

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФТАРОЛИНА ФОСАМИЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ФГКУ «442-й ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ» МО РФ

Р. Ю. Сапожников<sup>1</sup>, Ю. Ш. Халимов<sup>1</sup>, Р. И. Литвиненко<sup>1</sup>, О. В. Чикин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГКУ «442-й военный клинический госпиталь» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

### EXPERIENCE OF APPLICATION CEFTAROLINE FOSAMIL FOR THE TREATMENT OF PNEUMONIA OF HEAVY COURSE IN TERMS OF THE «442 DISTRICT MILITARY CLINICAL HOSPITAL» OF THE RUSSIAN DEFENSE MINISTRY

R. Yu. Sapozhnikov<sup>1</sup>, Yu. Sh. Khalimov<sup>1</sup>, R. I. Litvinenko<sup>1</sup>, O. V. Chikin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> 442 Military Hospital of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

**Резюме.** Проведен анализ сравнения эффективности цефтаролина фосамила по сравнению с цефтриаксоном для пациентов с внебольничной пневмонией тяжелого течения в стандартной комбинации, оценена эффективность данных препаратов для военнослужащих по призыву и контрактной службы по отдельности. Определены сроки лечения, время исчезновения синдрома общинфекционной интоксикации, нормализации показателей лейкоцитарной формулы, а также рентгенологического разрешения пневмонии. Установлено, что исходно течение заболевания у военнослужащих по призыву имеет более тяжелый характер; при этом не получено убедительных данных об отличиях эффективности антибиотикотерапии для военнослужащих по призыву и контрактной службы. В исходно близких по тяжести клинических случаях отмечается более легкое течение заболевания, а также меньшие сроки лечения у больных, получавших цефтаролина фосамил в комбинации с моксифлоксацином, по сравнению с больными, которым назначался цефтриаксон в той же комбинации. Показано, что вне зависимости от группы и исходной тяжести течения пневмонии применение цефтаролина фосамила по сравнению с цефтриаксоном выглядит более оправданным (4 табл., библи.: 8 ист.).

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония тяжелого течения, цефтаролина фосамил, цефтриаксон.

*Статья поступила в редакцию 15.12.2018 г.*

#### ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), ежегодно пневмонией болеет примерно 0,5% населения, из них примерно половина лечатся стационарно, причем летальность по рассматриваемой нозологии достигает 2,7% (около 40 тыс. летальных исходов ежегодно). Предполагается, что реальная заболеваемость

**Abstract.** The analysis of the comparison of the effectiveness ceftaroline fosamil compared with Ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia heavy flow in General, separately evaluated the effectiveness of these drugs for conscripts and contract service. Defined treatment time, the time of disappearance of the syndrome common infectious intoxication, normalization of leukocyte, as well as radiographic resolution of pneumonia. It was found that the initial course of the disease in conscripts is more severe, while no convincing data were obtained in differences in the effectiveness of antibiotic therapy for conscripts and contract service. When comparing ceftaroline fosamil and Ceftriaxone in the original ones according to severity of cases is more mild disease, and shorter terms of treatment, patients receiving combination ceftaroline fosamil with moxifloxacin compared with patients who were prescribed Ceftriaxone in the same combination. It is shown that even in cases the original more severe course of pneumonia the use of ceftaroline fosamil compared with the Ceftriaxone seems to be more justified (4 tables, bibliography: 8 refs).

**Key words:** ceftaroline fosamil, ceftriaxone, community-acquired pneumonia heavy flow.

*Article received 15.12.2018.*

может быть гораздо выше, достигая 1,5 млн случаев ежегодно [1].

В Вооруженных силах (ВС) РФ заболеваемость пневмонией значительно превосходит общероссийские показатели. Так, в последнее десятилетие она составляла около 3–5%. Такие высокие показатели обусловлены не только большей частотой случаев заболевания, но и лучшей выявляемостью, а своевременное лечение позволяет

иметь существенно более низкую смертность от данной нозологии. В частности, летальность в ВС РФ в 2014–2015 гг. составляла менее 0,001% [2]. Тем не менее продолжается совершенствование системы диагностики и лечения внебольничной пневмонии. Согласно методическим рекомендациям Главного военно-медицинского управления (ГВМУ) Министерства обороны (МО) РФ, эмпирической терапией при внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов является сочетание  $\beta$ -лактамов антибиотиков парентерально с макролидами внутрь, альтернативный вариант — респираторные фторхинолоны парентерально. При тяжелой пневмонии у госпитализированных пациентов все антибиотики назначаются парентерально. При успешном ответе на терапию и улучшении состояния пациента для продолжения лечения возможен переход на формы для приема внутрь [3].

Указанная схема лечения может оказаться неэффективной из-за возрастания количества штаммов пневмококков, резистентных к аминопенициллинам, цефалоспорином III поколения, макролидам или малой природной чувствительности золотистого стафилококка к аминопенициллинам и цефалоспорином III поколения [1].

Также немаловажной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 60%, причем многие из них обладают полирезистентностью ко многим классам антибиотиков [4].

В последние несколько лет на снабжение военно-лечебных учреждений МО РФ поступает антибиотик цефтаролина фосамил, который успешно зарекомендовал себя как в нашей стране, так и за ее пределами. Препарат относится к группе цефалоспоринов V поколения с высокой чувствительностью по отношению к грамположительным микроорганизмам, включая метилчувствительный золотистый стафилококк [5].

Для данного препарата проводились два больших многоцентровых исследования FOCUS 1 и FOCUS 2, по результатам которых показана большая эффективность цефтаролина фосамила по сравнению с цефтриаксоном [6, 7].

В клинической практике цефтаролина фосамил для пациентов с внебольничной пневмонией тяжелого течения без риска инфицирования синегнойной палочкой назначается, как правило, в комбинации с респираторным фторхинолоном (моксифлоксацином, левофлоксацином). Таким образом, наиболее актуальна оценка эффективности цефтаролина при тяжелых внебольничных

пневмониях в комбинации с препаратом данной фармакологической группы.

## **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Оценить эффективность применения цефтаролина фосамила в комбинации с моксифлоксацином для лечения внебольничных пневмоний тяжелого течения.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с 2015 г., проходивших лечение в Федеральном государственном казенном учреждении «442-й военный клинический госпиталь» МО РФ. В исследование включены пациенты с внебольничной пневмонией тяжелого течения, получавшие лечение в виде комбинированной парентеральной антибиотикотерапии цефтаролином фосамилем с моксифлоксацином (1-я группа) либо комбинации цефтриаксона с моксифлоксацином (2-я группа), которые впоследствии составили группу сравнения. Выбор антибиотикотерапии происходил эмпирически на основании рекомендации начальника ГВМУ по лечению внебольничной пневмонии 2015 г. Пациенты, которым по какой-либо причине в терапию был добавлен другой антибиотик, в исследование не включались. Всего в исследование отобрано 73 пациента в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст 22,17 года). Все пациенты были мужчинами, военнослужащими. Дозировки лекарств использовались стандартные, исходя из аннотаций препаратов [5, 8].

В дальнейшем 1-я и 2-я группа были разделены на военнослужащих по призыву и военнослужащих контрактной службы. Проведен анализ каждой из групп. Оценивались тяжесть состояния на момент поступления по шкале SMART CO, длительность синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ), длительность рентгенологического разрешения пневмонии, время нормализации лейкоцитарной формулы, а также продолжительность госпитализации. Для удобства анализа полученных данных по результатам рентгенологического разрешения пневмонической инфильтрации исследуемые были разделены на 3 группы: 1-я — пациенты, у которых пневмония разрешилась в течение 10 сут, 2-я — пациенты с рентгенологическим разрешением пневмонии 11–20 сут, 3-я — у которых, по данным рентгенографии, пневмония разрешилась через 21 сут и более. Таким же образом произведено деление пациентов на группы в зависи-

мости от длительности нормализации показателей лейкоцитарной формулы: 1-я — в течение 3 сут, 2-я — от 3 до 10 сут, 3-я — более 10 сут. В дальнейшем проведено сравнение результатов лечения военнослужащих по призыву и контрактной службы 1-й и 2-й групп внутри групп, а также между собой.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнения лечения военнослужащих 1-й группы представлены в табл. 1.

Так видно из табл. 1, обращает на себя внимание большая исходная степень тяжести больных у военнослужащих по призыву, что и обуславливало более длительно сохраняющийся у них СОИИ, а также в целом более длительное рентгенологическое разрешение пневмонии и нормализацию лейкоцитарной формулы. Как следствие этого продолжительность стационарного лечения данной группы больных превышала на 6 сут продолжительность стационарного лечения военнослужащих контрактной службы.

Результаты сравнения лечения военнослужащих 2-й группы представлены в табл. 2.

Как и у пациентов 1-й группы, у военнослужащих по призыву во 2-й группе также сохраняется тенденция более тяжелого течения пневмонии. У военнослужащих по призыву отмечается течение пневмонии с более затяжным СОИИ, ред-

ким ранним рентгенологическим разрешением (в 5% случаев), а также длительно сохраняющимся лейкоцитозом (сдвигом лейкоцитарной формулы влево). Продолжительность стационарного лечения военнослужащих по призыву тоже оказалась больше.

В дальнейшем проведено последовательное сравнение результатов лечения военнослужащих по призыву и контрактной службы обеих групп.

Результаты сравнения результатов лечения военнослужащих контрактной службы представлены в табл. 3.

При сравнении полученных данных для военнослужащих контрактной службы обращают на себя внимание сопоставимые показатели исходной тяжести состояния больных, а также нормализации лейкоцитарной формулы. Тем не менее во 2-й группе больных отмечается большая продолжительность СОИИ и склонность к более длительному рентгенологическому разрешению пневмонической инфильтрации, что и обуславливало более длительные сроки стационарного лечения.

Результаты сравнения результатов лечения военнослужащих по призыву представлены в табл. 4.

В ходе проведенного сравнения результатов лечения военнослужащих по призыву обеих групп обращает на себя внимание, что в 1-ю группу попали военнослужащие с более тяжелым течением внебольничной пневмонии, при этом у данной группы больных СОИИ исчезал в среднем на сутки быстрее

Таблица 1

Группа 1 (n = 36)	SMART CO, баллов	СОИИ, сут	Рентгенологическое разрешение, сут			Нормализация лейкоцитарной формулы, сут			Длительность госпитализации, сут
			1-10	11-20	21 и более	0-3	4-10	11 и более	
Военнослужащие контрактной службы (n = 14)	1,4	3,4	1-10 (28,6%)	11-20 (57,1%)	21 и более (14,3%)	0-3 (14,3%)	4-10 (57,1%)	11 и более (28,6%)	19,3
Военнослужащие по призыву (n = 22)	2,8	4,4	1-10 (27,3%)	11-20 (18,2%)	21 и более (54,5%)	0-3 (18,2%)	4-10 (72,7%)	11 и более (9,1%)	25,5

Таблица 2

Группа 2 (n = 37)	SMART CO, баллов	СОИИ, сут	Рентгенологическое разрешение, сут			Нормализация лейкоцитарной формулы, сут			Длительность госпитализации, сут
			1-10	11-20	21 и более	0-3	4-10	11 и более	
Военнослужащие контрактной службы (n = 17)	1,35	4,5	1-10 (23,5%)	11-20 (35,3%)	21 и более (41,2%)	0-3 (35,3%)	4-10 (41,2%)	11 и более (23,5%)	22
Военнослужащие по призыву (n = 20)	1,85	5,6	1-10 (5%)	11-20 (40%)	21 и более (55%)	0-3 (10%)	4-10 (25%)	11 и более (65%)	25,05

военнослужащих 2-й группы, а нормализация лейкоцитарной формулы, как правило, происходила в первые 10 сут госпитализации, в то время как во 2-й группе в 65% случаев лечение затягивалось на 11 сут и более. При этом рентгенологическое разрешение пневмонии и сроки госпитализации были примерно одинаковые.

**ВЫВОДЫ**

1. Для военнослужащих по призыву с внебольничной пневмонией, как правило, характерны исходно более тяжелое течение заболевания по сравнению с военнослужащими контрактной службы, яркое его течение с сохраняющимся СОИИ более 5 дней, длительное рентгенологическое разрешение пневмонии (свыше чем у половины за 21 день и более). Данные изменения, по-видимому, обусловлены скорее условиями быта военнослужащих, сроками от начала заболевания до начала лечения, чем особенностями возбудителей, поскольку не получено убедительных данных об отличиях эффективности антибиотикотерапии для военнослужащих срочной и контрактной службы.
2. При сравнении результатов обследования и лечения пациентов 1-й и 2-й групп отме-

чается, что при исходных близких показателях тяжести заболевания (как при сравнении военнослужащих контрактной службы) наблюдается более легкое его течение, а также меньшие сроки лечения у больных, получавших комбинацию цефтаролина фосамила с моксифлоксацином, по сравнению с больными, которым назначался цефтриаксон в той же комбинации. При этом, даже в случаях более тяжелого течения пневмонии (как при сравнении результатов лечения военнослужащих по призыву), применение цефтаролина фосамила по сравнению с цефтриаксоном выглядит более оправданным.

3. В целом в ходе проведенного ретроспективного анализа историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией тяжелого течения отмечается более частое назначение пациентам с исходно более тяжелым состоянием цефтаролина фосамила по сравнению с цефтриаксоном. Это обуславливает уже сложившейся опыт использования данного препарата, а также свидетельствует об его безопасности (в проанализированных историях болезни отмечался лишь 1 случай токсической гепатопатии на фоне приема цефтаролина фосамила, в то время как на фоне назначения цефтриаксона отмечено 4 подобных случая).

Таблица 3

Военнослужащие контрактной службы	SMART CO, баллов	СОИИ, сут	Рентгенологическое разрешение, сут			Нормализация лейкоцитарной формулы, сут			Длительность госпитализации, сут
			1-10	11-20	21 и более	0-3	4-10	11 и более	
Группа 1 (n = 14)	1,4	3,4	1-10 (28,6%)	11-20 (57,1%)	21 и более (14,3%)	0-3 (14,3%)	4-10 (57,1%)	11 и более (28,6%)	19,3
Группа 2 (n = 17)	1,35	4,5	1-10 (23,5%)	11-20 (35,3%)	21 и более (41,2%)	0-3 (35,3%)	4-10 (41,2%)	11 и более (23,5%)	22

Таблица 4

Военнослужащие по призыву	SMART CO, баллов	СОИИ, сут	Рентгенологическое разрешение, сут			Нормализация лейкоцитарной формулы, сут			Длительность госпитализации, сут
			1-10	11-20	21 и более	0-3	4-10	11 и более	
Группа 1 (n = 22)	2,8	4,4	1-10 (27,3%)	11-20 (18,2%)	21 и более (54,5%)	0-3 (18,2%)	4-10 (72,7%)	11 и более (9,1%)	25,5
Группа 2 (n = 20)	1,85	5,6	1-10 (5%)	11-20 (40%)	21 и более (55%)	0-3 (10%)	4-10 (25%)	11 и более (65%)	25,05

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin I. E., Rachina S. A. Extra-hospital pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prophylaxis. Moscow; 2010. 82. Russian (Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е., Рачина С. А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; 2010. 82).
2. Ovchinnikov Yu. V., Zaytsev A. A., Sinopal'nikov A. I., Kryukov E. V., Kharitonov M. Yu., Chernov S. A., Makarevich A. M. Extra-hospital pneumonia in military personnel: tactics of reference and antimicrobial therapy. Military Medical Journal. 2016; 3: 4–14. Russian (Овчинников Ю. В., Зайцев А. А., Синопальников А. И., Крюков Е. В., Харитонов М. Ю., Чернов С. А., Макаревич А. М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. Военно-медицинский журнал. 2016; 3: 4–14).
3. Ovchinnikov Yu. V., Zaitsev A. A., Sinopal'nikov A. I. Diagnosis, treatment and vaccination of community-acquired pneumonia in military personnel. Guidelines. Moscow: GVKG imeni N. N. Burdenko Publisher; 2015. 61. Russian (Овчинников Ю. В., Зайцев А. А., Синопальников А. И. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. Методические указания. М.: ГВКГ имени Н. Н. Бурденко; 2015. 61).
4. Yakovlev S. V. The current importance of cephalosporins in the treatment of infections in the hospital. Rus. med. zhurn. 2005; 13 (10): 720. Russian (Яковлев С. В. Современное значение цефалоспоринов при лечении инфекций в стационаре. Рус. мед. журн. 2005; 13 (10): 720).
5. Instructions for use of the drug for medical use Zinforo™. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зинфоро™).
6. File T. M. Jr., Low D. E., Eckburg P. B., Talbot G. H., Friedland H. D., Lee J., Llorens L., Critchley I. A., Thye D. A. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66 (Suppl. 3): 19–32.
7. Low D. E., File T. M. Jr., Eckburg P. B., Talbot G. H., David Friedland H., Lee J., Llorens L., Critchley I. A., Thye D. A. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J. Antimicrob. Chemother. 2011; 66 (Suppl. 3): 33–44.
8. Instructions for use of the drug for medical use Rotomoks™. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ротомокс™).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сапожников Роман Юрьевич** — адъюнкт при кафедре военно-полевой терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(981)8888921, e-mail: medhelp\_clinic@mail.ru

**Халимов Юрий Шавкатович** — начальник кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)9411856, e-mail: yushkha@gmail.com

**Литвиненко Руслан Игоревич** — старший ординатор клиники военно-полевой терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(965)7636517, e-mail: litvinenkori@mail.ru

**Чикин Олег Васильевич** — главный терапевт Западного военного округа, ФГКУ «442-й военный клинический госпиталь» МО РФ, 191124, Россия, г. Санкт-Петербург, Суворовский пр., д. 63, конт. тел.: +7(921)6547138, e-mail: chikin76@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Sapozhnikov Roman Yu.** — student at the Military Field Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(981)8888921, e-mail: medhelp\_clinic@mail.ru

**Khalimov Yuri Sh.** — the Head of the Military Field Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)9411856, e-mail: yushkha@gmail.com

**Litvinenko Ruslan I.** — M. D., senior registrar of the clinic of Military Field Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(965)7636517, e-mail: litvinenkori@mail.ru

**Chikin Oleg V.** — chief physician of the Western military district, 442 Military Hospital of the Russian Defense Ministry, 63, Suvorovsky av., Saint Petersburg, Russia, 1910151, cont. phone: +7(921)6547138, e-mail: chikin76@mail.ru