

## Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в клинической практике

О.В. ЖУКОВА, О.В. РУИНА, С.В. КОНОНОВА, Т.М. КОНЫШКИНА

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Анализ фактического потребления лекарственных препаратов на основе установленной суточной дозы (DDD-анализ) и анализ потребления лекарственных препаратов на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU90%-анализ) антимикробной терапии внебольничной пневмонии (ВБП) в условиях клинической практики стационара в России.

**Материалы и методы.** Материалами для исследования послужили данные 117 историй болезни пациентов (51,3% мужчины, 48,7% женщины) с ВБП, госпитализированных в ГКБ №5 Нижнего Новгорода в 2015 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период. В качестве методов исследования использовали DDD-анализ и DU90%-анализ.

**Результаты.** Проведен DDD- и DU90%-анализ антимикробной терапии ВБП в условиях стационара в клинической практике за год. Определены число установленных суточных доз (NDDD) в год для антимикробных препаратов, количество установленных суточных доз лекарственного препарата на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней), установлена лекарственная нагрузка (в граммах) на 1000 больных ВБП в день и на 1 больного ВБП в год. Наибольшее потребление в стационаре при лечении ВБП приходится на цефтриаксон: NDDD/год составила 376 г, или 43,43 NDDD/100 койко-дней, что значительно превышает уровни потребления других антимикробных препаратов. Лекарственная нагрузка цефтриаксоном на 1000 больных ВБП в день составила 8,8 г, что превышает лекарственную нагрузку моксифлоксацином в 18,7 раза, азитромицином и левофлоксацином в 5 раз, ампициллином/сульбактамом в 2,3 раза. Лекарственная нагрузка цефтриаксоном на 1 больного ВБП в день составила 3,2 г, что превышает нагрузку ампициллином/сульбактамом в 2,3 раза, левофлоксацином и азитромицином в 5 раз, моксифлоксацином в 19 раз.

**Заключение.** В качестве практических выводов можно рекомендовать дальнейшее ограничение доли цефалоспоринов как препаратов, способствующих росту резистентности микробов и выработке у них бета-лактамаз расширенного спектра, с расширением доли пенициллинов, добавлением к используемому ампициллину/сульбактаму, например амоксицилина/клавуланата. Пенициллины в меньшей мере способствуют росту резистентности, а использование двух различных молекул пенициллинов, указанных в рекомендациях по лечению ВБП, позволит еще более замедлить этот процесс. Можно также рекомендовать использование цефуроксима (второе поколение цефалоспоринов) наряду с цефтриаксоном у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, без нарушения витальных функций по тем же соображениям.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антимикробная терапия, DDD-анализ, DU90%-анализ, лекарственная нагрузка, установленная суточная доза лекарственного препарата.

## Analysis of the efficiency of antimicrobial treatment for community-acquired pneumonia in clinical practice

O.V. ZHUKOVA, O.V. RUINA, S.V. KONONOVA, T.M. KONYSHKINA

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

**Aim.** To analyze actual drug consumption based on the defined daily dose (DDD analysis) and to analyze the utilization of drugs based on their proportion of the total defined daily doses (DU90% analysis) for the antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia (CAP) in clinical practice at a hospital in Russia.

**Materials and methods.** The investigation materials were the data of 117 case histories of male (51.3%) and female (48.7%) patients hospitalized with CAP at Nizhny Novgorod City Clinical Hospital Five in 2015. The investigation enrolled all the patients admitted to the hospital over the analyzed period. DDD analysis and DU90% analysis were used as study methods.

**Results.** DDD analysis and DU90% analysis of antimicrobial therapy for CAP were carried out at the hospital in clinical practice during a year. The annual number of defined daily doses (NDDD) for antimicrobial drugs, the number of defined daily doses per 100 bed-days (NDDD/100 bed-days), and a drug load (g) per 1000 CAP patients per day and per CAP patient per year were determined. The largest NDDD/year for CAP treatment with ceftriaxone was 376 g, or 43.43 NDDD/100 bed-days, which is much higher than that with other antimicrobial agents. The daily drug load of ceftriaxone per 1,000 CAP patients was 8.8 g, which exceeds that of moxifloxacin by 18.7 times, azithromycin and levofloxacin by 5 times, and ampicillin/sulbactam by 2.3 times. The daily drug load of ceftriaxone per CAP patient was 3.2 g, which exceeds that of ampicillin/sulbactam by 2.3 times, levofloxacin and azithromycin by 5 times, and moxifloxacin by 19 times.

**Conclusion.** It may be recommended that the proportion of cephalosporins as drugs that promote the rise of resistance in microbes and their production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases should be further limited, the proportion of penicillins be extended, and the administered ampicillin/sulbactam be added, for example, by amoxicillin/clavulanate. Penicillins contribute to the rise of resistance to a lesser degree, and the use of two different penicillin molecules specified in the guidelines for the treatment of CAP will be able to slow the process further. By the same reasoning, it is also advisable to use cefuroxime (second-generation cephalosporins) along with ceftriaxone in patients in stable condition, without impairing vital functions.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, DDD analysis, DU90% analysis, drug load, defined daily dose of the drug.

АМП — антимикробные препараты  
 АМТ — антимикробная терапия  
 ВБП — внебольничная пневмония  
 ЛП — лекарственные препараты  
 DDD-анализ — анализ фактического потребления ЛП на основе установленной суточной дозы

DU90%-анализ — анализ потребления ЛП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз  
 NDDD — число установленных суточных доз

В структуре причин смерти во всем мире пневмонии занимают 4–8-е место после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, цереброваскулярной патологии и хронических обструктивных заболеваний легких, а среди инфекционных болезней — 1-е место (обуславливает каждую вторую смерть в гериатрической популяции и 90% летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет) [1].

Диагностика и лечение этого заболевания во всем мире остаются одной из сложных проблем современного здравоохранения [2]. В настоящее время пневмонии представляют собой не только медицинскую, но и экономическую проблему. Внебольничные пневмонии (ВБП) служат наиболее частыми причинами обращения за медицинской помощью [3]. Ведущая роль в лечении ВБП принадлежит антимикробным препаратам (АМП). Проблема антимикробной терапии стоит очень остро: выбор и тактика назначения АМП напрямую влияют на исход заболевания. Огромное количество АМП расширяет возможности фармакотерапии, но и требует от врача умения ориентироваться в вопросах микробиологии, клинической фармакологии и других смежных дисциплин.

В связи с этим особую важность приобретают результаты микробиологических и фармакоэпидемиологических исследований, а также анализ типичной стационарной практики.

Цель фармакоэпидемиологии — рациональное использование лекарственных препаратов (ЛП). Способом, позволяющим оценить потребление ЛП, является анализ фактического их потребления на основе установленной суточной дозы (DDD-анализ; от англ. defined daily dose — установленная суточная доза).

Данные DDD-анализа реально отображают потребление того или иного ЛП вне зависимости от стоимости, размера упаковки, а также позволяют оценить тенденцию потребления ЛП в медицинской организации. DDD-анализ рекомендован Всемирной организацией здравоохранения в 1996 г. как международный стандарт для оценки потребления ЛП [4].

DDD-анализ позволяет выявить проблемы, связанные с чрезмерным либо недостаточным использованием ЛП. На основании полученных результатов можно повысить качество использования ЛП, а также оценить эффективность предпринятых мер.

Существуют различные пути оптимизации использования АМП в стационаре, среди которых постоянный микробиологический мониторинг, работающий благода-

ря интеграции работы отделения клинической фармакологии, бактериологической лаборатории, эпидемиологической службы [5].

Цель данной работы — DDD-анализ и анализ потребления ЛП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU90%-анализ) для АМТ ВБП в условиях клинической практики стационара в России

## Материалы и методы

Материалами для исследования послужили данные 117 историй болезни пациентов (51,3% мужчины, 48,7% женщины) с ВБП, госпитализированных в ГКБ №5 Нижнего Новгорода в 2015 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период.

Характеристика пациентов приведена в табл. 1. Возраст пациентов составил от 21 до 91 года, наибольшую долю составили лица старше 60 лет. Диагноз подтвержден результатами рентгенологических и бактериологических исследований при поступлении.

Средняя степень тяжести ВБП диагностирована у 85 (72,65%) пациентов, тяжелая форма ВБП — у 32 (27,35%). У 84,6% пациентов имелась сопутствующая патология, что обусловлено распределением больных по возрасту: сопутствующая патология отсутствовала у лиц в возрасте от 21 года до 40 лет.

Результатом DDD-анализа являются количественные данные о потреблении ЛП, т.е. об интенсивности воздействия ЛП на популяцию. DDD-анализ позволяет определить тенденции использования той или иной группы препаратов в стационаре. Основным в DDD-анализе является расчет числа установленных суточных доз (NDDD) за анализируемый период (квартал, год и т.д.).

Данные о потреблении АМП могут представляться в виде ряда показателей, которые позволяют проводить сравнения потребления ЛП между регионами и медицинскими организациями:

— число установленных суточных доз ЛП на 1000 больных ВБП в день (NDDD/1000 пациентов/день) дает представление о доле населения, получающего определенный вид лечения (формула 2).

$$NDDD/1000 \text{ жителей в день} = \frac{NDDD \cdot 1000}{N_{\text{пациентов}} \cdot 365}, (2)$$

— число установленных суточных доз ЛП на одного пациента в год (NDDD/1 пациент/год) дает представление о числе дней лечения данным ЛП каждого пациента ежегодно и используется для оценки потребления ЛП, применяющихся короткими курсами.

$$NDDD/1 \text{ пациент в год} = \frac{NDDD}{N_{\text{пациентов}}}, (3)$$

— число установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней) дает представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенный вид лечения

$$NDDD/100 \text{ койко-дней} = \frac{NDDD \cdot 100}{\text{Количество койко-дней}}, (4)$$

### Сведения об авторах:

Руина Ольга Владимировна — к.м.н., доц. каф. общей и клинической фармакологии

Кононова Светлана Владимировна — д.ф.н., зав. каф. управления и экономики фармации и фармацевтической технологии

Коньшикина Татьяна Михайловна — к.м.н., доц. каф. общей и клинической фармакологии

### Контактная информация:

Жукова Ольга Вячеславовна — к.ф.н., ст. преподаватель каф. управления и экономики фармации и фармацевтической технологии; e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Число пациентов	
	абс.	%
Возраст:		
21–40 лет	20	17,1
41–60 лет	25	21,3
старше 60 лет	72	61,6
Наличие сопутствующей патологии	99	84,6

## Результаты и обсуждение

Основное место в лечении больных ВБП занимают АМП. У пациентов с данной патологией АМП проводилась в 100% случаев.

Выбор АМП осуществлялся эмпирическим путем с учетом вероятной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к данным препаратам. В основном при лечении ВБП как средней, так и тяжелой степени, применялись следующие группы АМП: цефалоспорины третьего поколения, фторхинолоны, полусинтетические пенициллины, аминогликозиды. Использовалась как моно-, так и комбинированная терапия — всего 152 назначения АМП (табл. 2).

Основным в DDD-анализе является расчет числа установленных суточных доз (NDDD) АМП, используемых в лечении ВБП (табл. 3).

$$NDDD = \frac{Q}{DDD} \cdot (1)$$

где  $Q$  — количество потребленного ЛП  
 $Q$  = доза ЛП · число пациентов · дни

При проведении фармакоэпидемиологического исследования определено, что 27 пациентов из 117 принимали антибиотик цефтриаксон при лечении ВБП в стационаре. Препарат назначался в средней суточной дозе 2,26 г и общая длительность курса для всех больных, рассчитанная как сумма дней приема антибиотика каждым пациентом в течение года, составила 333 дня/год. Таким образом, общее количество цефтриаксона, использованного обследуемой группой (популяцией) больных, рассчитывается как произведение средней суточной дозы и общей длительности курса, что составляет  $2,26 \text{ г} \cdot 333 = 752,58 \text{ г}$ . В течение одного года 117 больных ВБП использовали 752,58 г цефтриаксона. Используя формулу (1), получили NDDD цефтриаксона 376 г. Аналогичные расчеты проведены и для других АМП, использованных в терапии ВБП.

На следующем этапе исследования определено число установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней) по формуле 4, что дает представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенный вид лечения (табл. 4).

Для этого необходимо определить число койко-дней (число койко-дней равно среднее число койко-дней · общее число пролеченных больных).

Число койко-дней в проводимом анализе составило 865,8 ( $117 \cdot 7,4$ ).

**Вывод:** потребление цефтриаксона в отделении составляет 43,43 NDDD/100 койко-дней, что значительно превышает уровни потребления других АМП.

Аналогичным образом возможно рассчитать потребление ЛП на уровне популяций и регионов. Для этого по формулам (2) и (3) определяли лекарственную нагрузку на 1000 больных ВБП в день и лекарственную нагрузку на 1 больного ВБП в год (табл. 5).

Таблица 2. Частота назначения препаратов для АМП

МНН	Число назначений	
	абс.	%
Моксифлоксацин	2	1,3
Амикацин	3	2
Ампициллин/сульбактам	78	51,3
Левифлоксацин	15	9,9
Меропенем	3	2
Азитромицин	15	9,9
Ципрофлоксацин	9	5,9
Цефтриаксон	27	17,8

Таблица 4. NDDD/100 койко-дней АМП ВБП, проводимой в стационаре

ЛП	NDDD/100 койко-дней
Цефтриаксон	43,43
Ципрофлоксацин	7,28
Ампициллин/сульбактам	18,85
Левифлоксацин	8,66
Азитромицин	8,66
Моксифлоксацин	2,31
Амикацин	0,69
Меропенем	1,25

Таблица 3. NDDD/год АМП, используемых в терапии ВБП

ЛП	Частота назначения, %	Длительность назначения, дней/год для всех пациентов	1 DDD	NDDD/год
Цефтриаксон	40,65934	333	2	376,0036
Ципрофлоксацин	9,89011	72	0,5	63,00446
Ампициллин/сульбактам	13,18681	96	1,5	163,2
Левифлоксацин	10,98901	50	0,5	75
Азитромицин	16,48352	75	0,5	75
Моксифлоксацин	2,197802	20	0,4	20
Амикацин	3,296703	18	1	5,979528
Меропенем	3,296703	24	2	10,8

Таблица 5. Лекарственная нагрузка АМП при лечении ВБП

ЛП	Лекарственная нагрузка на 1000 больных ВБП в день, г	Лекарственная нагрузка на 1 больного ВБП в год, г
Цефтриаксон	8,804674394	3,213706154
Ципрофлоксацин	1,475341623	0,538499692
Ампициллин/сульбактам	3,821566561	1,394871795
Левифлоксацин	1,756234633	0,641025641
Азитромицин	1,756234633	0,641025641
Моксифлоксацин	0,468329235	0,170940171
Амикацин	0,140019389	0,051107077
Меропенем	0,252897787	0,092307692

На следующем этапе исследования проведен анализ потребления АМП при ВБП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU90%-анализ).

Рассчитанные NDDD/год для каждого АМП, использовавшегося в терапии ВБП, ранжировали от большего к меньшему, а затем рассчитывали долю каждого ЛП в общем NDDD, который принимали за 100% всех использованных ЛП. Итогом стало формирование двух групп ЛП. В первую группу (DU90%) включены ЛП, составляющие 90% потребляемых NDDD при ВБП в анализируемом стационаре. Вторую группу составили ЛП с небольшим показателем NDDD, которые составили оставшиеся 10% всех NDDD (табл. 6).

В группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD АМП при ВБП, вошли цефтриаксон — 46,09%, левофлоксацин — 20%, азитромицин — 9,19%, ципрофлоксацин — 9,19%.

Эти ЛП составляют 43% в реальной структуре назначения. Сегмент DU10% составили ЛП, доля назначения которых в реальной структуре составила 57%.

При этом стоимость одной DDD в сегменте DU10% (982,12 руб.) более чем в 4 раза превышает таковую в сегменте DU90% (200 руб.), что позволяет констатировать преимущественное использование недорогих ЛП.

## Обсуждение

Проведен DDD-анализ и DU90%-анализ АМП ВБП в условиях стационара в клинической практике за год. Определены NDDD/год для АМП, число установленных суточных доз ЛП на 100 койко-дней (NDDD/100 койко-дней), установлена лекарственная нагрузка (в граммах) на 1000 больных ВБП в день и на 1 больного ВБП в год. Наибольшее количество потребления в стационаре при лечении ВБП приходится на цефтриаксон: NDDD/год

Таблица 6. DU90%-анализ АМП, используемых в лечении больных ВБП

ЛП	NDDD/год	Доля ЛП, %	Суммарный, %
Цефтриаксон	376,0036	46,09085	46,09085
Левифлоксацин	163,2	20,0052	66,09604829
Азитромицин	75	9,193566	75,2896138
Ципрофлоксацин	75	9,193566	84,48317931
Моксифлоксацин	63,00446	7,723142	92,20632155
Ампициллин/сульбактам	37,60036	4,609085	
Меропенем	20	2,451617	
Амикацин	5,979528	0,732976	

составила 376 г, составляя 43,43 NDDD/100 койко-дней, что значительно превышает уровни потребления других АМП. Лекарственная нагрузка цефтриаксона на 1000 больных ВБП в день составила 8,8 г, что превышает лекарственную нагрузку моксифлоксацином в 18,7 раза, азитромицином и левофлоксацином — в 5 раз, ампициллином/сульбактамом — в 2,3 раза. Лекарственная нагрузка цефтриаксоном на 1 больного ВБП в день составила 3,2 г, что превышает нагрузку ампициллином/сульбактамом в 2,3 раза, левофлоксацином и азитромицином — в 5 раз, моксифлоксацином — в 19 раз. При этом по результатам ранее проведенных исследований, клиническая эффективность цефтриаксона при терапии ВБП средней степени тяжести составила лишь 36%, а при тяжелой — 63,6% [6].

## Заключение

В качестве практических выводов можно рекомендовать дальнейшее ограничение доли цефалоспоринов как препаратов, способствующих росту резистентности микробов и выработке у них бета-лактамаз расширенного спектра, с расширением доли пенициллинов, добавлением к используемому ампициллину/сульбактаму, например амоксициллина/клавуланата. Пенициллины в меньшей мере способствуют росту резистентности, а использование двух различных молекул пенициллинов, указанных в рекомендациях по лечению ВБП, позволит еще более замедлить этот процесс. Кроме того, можно рекомендовать использование цефуроксима (второе поколение цефалоспоринов) наряду с цефтриаксоном у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, без нарушения витальных функций по тем же соображениям.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА; 2006. [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Strachounski LS *Pneumonia*. M.: MIA; 2006. 464 p. (In Russ.).]
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические

ские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; 2010. [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, Tyurin IE, Rachina SA. *Community-acquired pneumonia in adults. Practice Guidelines for diagnosis, treatment and prevention*. M.; 2010. 60 p. (In Russ.).]

3. *Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых*. 2014 г. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др.. Российское респираторное общество, МАКМАХ., 82 с. [*Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults*. 2014. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS and etc. Russian respiratory society, IACMAS., 82 p. (In Russ.)].
4. Руководство по АТС/DDD методологии. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.whocc.no/> [Guidelines for ATC / DDD methodology. [Electronic resource]. Access: <http://www.whocc.no/>]
5. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ и возможности оптимизации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010;1(7):1865-1870. [Paravina EV, Zhestkov AV, Kulagin OL. Complex analysis and optimization capabilities of systemic antimicrobial therapy in a multidisciplinary hospital. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2010;1(7):1865-1870. (In Russ.)].
6. Жукова О.В., Руина О.В., Кузоватова Е.А., Конышкіна Т.М., Сухачева Н.Н., Петелина И.С. Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016;25(3):89-95. [Zhukova OV, Ruina OV, Kuzovatova EA, Konyshkina TM, Sukhacheva NN, Petelina IS. Efficiency and cost of antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in a typical stationary practice. *Medical technology. Evaluation and selection*. 2016;25(3):89-95. (In Russ.)].

Поступила 24.11.16