

Отсроченное назначение антибактериальной терапии при острых инфекциях дыхательных путей на первичном этапе: риск или польза?

Острые инфекции дыхательных путей (ОИДП) – самая частая причина обращений за первичной медицинской помощью среди детского населения. Усиление симптомов в первые дни заболевания часто вызывает беспокойство у родителей и служит основным мотивом требования от врачей назначить ребенку антибиотик или самолечения антибиотиками. Не нужно лишний раз напоминать, что бесконтрольный прием антибиотиков, часто незаконченными курсами, является основным фактором развития резистентности к ним возбудителей и что это снижает эффективность антибактериальной терапии при более серьезных инфекциях.

Отсроченное назначение антибиотиков или их неназначение при неосложненных ОИДП рекомендуется международными руководствами и Национальным институтом здоровья и совершенствования клинической практики Великобритании (NICE). Систематические обзоры и метаанализы, включая два коокрановских, показали, что отсроченное назначение является эффективной стратегией в борьбе с необоснованным использованием антибиотиков, но заставляет пациентов «терпеть» симптомы (Atroll B. et al., 2003; Arnold S. et al., 2005; Spurling G. et al., 2010). Продолжаются дискуссии о том, является ли неназначение антибиотиков лучшей стратегией по сравнению с отсроченным назначением, поскольку по данным метаанализа G. Spurling et al. (2010), это лишь незначительно уменьшало частоту использования антибиотиков. Исследования у пациентов с острой болью в горле и острыми инфекциями нижних дыхательных путей (Little P.S. et al., 1997; 2005) показали, что немедленное или отсроченное назначение по сравнению с неназначением антибиотиков может сокращать количество повторных обращений к врачам, но статистической мощности было недостаточно для сравнения эффективности этих стратегий в разрешении симптомов и снижении частоты осложнений. Никогда не сравнивались между собой разные варианты отсроченного назначения антибиотиков, которые могут быть следующими: повторный визит в амбулаторию для получения рецепта, запрос рецепта по телефону, отсрочка даты приема лекарства, выдача рецепта пациенту с рекомендацией выжидания и приема антибиотика по собственному усмотрению.

Британские ученые провели крупнейшее на сегодняшний день исследование по изучению эффективности и безопасности различных вариантов отсроченного назначения или неназначения антибиотиков при ОИДП. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании Paul Little и соавт. на достаточно большой выборке пациентов в условиях реальной практики врачей первичного звена сравнивались вышеперечисленные варианты отсроченного назначения антибиотиков со стратегиями немедленного назначения и неназначения при ОИДП различной локализации. Особенностью данного исследования было то, что учитывалось влияние на результаты параллельного использования анальгетиков/жаропонижающих средств и ингаляций паром, которые являются частыми рекомендациями британских врачей в лечении ОИДП.

Материал, дизайн и методы исследования

В исследование включали пациентов с диагнозом ОИДП, установленным врачами первичного звена: острой простудой (острым назофарингитом), гриппом, острой болью в горле, средним отитом, синуситом, острым ларингитом или инфекциями нижних дыхательных путей. Всего включили 889 больных старше 3 лет с ОИДП, которые получали первичную медицинскую помощь с марта 2010 г. по март 2012 г. у 53 врачей в 25 амбулаториях. Решение о назначении или неназначении антибиотиков принимали лечащие врачи. Изначально рандомизация (случайное распределение в группы) применялась только в отношении разных вариантов отсрочки антибиотиков. Из 889 участников 556 были рандомизированы как не нуждающиеся в немедленной антибиотикотерапии. Их рандомизировали в 4 группы: 1) запрос рецепта на антибиотик по телефону; 2) отсрочка даты приема антибиотика; 3) самостоятельный повторный визит за рецептом; 4) выдача рецепта пациенту на первом визите с рекомендацией выжидания. Каждую группу дополнительно разбили на 12 подгрупп по следующим признакам: по использованию определенных жаропонижающих средств (ибупрофен, парацетамол или оба препарата); регулярному приему жаропонижающих средств в сравнении с приемом «по требованию»; рекомендацией лечиться паровыми ингаляциями в сравнении с отсутствием такой рекомендации. Такое распределение было сделано для того, чтобы оценить влияние дополнительных рекомендаций на эффективность сравниваемых стратегий назначения антибиотиков в разрешении симптомов, поскольку очевидно, что и жаропонижающие средства, и ингаляции могут существенно влиять на симптомы ОИДП или психологию их восприятия пациентами.

Рандомизированная группа немедленного назначения антибиотиков была предусмотрена для включения в исследование большего количества пациентов и изучения двух важных вопросов: 1) как часто врачи принимают решение

о немедленном начале антибиотикотерапии; 2) каковы результаты сопоставления исходов и частоты осложнений между пациентами, которым назначались или не назначались антибиотики.

Уже в ходе набора пациентов были опубликованы результаты систематических обзоров, согласно которым отсроченное назначение антибиотиков может приводить к более частому их использованию по сравнению с неназначением на первом визите. Поэтому авторы исследования приняли решение добавить с января 2011 г. рандомизированную группу неназначения антибиотиков для более точной оценки эффекта отсроченного назначения по сравнению с альтернативными стратегиями. Таким образом, групп рандомизации стало пять. Следует обратить внимание, что под неназначением подразумевалось неназначение врачом антибиотика на первом визите. Последующие возможные назначения антибиотиков регистрировались и в этой группе для сопоставления с другими стратегиями.

Статистический анализ проводился «по намерению лечить» (intention to treat, ITT-анализ). Первичные анализируемые исходы – тяжесть симптомов ОИДП по результатам самооценок пациентами или родителями детей в конце второго и четвертого дней заболевания (в дни со второго по четвертый симптомы большинства ОИДП достигают максимума). Для этого пациентам выдавали специальные двухдневные дневники с определенными определениями симптомов: общее недомогание, лихорадка, боль в горле, кашель, боль в области лица или синусов, боль в ухе, ринорея или заложенность носа, нарушения дыхания, нарушения сна, влияние на повседневную жизнедеятельность. Пациенты оценивали выраженность симптомов в баллах от 0 (отсутствие) до 6 (хуже быть не может). На 2–3-й день ведения дневников пациентами контролировалось телефонными звонками. Если возникали какие-либо проблемы с заполнением дневников, проводили короткий опрос для оценки тяжести симптомов по телефону.

Тяжесть симптомов была выбрана в качестве первичного исхода по причине того, что в предыдущих исследованиях отсроченное назначение антибиотиков ассоциировалось с худшим контролем симптомов. Кроме того, сравнение тяжести отдельных симптомов в первые дни хорошо отражает влияние антибиотикотерапии на течение разных по локализации ОИДП. Полное разрешение симптомов было принято в качестве вторичного исхода, поскольку их длительность зависит от варианта ОИДП.

Также в качестве вторичных исходов оценивались:

- использование антибиотиков в течение 14 дней после включения в исследование;
- побочные эффекты (отмечались в дневниках);
- результаты измерений температуры тела утром и вечером;
- длительность симптомов, оцененных как умеренно тяжелые и тяжелые;
- повторные визиты с ухудшением состояния или осложнениями;
- вера пациентов в эффективность антибиотиков и удовлетворенность лечением.

Во вторичном анализе сравнивали перечисленные исходы с таковыми в группе немедленного назначения антибиотиков.

Результаты

Из 889 пациентов 333 (37%) антибиотики были назначены на первом же визите, а остальные 556 (63%) были включены в рандомизированную фазу исследования. По исходным характеристикам и диагнозам разных ОИДП группы были хорошо сбалансированы. У пациентов, которым антибиотики назначали сразу после диагностики, были незначительно более выраженные симптомы ОИДП и чаще устанавливались диагнозы инфекций нижних дыхательных путей, чем верхних дыхательных путей. Однако статистическое исключение этих различий не повлияло на выводы сравнительного анализа эффективности стратегий отсроченного назначения и неназначения. Среди 264 рандомизированных пациентов, которые полностью заполнили дневники самонаблюдения и принимали антибиотики в отсроченных режимах, медиана начала приема была одинаковой при всех вариантах отсроченного назначения – на 4-й день после первого визита.

Первичный исход. Средняя выраженность симптомов на 2-й и 4-й дни заболевания почти не различалась между

группами неназначения и четырьмя группами отсроченного назначения антибиотиков (по повторному звонку, с отсроченной датой, с повторным визитом, по усмотрению пациента): 1,62; 1,60; 1,82; 1,68 и 1,75 соответственно; вероятностный критерий χ^2 2,61; $p=0,625$ (различия не достоверны).

Вторичные исходы. Длительность симптомов, определенных как умеренно тяжелые или тяжелые, также не различалась: медиана длительности 3 дня в группе неназначения антибиотиков и 4 дня в группах отсроченного назначения; $p=0,368$.

Частота использования антибиотиков была ожидаемо самой низкой в группе неназначения на первом визите – 26%. Частота применения антибиотиков при четырех вариантах отсрочки назначения была следующей: по повторному звонку – 37%, с отсроченной датой – 37%, с повторным визитом – 33%, по усмотрению пациента – 39%. Эти различия между группами были статистически недостоверными: χ^2 4,96; $p=0,292$.

Наблюдалось небольшое и статистически недостоверное различие в удовлетворенности пациентов назначенным лечением (79, 74, 80, 88 и 89% соответственно; вероятностный критерий χ^2 2,38; $p=0,667$), а также в вере в действие антибиотика (71, 74, 73, 72 и 66% соответственно; χ^2 1,62; $p=0,805$).

Частота использования антибиотиков у пациентов, которым их назначили на первом визите, была самой высокой (97%). Также эти пациенты характеризовались самой сильной верой в эффект антибиотиков (93%). Однако это не улучшало результаты лечения: средняя тяжесть симптомов составила 1,76, а медиана длительности – 4 дня, хотя, напомним, что эти данные не включались в сравнительный статистический анализ с остальными группами.

На первичный исход (тяжесть симптомов) в зависимости от стратегии назначения антибиотиков не повлияли ни режим приема жаропонижающих средств, ни рекомендации врачей проводить ингаляции паром. Также не повлияло на первичный результат и частоту последующего применения антибиотиков присоединение группы с неназначением антибиотиков.

Потенциальные риски и побочные эффекты. Осложнения не намного чаще регистрировались в группе неназначения антибиотиков (3 из 122, 2,5%), чем в группах отсроченного назначения (6 из 432, 1,4%). Частота осложнений в группе немедленного назначения составила 8 из 326 (2,5%). Частота побочных эффектов терапии была сопоставимой между группами.

Обсуждение и выводы

Данное исследование не выявило различий в контроле симптомов ОИДП при использовании разных стратегий антибиотикотерапии и при неназначении антибиотиков. Эти результаты резко контрастируют с реальным поведением врачей, которые назначают антибиотик на первом же визите, боясь «пропустить что-то серьезное», а также с иррациональными убеждениями пациентов, особенно родителей детей, которые «хотят быть уверенными в результатах лечения».

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. Пациенты могли не выполнять предписания врачей, но результаты показали высокую приверженность. Из тех, кому антибиотики назначались в отсроченном режиме, многие их не принимали, а те, кто все же решил принимать, начинали прием примерно в одинаковое время. При отсроченном назначении антибиотики принимали менее 40% больных – не намного больше, чем в группе неназначения, что соответствует результатам предыдущих метаанализов, но контроль симптомов при отсроченном назначении не ухудшался. Хороший контроль симптомов ОИДП может объясняться тем, что в данном исследовании пациентам давали подробные рекомендации по использованию анальгетиков и жаропонижающих средств.

Осложнения были зарегистрированы у 2–3% больных, которым не назначали антибиотики, и у 1% пациентов из групп отсроченного назначения. Дизайн исследования не предусматривал статистического сопоставления частоты осложнений между группами.

Стратегии неназначения антибиотиков на первом визите к врачу или отсроченного назначения привели к тому, что антибиотики использовались менее чем у 40% пациентов с ОИДП, а разрешение симптомов было таким же, как в группе немедленного назначения антибиотиков. Если правильно объяснить это болельным, то неважно, какой из вариантов отсроченного назначения применяется. Остается добавить, что в условиях отечественного здравоохранения отсроченное назначение или неназначение антибиотиков при неосложненных ОИДП затруднено ввиду их безрецептурной доступности.

British Medical Journal 2014; 348: g1606

Подготовил Дмитрий Молчанов

3