



## Антибиотики широкого спектра действия неблагоприятно влияют на исход внебольничной пневмонии

Исход внебольничной пневмонии (ВП) во многом определяется выбором антибиотика. При отсутствии у больного факторов риска резистентной инфекции доказано, что терапия  $\beta$ -лактамами с узким спектром действия и макролидами связана с более низкой летальностью. В то же время не вполне ясно, как выявлять и лечить больных с высоким риском антибиотикорезистентности. В связи с этим было проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование по изучению влияния антибиотиков широкого спектра действия (АБШ) на исходы ВП.

### Материал и методы исследования

Исследование выполнено в США в 2011–2012 и 2014–2015 годах на основании сведений медицинских баз данных. В него включены больные старше 18 лет, направленные в отделение неотложной помощи по поводу ВП. Исключали больных, перенесших более 1 эпизода ВП за 12 мес, и больных с иммунодефицитными состояниями.

В анализ включены все антибиотики, назначенные в первые 12 ч от момента поступления пациента в отделение, т.е. эмпирическая антибактериальная терапия. К АБШ относили препараты, активные в отношении метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) (ванкомицин, линезолид) или *Pseudomonas aeruginosa* (пиперациллин/тазобактам, имипенем/циластатин, меропенем, цефепим, цефтазидим, азтреонам). К неадекватной антибактериальной терапии относили любое стартовое назначение антибиотиков, не соответствующее выявленному впоследствии возбудителю. Для бактериологического анализа использовали кровь, мокроту, тра-

хеальный аспират, бронхоальвеолярный смыв или плевральную жидкость. Также определяли антигены *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila* в моче и проводили полимеразную цепную реакцию для выявления *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Антибиотикорезистентными считали микроорганизмы, резистентные к антибиотикам, рекомендованным для лечения ВП: цефтриаксону, азитромицину, респираторным фторхинолонам (MRSA, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы широкого спектра, и другие грамотрицательные возбудители, резистентные к цефалоспорином III поколения и фторхинолонам). Анализировали также инфекцию *Clostridium difficile*.

Основная конечная точка исследования – 30-дневная общая летальность. Использовали шкалу CURB (сознание, мочевины  $>7$  ммоль/л, частота дыхания  $\geq 30$  в 1 мин, систолическое артериальное давление  $<90$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление  $\leq 60$  мм рт. ст., возраст  $\geq 65$  лет).

### Результаты

В анализ включено 1995 больных (51,5% женщин; средний возраст 67 лет). Средний индекс коморбидности составлял 3, риск 30-дневной летальности согласно шкале CURB – 6,1%. Бактериальные возбудители идентифицированы у 14,2% больных, доля антибиотикорезистентных возбудителей составляла 3%. Эмпирическую стартовую терапию АБШ получали 39,7% больных. У этих больных чаще имелись критерии пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи (36,4 против 7,4% в группе больных, не получавших АБШ в качестве стартовой терапии), отмечался более высокий риск 30-дневной летальности (8,1 против 5,0%), более низкий индекс оксигенации ( $PaO_2/FiO_2$  (парциальное давление кислорода/фракция кислорода

**Источник:** Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, Mechem I, Dean NC. Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study. *The European Respiratory Journal* 2019 Jul;54(1). pii: 1900057. doi: 10.1183/13993003.00057-2019. Print 2019 Jul.



во вдыхаемой смеси)) (248,2 против 269,5), больше критериев тяжелой ВП (2 против 1), они чаще были интубированы (13,3 против 2,8%) и нуждались в вазопрессорах (13,0 против 1,7%). У больных, получавших АБШ, чаще идентифицировались возбудители ВП (21,2 против 9,9%), в том числе антибиотикорезистентные (7,3 против 0,6%). Неадекватная антибактериальная терапия назначалась с одинаковой частотой в обеих группах. Зарегистрированная 30-дневная летальность составила 18,3 и 4,4% соответственно. Группы больных, получавших и не получавших АБШ, не различались по демографическим характеристикам и сопутствующей патологии.

Использование АБШ было связано с повышенным риском летального исхода (отношение шансов (ОШ) 4,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,92–7,45;  $p < 0,001$ ), большей продолжительностью пребывания в стационаре (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,4–1,6;  $p < 0,001$ ), более высокой стоимостью лечения (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,6–2,8;  $p < 0,001$ ) и более частой инфекцией *Clostridium difficile* (ОШ 5,8; 95% ДИ 1,9–27,5;  $p < 0,008$ ).

В 65% случаев летального исхода ( $n = 40$ ) больные получали АБШ. Внутрибольничная летальность составила 53%. Основной вклад в летальность вносили сопутствующие заболевания и осложнения (92,5%), из которых самыми частыми были неврологические/когнитивные нарушения (22,5%), хронические легочные заболевания (22,5%), метастазы злокачественных опухолей (20%), острое поражение почек (20%), кардиологические причины (10%), пожилой возраст (45%), тяжесть основного заболевания (45%). Вклад АБШ в летальность составил 17,5%.

### Выводы и обсуждение

В исследовании впервые оценивалось влияние АБШ на исходы ВП. Полученные результа-

ты свидетельствуют о том, что терапия АБШ может быть связана с более неблагоприятным исходом. Эти данные требуют дальнейшего изучения, однако объяснения могут быть следующими. Во-первых, антибиотики вызывают многочисленные побочные эффекты (реакции непереносимости, желудочно-кишечные нарушения, энцефалопатию, цитопению, дисбактериоз кишечника, включая инфекцию *Clostridium difficile*), которые потенциально могут влиять на исход заболевания. Антибиотики широкого спектра, в частности комбинация ванкомицина с пиперациллином/тазобактамом, значительно повышают риск нефротоксичности. Инфекция *Clostridium difficile* сопровождается повышением риска летального исхода при пневмонии. Дисбактериоз кишечника также может неблагоприятно влиять на исход пневмонии, хотя точный механизм такого влияния трудно установить.

Назначение АБШ при ВП существенно превышает частоту выявления антибиотикорезистентных возбудителей. Тот факт, что широкое распространение АБШ не улучшает исходы при ВП, свидетельствует о том, что большинство пневмоний с отрицательным результатом бактериологических исследований не связаны с латентной антибактериальной резистентностью даже при повышенном эпидемиологическом риске антибиотикорезистентной инфекции. Таким образом, в настоящее время при эмпирической терапии ВП чаша весов должна сместиться в сторону антибиотиков с узким спектром действия.

Терапия АБШ при ВП сопровождается более высокой летальностью, более длительным пребыванием в стационаре, более высокой стоимостью лечения и более высоким риском инфекции *Clostridium difficile*. Эти результаты требуют более осмотрительного подхода к выбору антибиотиков при ВП.