

УДК 616-08-035

Я.А. Журавлев, К.В. Кривошеев, О.А. Сыркова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID19-ПНЕВМОНИИ

Городская клиническая больница № 10,
680033, ул. Тихоокеанская, 213, тел. 8-(4212)-78-41-00, г. Хабаровск

Резюме

В статье оценивается эффективность лечения пациентов со среднетяжелым течением COVID19-пневмонии при применении различных терапевтических подходов. Получены данные, свидетельствующие о необходимости более строгого подхода к назначению антибактериальных препаратов, тем самым уменьшая частоту развития нежелательных побочных эффектов.

Ключевые слова: COVID-19, антибактериальная терапия, лечебная тактика.

Ya.A. Zhuravlev, K.V. Krivosheev, O.A. Syrkova

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT APPROACHES TO PATIENT TREATMENT WITH MODERATE COURSE OF COVID19-PNEUMONIA

City Clinical Hospital № 10, Khabarovsk

Abstract

The article evaluates the effectiveness of treatment of patients with moderate COVID19-pneumonia using various therapeutic approaches. The obtained data indicate the need for a more rigorous approach to the prescription of antibacterial drugs, thereby reducing the incidence of unwanted side effects.

Key words: COVID-19, antibacterial therapy, treatment tactics.

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») [2]. Международный комитет по таксономии вирусов тогда же присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2[5].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи большому количеству пациентов, страдающих новым заболеванием, сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении которого ограничены.

Отсутствие единого подхода к ведению пациентов усугублялось необходимостью привлечения к лечебному процессу врачей различных специальностей, а также перепрофилированием медицинских организаций неинфекционного профиля [6].

В этих условиях очевидно, что успех лечения пациентов определяется не только техническим оснащением и готовностью медицинских организаций, но и правильностью выбора терапевтической тактики врачами, независимо от их специальности.

При этом, отмечены значительные различия в подходах к лечению больных у инфекционистов и врачей иных специальностей, связанные, в том числе, с неодинаковым прочтением часто менявшихся временных методических рекомендаций, а также различным пониманием причин имеющегося патологического процесса [4]. В первую очередь это относится к применению антибактериальных препаратов при лечении COVID19-пневмонии [3].

В связи с этим, целью работы явилась оценка эффективности лечения пациентов со среднетяжелым течением COVID19-пневмонии при применении различных терапевтических подходов, необходимая для обоснованного принятия одного из них.

Материалы и методы

В исследование попали пациенты, находившиеся в июне 2020 года на лечении в КГБУЗ «ГКБ № 10» г. Хабаровска, на базе которого был развернут краевой многопрофильный медицинский центр для оказания медицинской помощи больным пневмониями, вызванными новой коронавирусной инфекцией.

При формировании групп были использованы следующие имеющие место стартовые терапевтические подходы:

1) пневмония первоначально расценивалась как вирусная, антибактериальные препараты не назначались, либо назначались ограничено при подозрении

на присоединение бактериальной флоры (пациенты, исходно госпитализированные в инфекционное отделение; группа 1);

2) пневмония первоначально расценивалась как вирусно-бактериальная, антибактериальные препараты назначались сразу при поступлении, в дальнейшем терапевтический эффект оценивался по сохранению лихорадки с коррекцией проводимого лечения (пациенты, исходно госпитализированные в другие отделения с последующим переводом в инфекционное отделение при получении лабораторного подтверждения COVID-19; группа 2).

Все пациенты также получали медикаментозную тромбопрофилактику, некоторые больные по показаниям получали кислородотерапию (согласно временным методическим рекомендациям [1]).

Степень тяжести больных определена согласно актуальным на тот момент методическим рекомендациям [1]. Среди пациентов со среднетяжелым течением COVID19-пневмоний набраны возрастные

группы 41-60 и 61-80 лет, слепым методом группы стандартизованы по полу и количеству фоновых заболеваний (общее количество наблюдений в группах соответственно 21 и 32).

Анализировались длительность приема и дозы используемых при лечении COVID19-инфекции препаратов (антибиотики, гидроксихлорохин, дексаметазон, антимикотики), количество назначаемых антибиотиков, длительность госпитализации, длительность сохранения симптомов заболевания, частота возникновения диареи.

Статистическая обработка проводилась при помощи общепринятых методик, достоверность различий показателей рассчитывалась при помощи парного t-теста Стьюдента для выборок с неравными дисперсиями. Различия показателей оценивались как достоверные при достижении уровня значимости $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ делался вывод о тенденции к значимому различию показателей.

Результаты и обсуждение

На основании полученных данных для каждой группы сформирован усредненный «лечебный портрет» пациентов – среднее количество анализируемых препаратов.

Так, пациенты группы 1 в возрасте 41-60 лет на курс лечения в среднем получали гидроксихлорохина – 1,51 г, дексаметазона – 20 мг, цефотаксима – 16,89 г, левофлоксацина – 2,56 г, азитромицина – 0,39 г, моксифлоксацина – 0,62 г, меронема – 1,11 г.

При этом пациенты данного возраста из группы 2 на курс лечения в среднем получали гидроксихлорохина – 1,27 г, дексаметазона – 45,33 мг, цефоперазон-сульбактама – 10,33 г, цефотаксима – 23,75 г, левофлоксацина – 5,79 г, азитромицина – 1,54 г, моксифлоксацина – 0,8 г, меронема – 1,25 г, амикацина – 0,17 г, амоксициллина-клавуланата – 0,67 г, ванкомицина – 1,75 г, метронидазола – 0,38 г, флюконазола – 0,43 г.

При этом средний койко-день в группе 1 был достоверно меньше, чем в группе 2 (таблица 1).

Таблица 1

Различие среднего койко-дня у пациентов возрастной группы 41-60 лет со среднетяжелым течением COVID19-пневмонии*

	Группа 1 при исходной госпитализации в инфекционное отделение		Группа 2 при первоначальной госпитализации в отделения главного корпуса	
	среднее	ошибка	среднее	ошибка
Мужской пол (%)	60	0,15	58,33	0,14
Средний возраст (лет)	53,5	2,08	50,92	1,89
Количество фоновых заболеваний	1,2	0,26	1,33	0,23
Койко-день**	13,8	1,82	18,58	1,53

Примечание: * – слепым методом группы стандартизованы по полу, возрасту, тяжести течения и количеству фоновых заболеваний, ** – достоверное различие показателей ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлены данные о различиях при непосредственном назначении каждого из препаратов у пациентов возрастной группы 41-60 лет.

Так, выявлено достоверное различие в назначениях цефоперазона-сульбактама и суммарно цефалоспоринов 3 поколения.

В частности, при первоначальной госпитализации в инфекционное отделение цефоперазон-сульбактам не назначался вообще, тогда как при первичной госпитализации в другие отделения его средняя доза составила 10,33 г на одного больного, при этом в случаях его назначения средняя доза на 1 пациента составила 31 г.

Назначения цефотаксима в сравниваемых группах достоверно не различалось, однако суммарная доза цефалоспоринов 3-го поколения различалась – 16,89 г против 28,92 г.

Также в группе 1 достоверно реже назначался азитромицин и флюконазол. Зафиксирована тенденция к достоверно более частому развитию диареи в группе 2. Среднее количество назначаемых антибиотиков на 1 больного в группе 1 было также достоверно и значительно ниже, чем в группе 2 (1,33 препарата на больного против 3,33).

В возрастной категории 61-80 лет пациенты группы 1 на курс лечения в среднем получали гидроксихлорохина – 1,56 г, дексаметазона – 15,05 мг, цефотаксима – 11,81 г, левофлоксацина – 1,76 г, ципрофлоксацина – 0,17 г, азитромицина – 0,93 г, метронидазола – 0,64 г, ванкомицина – 0,81 г, амоксициллина-клавуланата – 0,51 г.

При этом пациенты данного возраста из группы 2 на курс лечения в среднем получали гидроксихлорохина – 0,69 г, дексаметазона – 36,18 мг, цефоперазон-сульбактама – 8,36 г, цефотаксима – 24,55 г, левофлоксацина – 1,95 г, азитромицина – 1,68 г, ванкомицина – 0,09 г, моксифлоксацина – 1,2 г.

При этом выявлена тенденция к уменьшению среднего койко-дня в группе 1 (табл. 3).

В таблице 4 представлены данные о различиях при непосредственном назначении каждого из препаратов у пациентов возрастной группы 61-80 лет.

Таблица 2

Назначаемое лечение (средняя курсовая доза) и показатели его эффективности у пациентов возрастной группы 41-60 лет со среднетяжелым течением COVID19-пневмонии

р	показатель	Группа 1 (n=9) при исходной госпитализации в инфекционное отделение		Группа 2 (n=12) при первоначальной госпи- тализации в отделения глав- ного корпуса	
		среднее	ошибка	среднее	ошибка
0,0412*	цефоперазон- сульбактам (г) ^{1,3}	0	0	10,33	4,67
0,3594	цефотаксим (г) ^{2,3}	16,89	5,33	23,75	5,54
0,1691	левофлоксацин (г)	2,56	1,4	5,79	1,91
-	ципрофлокса- цин (г)	0	0	0	0
0,3388	метронидазол (г)	0	0	0,38	0,39
0,3388	амоксциллин- клавуланат (г)	0	0	0,67	0,7
0,0447*	азитромицин (г)	0,39	0,41	1,54	0,38
0,7257	гидроксихлоро- хин (г)	1,51	0,57	1,27	0,44
0,1708	ванкомицин (г)	0	0	1,75	1,25
0,1879	дексаметазон (мг)	20	8,83	45,33	17,15
0,8139	моксифлокса- цин (г)	0,62	0,66	0,8	0,42
0,3388	Амикацин	0	0	0,17	0,17
0,9347	Меронем	1,11	1,18	1,25	1,31
0,0187*	Флюконазол	0	0	0,43	0,16
0,0124*	количество антибиотиков	1,33	0,43	3,33	0,62
0,9053	АМТ амбулатор- но (%)	0,44	0,17	0,42	0,14
0,0816**	диарея (%)	0	0	25	13
0,2193	длительность симптомов (сут.)	10,44	1,3	3,33	0,62

Примечание: * – статистически достоверное различие показателей, ** – тенденция к значимому различию показателей.

Таблица 3

Различие среднего койко-дня у пациентов возрастной группы 61-80 лет со среднетяжелым течением COVID19-пневмонии*

	Группа 1 при исходной госпитализации в инфекционное отделение		Группа 2 при первоначаль- ной госпитализа- ции в отделения главного корпуса	
	среднее	ошибка	среднее	ошибка
мужской пол (%)	42,86	0,11	41,67	0,14
средний возраст (лет)	66,76	0,92	68	1,12
количество фоновых заболеваний	1,33	0,29	1,5	0,24
койко-день**	13,52	1,29	17,92	2,43

Примечание: * – слепым методом группы стандартизованы по полу, возрасту, тяжести течения и количеству фоновых заболеваний, ** – тенденция к достоверному различию показателей.

Так, выявлена тенденция к достоверно более частому применению цефоперазона-сульбактама и достоверно более частое использование цефотаксима (и суммарно цефалоспоринов 3-го поколения) в группе 2.

В частности, при первоначальной госпитализации в инфекционное отделение цефоперазон-сульбактам не назначался вообще, тогда как при первичной госпитализации в другие отделения его средняя доза составила 8,36 г на одного больного, при этом в случаях его назначения средняя доза на 1 пациента составила 31 г.

Также в группе 2 выявлена тенденция к более частому назначению азитромицина и более редкому использованию гидроксихлорохина.

Среднее количество назначаемых антибиотиков на 1 больного в сравниваемых группах также достоверно различалось (было значительно меньше в группе 1 – 1,29 препарата на больного против 2,64).

При этом длительность сохранения симптоматики в группе 1 была достоверно меньше (10,05 против 15,27).

Таблица 4

Назначаемое лечение (средняя курсовая доза) и показатели его эффективности у пациентов возрастной группы 61-80 лет со среднетяжелым течением COVID19-пневмонии

р	показатель	Группа 1 (n=21) при исходной госпитализации в инфекцион- ное отделение		Группа 2 (n=11) при перво- начальной госпитализации в отделения главного корпуса	
		сред- нее	ошиб- ка	сред- нее	ошиб- ка
0,0904**	цефоперазон- сульбактам (г) ^{1,3}	0	0	8,36	4,68
0,0087*	цефотаксим (г) ^{2,3}	11,81	3,93	24,55	2,52
0,8893	левофлоксацин (г)	1,76	0,87	1,95	1,13
0,3293	ципрофлоксацин (г)	0,17	0,18	0	0
0,3293	метронидазол (г)	0,64	0,66	0	0
0,3293	амоксциллин- клавуланат (г)	0,51	0,53	0	0
0,1089**	азитромицин (г)	0,93	0,28	1,68	0,38
0,1037**	гидроксихлорохин (г)	1,56	0,38	0,69	0,38
0,2313	ванкомицин (г)	0,81	0,59	0,09	0,1
0,1688	дексаметазон (мг)	15,05	5,68	36,18	14,09
0,1178	моксифлоксацин (г)	0	0	1,2	0,74
0,0007*	количество антибиотиков	1,29	0,27	2,64	0,26
0,941	АМТ амбулаторно (%)	0,29	0,13	0,27	0,26
0,4379	диарея (%)	19	9	9	9
0,0204*	длительность симптомов (сут)	10,05	1,21	15,27	1,78

Примечание: * – статистически достоверное различие показателей, ** – тенденция к значимому различию показателей.

Выводы

1. При лечении пациентов с COVID19-пневмонией средней тяжести не целесообразно исходно рассматривать вирусно-бактериальную и тем более первично бактериальную этиологию поражения легких.

2. Широкое назначение антибиотиков как минимум не уменьшает длительность заболевания, а по полученным данным можно говорить об однозначном увеличении этого показателя в возрастной группе 61-80 лет.

3. Лихорадка при COVID19-пневмонии является проявлением вирусного поражения легких и не может рассматриваться в качестве показателя для применения антибактериальных препаратов.

4. Рациональное (по показаниям) использование антибиотиков при лечении COVID19-пневмонии позволяет снизить частоту развития их побочных

эффектов и вероятно положительно влияет на исход заболевания.

5. Таким образом, при ведении пациентов со среднетяжелым течением COVID19-пневмонии при отсутствии четких признаков присоединения бактериального процесса следует избегать назначения антибактериальных препаратов.

Литература

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020) // Rosminzdrav.ru. – Режим доступа: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C_COVID-19_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A%D0%9A%D0%9A_COVID-19_v7.pdf).

2. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19 / Timothy M. Rawson, Damien Ming, Raheelah Ahmad, Luke S. P. Moore, and Alison H. Holmes / Nat Rev Microbiol. 2020 Jun 2 : 1–2. doi: 10.1038/s41579-020-0395-y [Epub ahead of print].

3. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing / Timothy M Rawson, Luke S.P. Moore, Nina Zhu, Nishanthi Ranganathan, Keira Skolimowska, Mark Gilchrist, Giovanni Satta, Graham Cooke, Alison Holmes, et al. / Clin Infect Dis. 2020

May 2; ciaa530. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa530> pmid: 32358954.

4. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / Bradley J. Langford, Miranda So., Sumit Raybardhan, Valerie Leung, Duncan Westwood, Derek R. MacFadden, Jean-Paul R. Soucy, Nick Daneman / Clinical Microbiology and Infection. 12 July 2020.

5. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance – May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19> [cited 2020 Jun 4].

6. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! / B.D. Huttner, G. Catho, J.R. Pano-Pardo, C. Pulcini, and J. Schouten / Clin Microbiol Infect. 2020 Jul; 26(7): 808–810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.

Literature

1. Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 7 (06/03/2020) // Rosminzdrav.ru. – Access mode: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C_COVID-19_v7.pdf.

2. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19 / Timothy M. Rawson, Damien Ming, Raheelah Ahmad, Luke S. P. Moore, and Alison H. Holmes / Nat Rev Microbiol. 2020 Jun 2: 1-2. doi: 10.1038 / s41579-020-0395-y [Epub ahead of print].

3. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing / Timothy M Rawson, Luke S.P. Moore, Nina Zhu, Nishanthi Ranganathan, Keira Skolimowska, Mark Gilchrist, Giovanni Satta, Graham Cooke, Alison Holmes, et al. / Clin Infect Dis. 2020

May 2; ciaa530. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa530> pmid: 32358954.

4. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / Bradley J. Langford, Miranda So., Sumit Raybardhan, Valerie Leung, Duncan Westwood, Derek R. MacFadden, Jean-Paul R. Soucy, Nick Daneman / Clinical Microbiology and Infection. 12 July 2020.

5. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance – May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19> [cited 2020 Jun 4].

6. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! / B.D. Huttner, G. Catho, J.R. Pano-Pardo, C. Pulcini, and J. Schouten / Clin Microbiol Infect. 2020 Jul; 26 (7): 808-810. doi: 10.1016 / j.cmi.2020.04.024.

Координаты для связи с авторами: Журавлев Ярослав Александрович – канд. мед. наук, зав. инфекционным отделением КГБУЗ «ГКБ №10 Хабаровска», тел. 8-(4212)-78-41-47, e-mail: suba-rus@mail.ru; Кривошеев Константин Васильевич – врач-инфекционист КГБУЗ «ГКБ № 10» г. Хабаровска, тел. +7-924-210-04-15, e-mail: terticollis@ya.ru; Сыркова Ольга Александровна – врач-инфекционист КГБУЗ «ГКБ № 10» г. Хабаровска, тел. +7-909-848-36-07, e-mail: medicus_malus@mail.ru.

