмонией

Fig. 3. Incidence of adverse drug reactions in elderly patients with community-acquired pneumonia

анемия – 5 (10,42%), нарушение функции почек – 4 (8,33%) и по 1 случаю (по 2,08%) неокклюзионного тромбоза латеральной подкожной вены и нарушения со стороны нервной системы (рис. 3).

Частота встречаемости НР у пациентов старческого возраста достоверно не зависела от тяжести пневмонии (рис. 4).

В группе со сменой АБТ НР были выявлены у 16 (20%) пациентов. Определение взаимосвязи применения цефалоспоринового антибиотика или комбинации антибактериальных препаратов с НР у пациентов в этой группе не представлялось возможным, так как в медицинских картах не были отражены результаты оценки маркеров НР при смене терапии. В группе В (без смены стартовой эмпирической АБТ) НР были зафиксированы у 32 (14%), и у 17 (53%) из них стартовая эмпирическая АБТ терапия включала цефтриаксон.

Вывод о развитии конкретной НР делали на основании наличия клинических проявлений, а также данных лабораторных и инструментальных исследований, информация о которых приведена в таблице 3.

Диагноз «диарея, не ассоциированная с *Clostridium difficile*» может быть поставлен при диарее, ассоциированной с *C. difficile*, не подтвержденной лабораторно. В проведенном исследовании данные о наличии антибиотик-ассоциированной диареи (без подтверждения связи с инфекцией *C. difficile*) были обнаружены в медицинских картах у 20 пациентов. Определить, является ли она

ассоциированной с *C. difficile*, не представлялось возможным, так как данные о верификации микроорганизмов были представлены не во всех случаях. Из 20 НР только в 8 случаях (40%) антибиотик-ассоциированная диарея была вынесена в диагноз.

Гепатопатия с достоверной динамикой активности АСТ ($p=0,006$) на фоне АБТ была выявлена у 10 пациентов. Анализ медицинской документации показал, что при отсутствии клинической симптоматики показатели билирубина, АЛТ и АСТ не всегда определяли в динамике, что затруднило диагностику гепатотоксичности АБТ.

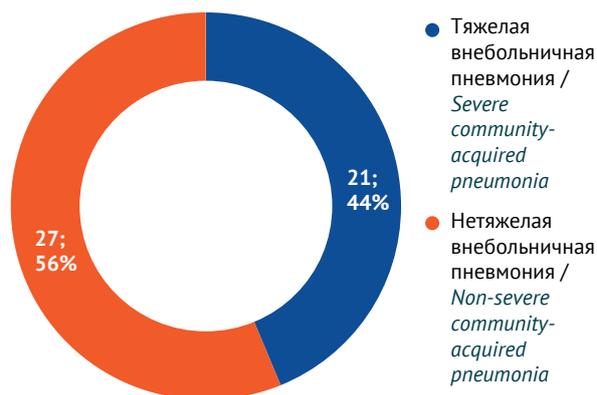


Рис. 4. Частота встречаемости нежелательных реакций (чел.; %) у пациентов старческого возраста в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии

Fig. 4. Incidence of adverse drug reactions in elderly patients (pers.; %) depending on the severity of community-acquired pneumonia

Таблица 3. Маркеры нежелательных реакций, ассоциированных с приемом β-лактамов антибиотиков (по P.D. Tamma и соавт. [3] с изменениями)

Table 3. Markers of adverse drug reactions associated with β-lactam antibiotics (adapted from P.D. Tamma et al. [3])

Маркер нежелательной реакции <i>Adverse drug reaction marker</i>	Описание <i>Description</i>
Неэффективность <i>Ineffectiveness</i>	Отсутствие снижения температуры тела, уменьшения интоксикации, улучшения общего состояния, уменьшения количества гноя в мокроте, положительной динамики аускультативных и рентгенологических данных. Оценивается через 24–72 ч. Лихорадка и лейкоцитоз могут сохраняться 2–4 сут, физикальные данные – более 7 сут, рентгенологические признаки инфильтрации – 2–4 нед. от начала антибиотикотерапии <i>There is no decrease in body temperature, no decrease in intoxication, no improvement in the general condition, no decrease in the amount of pus in the sputum, and no positive dynamics in auscultatory and radiological findings. The marker is assessed after 24–72 hours. Fever and leucocytosis may persist for 2–4 days; physical examination findings may persist for more than 7 days; and radiological signs of infiltration may persist for 2–4 weeks from the start of antibiotic therapy</i>
Диарея, не ассоциированная с <i>Clostridium difficile</i> <i>Non-Clostridium difficile-associated diarrhoea</i>	Жидкий стул >3 раз/сут, связанный с приемом антибиотиков и зарегистрированный в медицинской карте как «диарея», при отсутствии применения слабительных или ранее диагностированного энтерита. Пациентов с положительным результатом ПЦР-теста на <i>C. difficile</i> исключают из этой категории <i>There are >3 loose stools per day associated with antibiotics and documented as “diarrhoea” in the medical record, no laxatives or previously diagnosed enteritis. Patients with a positive PCR test for C. difficile are excluded from this category</i>
Колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium difficile colitis</i>	Клинические признаки и симптомы, соответствующие инфекции <i>C. difficile</i> , с положительным результатом ПЦР-теста на <i>C. difficile</i> и при отсутствии применения слабительных <i>There are clinical signs and symptoms consistent with C. difficile infection, a positive C. difficile PCR test, and no laxatives</i>
Анафилаксия, анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, крапивница, зуд, эозинофилия <i>Anaphylaxis, anaphylactoid reactions, angioedema, urticaria, pruritus, eosinophilia</i>	Острое начало респираторной недостаточности, гипотензии или дисфункции органов-мишеней в течение нескольких минут после начала приема антибиотиков в сочетании с эозинофилией при отсутствии альтернативного объяснения. Аллергические IgE-опосредованные реакции I типа (минуты-часы с момента приема антибиотика). Лабораторные исследования: кожные аллергологические пробы (скарификационный, прик-тест, внутрикожные пробы); определение специфических IgE в сыворотке крови (радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ), уровня триптазы сыворотки крови <i>Acute respiratory failure, hypotension, or end-organ dysfunction develops within minutes of starting antibiotics, accompanied by eosinophilia (without an alternative explanation). Type I (IgE-mediated) hypersensitivity reactions develop within minutes/hours of starting antibiotics. Laboratory tests: allergy skin tests (scarification, skin prick test, intradermal tests); serum allergen-specific IgE tests (radioallergosorbent test, enzyme immunoassay), and serum tryptase assay</i>
Диарея, тошнота, рвота <i>Diarrhoea, nausea, vomiting</i>	Связаны с приемом антибиотиков без альтернативного объяснения <i>The markers are associated with antibiotics and have no alternative explanation</i>
Нарушение функции печени <i>Impaired liver function</i>	Холестаз (уровень общего билирубина >3 мг/дл или >51 мкмоль/л) или повышение активности трансаминаз (аспарагиновая или аланиновая трансаминазы >3 раза выше исходного уровня) при отсутствии гепатобилиарного заболевания или недавних хирургических операций на желчевыводящих путях. Женский пол, исходная гипербилирубинемия и заболевания печени ассоциированы с развитием молниеносной печеночной недостаточности <i>Cholestasis (total bilirubin >3 mg/dL) or elevated transaminase levels (aspartate transaminase or alanine transaminase >3 times baseline) are registered in the absence of hepatobiliary disease or recent biliary surgery. Female sex, baseline hyperbilirubinemia, and liver disease are associated with the development of fulminant liver failure</i>
Острое повреждение почек, почечная недостаточность, токсическая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем при отсутствии факторов, провоцирующих острое повреждение почек, таких как сепсис, введение внутривенного контраста или других нефротоксичных агентов. Нефротоксичность цефалоспоринов может усилиться при одновременном применении с ванкомицином (нефротоксический эффект ванкомицина в ряде случаев может проявляться острой почечной недостаточностью вследствие тубулоинтерстициального нефрита в сроки от 1 сут до 6 нед. от начала лечения), аминогликозидами, амфотерицином В, при фоновом заболевании почек, а также при использовании таких петлевых диуретиков, как фуросемид и этакриновая кислота (вызывают дегидратацию тканей и увеличивают в них концентрацию антибиотика). Нефропатия может быть проявлением цитотоксической IgG аллергической реакции II типа, которая развивается через 5–15 сут после начала применения препарата; для диагностики используются прямая и непрямая пробы Кумбса

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

Маркер нежелательной реакции <i>Adverse drug reaction marker</i>	Описание <i>Description</i>
<i>Acute kidney injury, renal failure, toxic nephropathy, tubulointerstitial nephritis</i>	<p><i>Serum creatinine increases more than 1.5 times baseline in the absence of factors provoking acute kidney injury, such as sepsis, intravenous contrast, or other nephrotoxic agents. The nephrotoxicity of cephalosporins may increase with simultaneous use with vancomycin (in some cases, vancomycin nephrotoxicity may manifest as acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis within 1 day to 6 weeks from the start of treatment), aminoglycosides, amphotericin B, or loop diuretics, such as furosemide and ethacrynic acid (loop diuretics cause tissue dehydration and increase the tissue antibiotic concentration), as well as with underlying kidney disease.</i></p> <p><i>Nephropathy may be a manifestation of a type II (IgG-mediated) cytotoxic hypersensitivity reaction, which develops 5–15 days after the start of antibiotics; direct and indirect Coombs tests are used for diagnosis</i></p>
<p>Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения <i>Thrombocytopenia, anaemia, leucopenia, neutropenia</i></p>	<p>Анемия (уровень гемоглобина в крови <100 г/л), лейкопения (количество лейкоцитов <4500 клеток/мкл или <4,5×10⁹/л) или тромбоцитопения (количество тромбоцитов <150×10³/мкл или <150×10⁹/л) с уровнями ниже исходного у пациента при отсутствии кровотечения или сопутствующей миелосупрессивной терапии.</p> <p>Гемолитическая анемия, цитопении могут быть проявлением цитотоксической IgG аллергической реакции II типа и развиваться через 5–15 сут после начала применения препарата; для диагностики используются прямая и непрямая пробы Кумбса</p> <p><i>There are anaemia (blood haemoglobin <100 g/L), leucopenia (white blood cell count <4500 cells/μL or <4.5×10⁹/L), or thrombocytopenia (platelet count <150×10³/μL or <150×10⁹/L), with levels below baseline and in the absence of bleeding or concomitant myelosuppressive therapy.</i></p> <p><i>Haemolytic anaemia and cytopenias may be a manifestation of a type II (IgG-mediated) cytotoxic hypersensitivity reaction and develop 5–15 days after the start of antibiotics; direct and indirect Coombs tests are used for diagnosis</i></p>
<p>Судороги, эпилептический статус, токсическая энцефалопатия <i>Seizures, status epilepticus, toxic encephalopathy</i></p>	<p>Изменение психического статуса, периферическая невропатия или судороги при отсутствии неврологических состояний, инфекционных синдромов, токсических эффектов, связанных с воздействием нейротоксичных веществ в анамнезе.</p> <p>Косвенный указатель на возможное развитие нежелательной реакции – внеплановое проведение электроэнцефалограммы, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, консультация невролога</p> <p><i>Change in mental status, peripheral neuropathy, or seizures are observed in patients with no history of neurological conditions, infectious syndromes, or toxic effects associated with neurotoxic substances.</i></p> <p><i>An indirect indicator of the possible development of an adverse drug reaction is an unscheduled electroencephalogram, computed tomography, magnetic resonance imaging of the brain, or consultation with a neurologist</i></p>
<p>Психические расстройства <i>Mental disorder</i></p>	<p>Изменение психического статуса.</p> <p>Косвенный указатель на возможное развитие нежелательной реакции – консультация психиатра, применение психотропной терапии</p> <p><i>Mental status is altered.</i></p> <p><i>An indirect indicator of the possible development of an adverse drug reaction is a consultation with a psychiatrist or the use of psychotropic medicinal products</i></p>
<p>Зуд, сыпь, крапивница, синдром Стивенса–Джонсона, гиперемия <i>Pruritus, rash, urticaria, Stevens–Johnson syndrome, hyperaemia</i></p>	<p>Сыпь, в том числе крапивница, связанная с введением антибиотика, с разрешением при отмене антибиотика, чаще по типу IgE-опосредованных аллергических реакций I типа.</p> <p>Васкулит, аллергические Т-лимфоцит-опосредованные реакции IV типа, развиваются через 2–7 сут после воздействия. Для диагностики используются аппликационный кожный тест, тесты оценки пролиферации лимфоцитов.</p> <p>Гиперемия кожных покровов может быть проявлением дисульфирамоподобной реакции, связанной с совместным применением цефалоспоринов с алкоголем. Проявления включают тошноту, головную боль, рвоту, боль в груди, головокружение, потоотделение, жажду, нечеткость зрения, слабость, спутанность сознания, гипотонию, повышение печеночных трансаминаз, то есть относятся к разным системно-органным классам в терминах MedDRA</p> <p><i>Rash, including urticaria, develops with antibiotic administration and resolves on discontinuation; it mostly manifests as a type I (IgE-mediated) allergic reaction.</i></p> <p><i>Vasculitis and type IV (T-lymphocyte-mediated) hypersensitivity reactions develop 2–7 days after exposure. Patch tests and lymphocyte proliferation tests are used for diagnosis.</i></p> <p><i>Hyperaemia of the skin may be a manifestation of a disulfiram-like reaction associated with the combined use of cephalosporins with alcohol. Manifestations include nausea, headache, vomiting, chest pain, dizziness, sweating, thirst, blurred vision, weakness, confusion, hypotension, and elevated liver transaminases, that is, they belong to different MedDRA system organ classes</i></p>
<p>Удлинение интервала QT на электрокардиограмме <i>Electrocardiogram QT prolongation</i></p>	<p>QTc >440 мс у мужчин или >460 мс у женщин (отсутствие ранее существовавших аритмий на основании ≥2 электрокардиограмм)</p> <p><i>QTc is >440 ms in men or >460 ms in women (no pre-existing arrhythmias based on ≥2 electrocardiograms)</i></p>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

<p>Маркер нежелательной реакции <i>Adverse drug reaction marker</i></p>	<p>Описание <i>Description</i></p>
<p>Сепсис <i>Sepsis</i></p>	<p>Клинические и лабораторные критерии сепсиса. Маркеры бактериального воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок), динамика Шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, служит для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации) <i>Clinical and laboratory criteria for sepsis are met.</i> <i>Markers of bacterial inflammation (procalcitonin, C-reactive protein) or changes in the SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment score used to assess organ failure and the risk of mortality and sepsis in resuscitation and intensive care patients) are observed</i></p>
<p>Нарушения со стороны сосудов <i>Vascular disorders</i></p>	<p>Гипотензия, дисфункция органов-мишеней после приема антибиотиков. Помимо анафилактического шока, возможно развитие реакции Яриша–Герксгеймера, которая проявляется системным шокоподобным состоянием, возникающим в первые сутки после начала антибиотикотерапии (в частности, пенициллинами) спирохетозов и характеризуется лихорадкой, миалгиями, сосудистым коллапсом в сочетании с обострением симптомов основного заболевания. Реакция не является показанием к прекращению этиотропного лечения в отличие от аллергической реакции на антибиотики. Только при особой тяжести реакции обострения необходима временная отмена препарата <i>Hypotension or end-organ dysfunction is observed after the start of antibiotics.</i> <i>In addition to anaphylactic shock, the Jarisch–Herxheimer reaction may develop, which manifests as a systemic shock-like state that occurs on the first day of antibiotic treatment (in particular, with penicillins) for spirochetoses and is characterised by fever, myalgia, and vascular collapse, combined with exacerbation of the underlying disease symptoms. The reaction is not an indication for causal treatment discontinuation, in contrast to allergic reactions to antibiotics. Temporary discontinuation of antibiotics is necessary only if the exacerbation is particularly severe</i></p>
<p>Заражение микроорганизмом MDR <i>MDR organism infection</i></p>	<p>Определяется устойчивый к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>; устойчивые к ванкомицину энтерококки, устойчивые к карбапенемам <i>Enterobacteriaceae</i>, MDR <i>Acinetobacter</i>; MDR <i>Pseudomonas</i> или грамотрицательный микроорганизм с более чем 2-кратным увеличением минимальной ингибирующей концентрации антибиотика по сравнению с исходной инфекцией <i>The patient tests positive for methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus spp., carbapenem-resistant Enterobacter spp., MDR Acinetobacter spp., MDR Pseudomonas spp., or Gram-negative microorganisms, with more than 2-fold increase in the minimum inhibitory concentration of the antibiotic compared with the original organism</i></p>
<p>Общие нарушения и реакции в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i></p>	<p>Флебиты в месте введения, связанные с применением антибиотиков. Синдром Николау, характеризуется резкой болью в месте инъекции. Побледнение переходит в эритему, затем в ретикулярное ливедо («мраморный» вид кожи) синюшно-багрового цвета, развивается некроз кожи, подкожной жировой клетчатки и мышц. Отграничение некроза наступает через 1–2 нед. В конечной стадии некротизированная ткань отторгается или иссекается хирургически с образованием атрофического рубца. Синдром не является специфическим для пенициллинов, не относится к аллергическим реакциям <i>Phlebitis associated with the use of antibiotics develops at the injection site.</i> <i>Nicolau's syndrome is characterised by acute pain at the injection site. Paleness turns into erythema; then erythema turns into livedo reticularis (bluish-purple marbled-looking skin); then skin, subcutaneous fat, and muscle necrosis develops. The spread of the necrosis stops after 1–2 weeks.</i> <i>In the final stage, the necrotic tissue is sloughed off or surgically excised to form an atrophic scar.</i> <i>The syndrome is not specific to penicillins; it is not an allergic reaction</i></p>
<p>Пневмония <i>Pneumonia</i></p>	<p>Одышка, дыхательная недостаточность, кровохарканье <i>Dyspnoea, respiratory failure, or haemoptysis are observed</i></p>
<p>DRESS/DIHS-синдром <i>DRESS/DIHS syndrome</i></p>	<p>Проявляется высыпаниями, увеличением лимфоузлов, лихорадкой, гепатитом, лейкоцитозом с эозинофилией, а также вовлечением других органов и систем, то есть признаки относятся к разным системно-органным классам в терминах MedDRA <i>It is manifested as rashes, enlarged lymph nodes, fever, hepatitis, leucocytosis with eosinophilia, as well as involvement of other organs and systems; that is, the manifestations belong to different MedDRA system organ classes</i></p>
<p>Смерть <i>Death</i></p>	<p>Летальный исход, связанный с применением антибиотиков <i>Fatal outcome is associated with the use of antibiotics</i></p>

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; Ig – иммуноглобулин; MedDRA – Медицинский словарь для регуляторной деятельности; MDR – штаммы со множественной лекарственной устойчивостью; DRESS-синдром – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; DIHS-синдром – синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности.

Note. PCR, polymerase chain reaction; Ig, immunoglobulin; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MDR, multi-drug resistant strains; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome.

Развитие лейкопении с достоверной динамикой изменений показателей лейкоцитов ($p=0,016$) было выявлено у 7 пациентов (рис. 5). Лейкопения (количество лейкоцитов <4500 клеток/мкл или $4,5 \times 10^9/\text{л}$) с уровнем ниже исходного по данным P.D. Тамма и соавт. [3] в нашем исследовании соответствовала нижнему пороговому показателю лабораторного набора (количество лейкоцитов <4000 клеток/мкл или $4,0 \times 10^9/\text{л}$), который использовали в стационарах.

Анемия была выявлена у 5 пациентов (10% от всех НР). Сложности проведения нашего исследования были связаны с тем, что уровень гемоглобина снижается с возрастом, однако критерии анемии, предложенные ВОЗ в 1968 г. для лиц моложе 65 лет (концентрация гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин) продолжают использоваться у пожилых пациентов [11]. P.D. Тамма и соавт. [3] в качестве маркера лекарственно-индуцированной анемии у пациентов старческого возраста использовали уровень гемоглобина <100 г/л, что было учтено в нашей работе.

В проведенном исследовании нарушение функции почек, соответствующее диагнозу «лекарственно-индуцированная нефротоксичность», было выявлено только у 4 пациентов, хотя по данным литературы у взрослых составляет 20–40% от общего числа случаев нефропатии при стационарном лечении [12–14]. Острое поражение почек проявляется в первые 7 сут после токсического воздействия, на что указывает рост уровня креатинина в 1,5 раза выше исходного в течение 48 ч, отсутствие повторного анализа креатинина в эти сроки не позволяло провести объективную оценку и своевременно начать лечение острой болезни почек, которая продолжается в период от 7 до 90 сут, при этом НР проявляется после выписки из стационара, и далее может развиваться хроническая болезнь почек¹⁴.

Для обнаружения НР в виде удлинения интервала QT на электрокардиограмме (QTc >440 мс у мужчин или >460 мс у женщин при отсутствии ранее диагностированных аритмий) необходимо сделать не менее двух исследований (при поступлении пациента в стационар и в процессе лечения). Проанализировать данный маркер нам не удалось из-за недостатка наблюдений в динамике.

В группе пациентов, у которых стартовая эмпирическая АБТ не менялась ($n=224$), цефтриаксон как в монотерапии, так и в комбинации

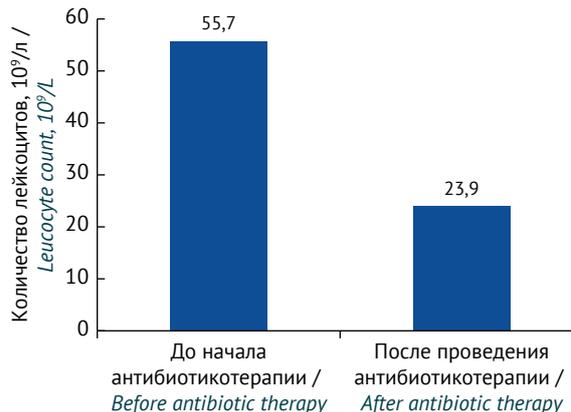


Рис. 5. Динамика изменений показателей лейкоцитов крови у пациентов ($n=7$) с антибиотик-индуцированной лейкопенией

Fig. 5. Changes in blood leucocytes in patients ($n=7$) with antibiotic-induced leucopenia

получали 152 (68%) пациента, НР были выявлены у 17 (11%). Определение взаимосвязи применения цефалоспоринового антибиотика при монотерапии или в комбинации с другими АБП с развитием НР у пациентов после смены АБТ не представлялось возможным, так как в медицинских картах не были отражены результаты оценки маркеров НР.

Заключение

По результатам проведенного нами исследования стартовая эмпирическая терапия ВП у пациентов старческого возраста, включавшая антибиотик цефалоспоринового ряда, была эффективна в 73,5% случаев. Наиболее часто назначаемыми схемами были монотерапия цефтриаксоном (31,8%), ее эффективность составила 69,07%, и комбинированная АБТ, включающая цефтриаксон и азитромицин (31,5%), которая была эффективна в 78,1% случаев. Смена стартовой эмпирической терапии достоверно чаще требовалась пациентам при тяжелом течении ВП ($p<0,0001$), а также пациентам с кровохарканьем ($p=0,04$). Самым распространенным возбудителем внебольничной пневмонии в данной выборке был *Streptococcus pneumoniae* (31,9% случаев).

НР, ассоциированные с применением антибиотиков в рамках стартовой АБТ, выявлены у 16% пациентов, наиболее частые из них – диарея (42% случаев), лейкопения (15%), анемия (10%), нарушения функции печени (8%). Применение цефтриаксона (как в виде

¹⁴ Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

монотерапии, так и в комбинации) у пациентов, которым не потребовалась смена антибиотика, сопровождалось развитием НР в 11% случаев, что соответствует критерию «часто».

Все пациенты старческого возраста имели коморбидную патологию, при этом наличие ХСН и/или ЦВБ являлось фактором риска неэффективности стартовой эмпирической АБТ при лечении ВП.

Ограничения проведенного нами исследования были связаны с его ретроспективным характером. Оценка НР была затруднена в связи с отсутствием, неполнотой или искажением описания клинических проявлений НР, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также недостаточной для отслеживания исходов НР длительности

госпитализации. Мы не установили достоверной связи частоты выявленных НР с полом, тяжестью ВП и характером сопутствующей патологии. Для оценки факторов развития НР АБТ цефалоспоридами необходимо проведение проспективного исследования и подача спонтанных сообщений врачами медицинских организаций.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности назначения моно- и/или комбинированной АБТ с включением цефалоспоринового антибиотика в качестве стартовой эмпирической терапии ВП у лиц старческого возраста в связи с ее эффективностью и относительной безопасностью. Повысить безопасность АБТ у пациентов старческого возраста можно путем более широкого использования существующих и выявления новых маркеров развития НР.

Литература / References

1. Авдеев СН, Белоцерковский БЗ, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Проценко ДН и др. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;(3):27–46. Avdeev SN, Belotserkovskiy BZ, Dehnich AV, Zaytsev AA, Kozlov RS, Protsenko DN, et al. Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review. *Annals of Critical Care Intensive Care*. 2021;(3):27–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-27-46>
2. Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Борисов МС. β-лактамы антибиотиков: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):76–82. Lazareva NB, Rebrova EV, Borisov MS. β-Lactam Antibiotics: Modern Position in Pulmonary Practice. *Practical Pulmonology*. 2018;(2):76–82 (In Russ.).
3. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*. 2017;177(9):1308–15. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1938>
4. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
5. Hermann M, Carstens N, Kvinge L, Fjell A, Wennersberg M, Folleso K, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in home-dwelling older people – a cross-sectional study. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:589–97. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S297423>
6. Van Marum RJ. Underrepresentation of the elderly in clinical trials, time for action. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):2014–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.14539>
7. Cillóniz C, Dominedò C, Pericàs JM, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. *Eur Respir Rev*. 2020;29:190126. <https://doi.org/10.1183/16000617.0126-2019>
8. Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12851>
9. Cilloniz C, Ceccato A, San Jose A, Torres A. Clinical management of community acquired pneumonia in the elderly patient. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(11):1211–20. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1240037>
10. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttrop N, Ewig S, CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*. 2010;35(3):598–605. <https://doi.org/10.1183/09031936.00091809>
11. Богданов АН, Волошин СВ. Анемии в пожилом и старческом возрасте. *Вестник гематологии*. 2021;(1):47–66. Bogdanov AN, Voloshin SV. Anemia in the elderly and senile age. *The Bulletin of Hematology* 2021;(1):47–66 (In Russ.).
12. Rolland AL, Garnier AS, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-induced acute kidney injury: a study from the French medical administrative and the French national pharmacovigilance databases using capture-recapture method. *J Clin Med*. 2021;10(2):168. <https://doi.org/10.3390/jcm10020168>

13. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1510–8.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02140215>
14. Wang Y, Cui Z, Fan M. Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: a ten-year review. *Ren Fail.* 2007;29(2):163–8.
<https://doi.org/10.1080/08860220601095918>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Г.И. Городецкая* – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, написание и редактирование текста рукописи; *А.Б. Прокофьев* и *М.В. Журавлева* – идея исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *С.Ю. Сереброва* – анализ и интерпретация полученных данных; *Е.Ю. Демченкова* – критический пересмотр содержания, редактирование текста рукописи; *О.А. Демидова*, *Т.В. Александрова* – сбор и систематизация данных литературы; *И.А. Мазеркина* – статистическая обработка результатов, работа с графическими материалами; *Е.А. Сокова* – анализ и интерпретация полученных данных; *О.В. Муслимова* – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, статистическая обработка результатов.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. 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.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Конфликт интересов. А.Б. Прокофьев и М.В. Журавлева являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Galina I. Gorodetskaya* analysed the inpatient medical records, drafted and edited the manuscript. *Alexey B. Prokofiev* and *Marina V. Zhuravleva* elaborated the study idea, analysed and interpreted the study data, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Svetlana Yu. Serebrova* analysed and interpreted the study data. *Elena Yu. Demchenkova* critically reviewed the content and edited the manuscript. *Olga A. Demidova* and *Tatiana V. Alexandrova* collected and systemised literature data. *Irina A. Mazerkina* conducted statistical analysis of the results and worked with the illustrative material. *Elena A. Sokova* analysed and interpreted the study data; *Olga V. Muslimova* analysed the inpatient medical records and conducted statistical analysis of the results.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data (archived medical records), and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

Conflict of interest. Alexey B. Prokofiev and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Городецкая Галина Ивановна.

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

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук,
профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук,
профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>
serebrova@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук.

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

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

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

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук.

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

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук.

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

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук.

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

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

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

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук.

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

Статья поступила 28.07.2022

После доработки 24.01.2023

Принята к печати 10.03.2023

Galina I. Gorodetskaya.

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

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.),
Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.),
Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>
serebrova@expmed.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Received 28 July 2022

Revised 24 January 2023

Accepted 10 March 2023