

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук
**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Создание и внедрение в широкую медицинскую практику антибактериальных препаратов, по истине, является одним из революционных достижений человечества, благодаря которому преодолено большинство инфекционных заболеваний, уносивших в прошлом миллионы жизней. Однако широкое применение антибиотиков (АБ) таит в себе множество опасностей, так как развитие резистентности микроорганизмов, аллергические реакции и другие побочные действия, которые могут нивелировать пользу от их применения.

Первые сообщения о резистентности микроорганизмов к АБ появились во второй половине XX века [1]. А на рубеже веков проблема резистентности стала глобальной и спровоцировала ряд масштабных международных исследований ее распространенности в различных странах мира (Alexander Project, PROTECT, EARSS, SENTRY, MRL/Focus и др.) [2]. На основании этих исследований создаются руководства по рациональному применению АБ в клинической практике и рекомендации по ограничению неклинического применения этих препаратов.

Одним из ключевых факторов развития и распространения резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является их частое и нерациональное применение. Инфекции дыхательных путей являются наиболее распространенной причиной обоснованного и необоснованного назначения АБ [3].

Для оптимизации подходов к диагностике и лечению инфекций дыхательных путей международные и национальные медицинские сообщества разрабатывают руководства на основании современных данных доказательной медицины. Эти руководства периодически пересматриваются и обновляются при появлении новой информации. Как показал ряд исследований, использование рекомендаций в рутинной врачебной практике значительно повышает эффективность диагностики и антибактериального лечения.

В нашей стране рекомендации по рациональной антибиотикотерапии пневмоний были утверждены рядом Приказов МОЗ Украины (№ 311 от 30.12.1999 г., № 499 от 28.10.2003 и № 128 от 19.03.2007 г.) [4]. Они должны использоваться при диагностике, выборе места лечения и АБ для больных с негоспитальной пневмонией (НП) как одной из наиболее распространенных и опасных инфекций нижних дыхательных путей. Однако, к сожалению, в повседневной деятельности врачей использование утвержденных рекомендаций не всегда находится на должном уровне, что снижает эффективность медицинской помощи и способствует развитию неблагоприятной эпидемиологической обстановки в регионе, формированию и распространению резистентных штаммов возбудителей.

Изучением распространенности, правильности и эффективности назначения лекарственных препаратов на уровне групп пациентов (случайной, специально сформированной) или популяции; влияния лекарственных препаратов на демографические, социальные, экономические аспекты общества, показатели качества жизни занимается фармакоэпидемиология.

Использование большого арсенала фармакоэпидемиологических методов, которые включают описательные исследования (описание случая, серии случаев или изучение длительных тенденций), аналитические исследования (исследование "случай-контроль", когортные исследования, опрашивание больших групп пациентов, врачей и т.д.), анализ использования лекарственных препаратов (оценка использования препаратов в отдельной клинике, разработка программ использования препаратов на ее основе, обзоры применения препаратов на уровне региона, государства), позволяет оценить реальную практику

назначения и потребления АБ, выявить позитивные и негативные тенденции, что является чрезвычайно ценным в разработке и усовершенствовании инструктивных документов по диагностике и лечению различных заболеваний.

Для унификации изучения потребления лекарственных препаратов Центр ВОЗ по Методологии Статистики Лекарств разработал системную классификацию лекарственных препаратов АТС/DDD, которая имеет международный код медикамента и его определенную суточную дозу DDD (Defined Daily Dose). Потребление препарата определяют количеством DDD, которые были приняты в течение определенного времени населением соответствующего региона. Значение DDD может отличаться от одноразовых доз препаратов, которые получает пациент. Например, значение DDD для бензилпенициллина — 3,6 г. Чтобы определить сколько DDD содержит 1 флакон с 1 млн. ЕД (1,0 г) нужно $1,0 \text{ г} / 3,6 \text{ г} = 0,28 \text{ DDD}$. Если известно, что в течение года больными было принято X г бензилпенициллина, то в день, в среднем, принималось $X \cdot 0,28 / 365 \text{ DDD}$.

Поведенный на рубеже веков обзор потребления АБ в Европе показал, что наиболее высокий уровень их использования наблюдается в южных странах: Греции — от 25,06 до 31,4 DDD/1000, Франции — от 28,97 до 34,33 DDD/1000, Португалии — от 23,2 до 27,7 DDD/1000, Италии — от 24,5 до 25,63 DDD/1000, Словакии — от 25,59 до 26,63 DDD/1000. В то же время в северных странах потребление АБ почти в 2 раза меньше: в Австрии — от 11,86 до 13,19 DDD/1000, в Германии — от 13,9 до 14,94 DDD/1000, в Нидерландах — от 9,78 до 10,21 DDD/1000. Лидирующее место во всех странах занимают пенициллины. На втором месте в различных странах находятся цефалоспорины либо макролиды, либо тетрациклины. Фторхинолоны в большинстве стран занимают третье место по частоте потребления [3].

Амбулаторное потребление АБ в Украине по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка "Фармстандарт" компании "МОРИОН" находится на уровне 12 DDD/1000 [5]. Так же, как и в Европе лидирующие позиции на протяжении последних 3-х лет занимают пенициллины. Далее в числе наиболее популярных антибактериальных средств в 2005 г. находились сульфаниламиды с триметопримом, фторхинолоны, тетрациклины, что есть результатом неконтролируемой безрецептурной продажи АБ и низкой осведомленности населения и врачей общей практики о резистентности микроорганизмов и опасных побочных эффектах сульфаниламидов и тетрациклинов.

В последующие 2 года отмечается увеличение потребления пенициллинов, фторхинолонов, макролидов, цефалоспоринов и постепенное снижение продаж тетрациклинов и сульфаниламидов с триметопримом.

Соответствующие изменения наблюдаются и среди антибактериальных препаратов-лидеров. Если в 2005 г. самым потребляемым препаратом был бисептол, то в 2007 г. его заменил амоксил. Анализ затрат на антибактериальное лечение показал, что в 2007 г. увеличились объемы продаж аугментина и снизились затраты на цефазолин, бисептол, макропен.

В целом наблюдается позитивная тенденция в потреблении АБ в нашей стране, что свидетельствует о распространении информации об эффективных современных препаратах.

Целью нашего исследования стало выявление особенностей назначения АБ пациентам с НП, которые находились на стационарном лечении, оценка соответствия назначений действующим в Украине инструктивным документам.

Материалы и методы

В исследование были включены 895 больных, лечившихся по поводу НП в городской клинической больнице № 1 г. Винни-

цы с 2004 по 2006 годы. Среди них было 435 (48,6 %) мужчин и 460 (51,4 %) женщин. Средний возраст пациентов был $58,6 \pm 10,3$ года. Пациенты 3 клинической группы, т.е. требовавшие госпитализации в терапевтическое отделение, составили 92,4 % (827 человек), пациенты 4 группы, требовавшие госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, составили 7,6 % (68 человек).

Для оценки антибактериальной терапии учитывали препараты, которые назначались пациенту в амбулаторных условиях и в условиях стационара. Анализировалась монотерапия, комбинированная терапия, адекватность дозы препарата и продолжительность лечения.

Начальная антибактериальная терапия считалась эффективной, если у пациента наступало выздоровление без необходимости замены АБ или усиления антибактериальной терапии путем добавления других препаратов.

Таблица 1

Спектр антибактериальных препаратов, назначенных в амбулаторных условиях до поступления в стационар (n=259)

Препарат	Абс.	%
Пенициллины:	68	26,3
Ампициллин	8	3,1
Амоксициллин	22	8,5
Ампиокс	16	6,2
Амоксициллин/клавуланат	22	8,5
Цефалоспорины:	119	45,9
1 поколение (цефазолин, цефалексин)	66	25,5
2 поколение (цефуоксим)	3	1,2
3 поколение (цефтриаксон, цефотаксим)	50	19,3
Макролиды:	55	21,2
Мидекамицин	24	9,3
Кларитромицин	6	2,3
Азитромицин	14	5,4
Спирамицин	4	1,5
Рокситромицин	3	1,2
Эритромицин	4	1,5
Фторхинолоны:	37	14,3
Ципрофлоксацин	15	5,8
Норфлоксацин	11	4,2
Офлоксацин	5	1,9
Пефлоксацин	3	1,2
Ломефлоксацин	3	1,2
Доксициклин	6	2,3
Ко-тримоксазол	15	5,8

Таблица 2

Комбинированная антибактериальная терапия в амбулаторных условиях (n=53)

Комбинация антибактериальных препаратов	абс	%
Рациональное сочетание — 34%		
Цефалоспорин+макролид	10	18,9
Аминопенициллин+макролид	8	15,1
Ошибочное сочетание — 66%		
Аминопенициллин+цефалоспорин	11	20,8
Цефалоспорин+классический фторхинолон	7	13,2
Аминопенициллин+ко-тримоксазол	6	11,3
Аминопенициллин+классический фторхинолон	3	5,7
Цефалоспорин+ко-тримоксазол	3	5,7
Макролид+ко-тримоксазол	2	3,8
Макролид+классический фторхинолон	2	3,8
Макролид+линкомицин	1	1,9

Начальная антибактериальная терапия считалась неэффективной, если АБ заменяли другим препаратом или усиливали его другим АБ, если у пациента возникали осложнения пневмонии, требующие перевода в торакальное отделение, или в случае смерти пациента.

Статистическую обработку проводили путем вычисления стандартного набора описательной статистики, хи-квадрата при помощи программы SPSS 13.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

До поступления в стационар на амбулаторном лечении по поводу инфекций дыхательных путей, которые включали ОРВИ, острый бронхит, негоспитальную пневмонию, находилось 422 человека (47,2 %). Антибактериальную терапию получали 259 человек (61,4 %), из них 206 (79,5 %) человек лечились одним препаратом, остальные 53 пациента (20,5%) получали комбинацию из 2 препаратов. Остальным пациентам АБ не назначали, т.к. на момент первичного осмотра надобности в них не было. Длительность амбулаторной антибиотикотерапии составила в среднем $4,5 \pm 2,3$ дня. Спектр препаратов, которые назначались больным до поступления в стационар, представлен в табл. 1.

Учитывая то, что пациенты, получавшие АБ в амбулаторных условиях, в последующем были госпитализированы, можно считать назначенную терапию неэффективной.

Очевидно, это связано с неадекватным выбором препаратов. Больше половины пациентов получали препараты, не эффективные в отношении основных возбудителей НП: цефалоспорины 1 поколения (25,5 %), ампициллин для перорального применения (3,1 %), ампиокс (6,2 %), классические фторхинолоны (14,3 %).

Доксициклин и ко-тримоксазол являются препаратами, к которым, по данным исследования ПеГАС, зарегистрирован высокий уровень резистентности респираторных патогенов в странах бывшего СССР (ко-тримоксазол — 32,4 %, доксициклин — 27,1 %), поэтому они не рекомендованы для лечения инфекций дыхательных путей [6].

Среди макролидных АБ наименее эффективным оказался мидекамицин (9,3 %), что возможно связано с узким спектром действия препарата и должно учитываться при назначении лечения инфекций нижних дыхательных путей.

Цефалоспорины 2 и 3 поколения являются препаратами, активными в отношении респираторных патогенов, однако это парентеральные препараты, и их использование в амбулаторной практике не рекомендуется.

Анализ соответствия антибактериальной терапии государственному инструктивному документу приказу № 499 МЗ Украины от 28.10.2003 г., которым должны были руководствоваться врачи, назначая лечение в амбулаторных условиях, выявил, что меньше четверти (20,4 %) пациентов получали рекомендованные антибиотики. В подавляющем большинстве случаев (79,6 %) выбор АБ был ошибочным.

Комбинированная антибактериальная терапия в амбулаторных условиях была назначена 53 пациентам. Рациональные и нерациональные сочетания АБ препаратов представлены в табл. 2.

Сочетание макролидов с цефалоспорином или аминопенициллинами является высокоэффективным, что подтверждено многими исследованиями. Поэтому эти комбинации являются наиболее оптимальными и рекомендованы для лечения НП в условиях стационара. В амбулаторных условиях только треть комбинаций АБ оказалась рациональной.

Ошибочной является комбинация цефалоспоринов и аминопенициллинов, т.к. эти препараты относятся к одной группе АБ — бета-лактамам, и имеют сходный механизм и спектр антимикробного действия. Их сочетание не усиливает антибактериальный эффект, а только способствует проявлению и усилению побочных реакций.

Рациональность сочетания фторхинолонов с другими АБ является очень сомнительной. Классические фторхинолоны, которые преимущественно назначались как стартовая терапия в амбулаторных условиях, не имеют соответствующего спектра действия для лечения НП. Поэтому ни в качестве монотерапии,

ни в сочетаниях они не рекомендованы при этом заболевании. Респираторные фторхинолоны, могут быть использованы как альтернативные препараты или препараты второй линии. Они имеют широкий спектр действия и их разумно комбинировать только в случае синегнойной инфекции, что крайне редко встречается при НП.

Неверным является применение комбинаций с ко-тримоксазолом из-за критически высокого уровня устойчивости микроорганизмов к нему. Назначение ко-тримоксазола никоим образом не способствует усилению действия какого-либо АБ и излечению от НП. А если учесть, что препарат может вызвать серьезные побочные эффекты со стороны почек и кроветворной системы, то его назначение будет не только не рациональным, но и опасным.

Неадекватная терапия в амбулаторных условиях привела к ухудшению состояния пациентов, что потребовало госпитализации.

При поступлении в стационар антибактериальная монотерапия была назначена 536 (59,9 %) пациентам: первоначальная — 337 (62,9 %), повторная (замена неэффективного в амбулаторных условиях антибиотика) — 199 (37,1 %). Комбинированное антибактериальное лечение получали 359 (40,1 %) пациентов.

Выбор АБ для лечения госпитализированных больных оказался более адекватным (табл. 3). Большинство назначений АБ являются препаратами выбора, которые рекомендованы для лечения НП III и IV групп: защищенный аминопенициллин (амоксциллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам), цефтриаксон, цефотаксим, цефутоксим, кларитромицин, азитромицин, спирамицин. Альтернативными препаратами — респираторны-

ми фторхинолонами гатифлоксацином и левофлоксацином — лечились 5 % пациентов.

В то же время наблюдается более четверти ошибочных назначений препаратов, которые либо не активны против основных респираторных патогенов — амикацин (9,5 %), метронидазол (3 %), либо их активность низкая — классические фторхинолоны (18,8 %), цефазолин (1,6 %), мидекамицин (1,7 %).

Для антибактериальной монотерапии чаще всего использовали защищенный аминопенициллин (22,5 %), затем назначались цефтриаксон (17,2 %) и ципрофлоксацин (8,9 %). Если назначение первых двух препаратов является правильным, то применение последнего не обеспечивает полноценного антибактериального действия против пневмококка и других грампозитивных микроорганизмов, вызывающих негоспитальную пневмонию.

С другой стороны наблюдается одинаково частое назначение респираторных фторхинолонов в качестве монотерапии и в составе комбинаций АБ. Это является грубой ошибкой, т.к. препараты имеют достаточно широкий спектр действия и сочетание их с другими АБ не усиливает действие на возбудителей, но может способствовать развитию побочных негативных явлений, резистентных микроорганизмов.

Позитивным и адекватным является использование в составе комбинированной терапии макролидов. Эти АБ активны в отношении основных респираторных возбудителей, в т.ч. и атипичных, поэтому их сочетание с бета-лактамами обеспечивает очень высокую антибактериальную эффективность при НП. Кроме того, макролиды имеют противовоспалительные, иммуномодулирующие, бронхолитические свойства, что особенно актуально при респираторной инфекции. Способность этих препаратов

Таблица 3

Антибактериальные препараты, назначенные при поступлении в стационар (n=895)

Препарат	Всего назначений		Монотерапия		Компонент комбинации	
	абс	%	абс	%	абс	%
амоксциллин/клавуланат	361	40,3	201	22,5	160	17,9
цефтриаксон	327	36,5	154	17,2	173	19,3
ципрофлоксацин	160	17,9	80	8,9	80	8,9
кларитромицин	120	13,4	3	0,3	117	13,1
амикацин	85	9,5	11	1,2	74	8,3
азитромицин	54	6,0	3	0,3	51	5,7
цефотаксим	37	4,1	30	3,4	7	0,7
гатифлоксацин	36	4,0	22	2,5	14	1,5
метронидазол	27	3,0	0	0	27	3,0
мидекамицин	15	1,7	2	0,2	13	1,5
цефазолин	14	1,6	10	1,1	4	0,5
цефутоксим	9	1,0	4	0,5	5	0,6
левофлоксацин	9	1,0	5	0,6	4	0,5
Ампициллин/сульбактам	7	0,8	7	0,8	0	0
пенициллин	7	0,8	0	0	7	0,8
рифампицин	5	0,6	1	0,1	4	0,5
спирамицин	5	0,6	0	0	5	0,6
пекфлоксацин	5	0,6	0	0	5	0,6
линкомицин	4	0,5	2	0,2	2	0,2
амоксциллин	4	0,5	0	0	0	0
ампиокс	4	0,5	3	0,3	1	0,1
ампициллин	3	0,3	2	0,2	1	0,1
оксициллин	3	0,3	2	0,2	1	0,1
офлоксацин	3	0,3	2	0,2	1	0,1
цефепим	2	0,2	2	0,2	0	0
цефалексин	1	0,1	1	0,1	0	0

Таблиця 4

**Первоначальная комбинированная антибиотикотерапия
в стационаре (n=359)**

Сочетание антибиотиков	Первичная антибиотикотерапия (n=260)		Замена амбулаторного антибиотика (n=99)	
	абс	%	абс	%
Цефалоспорины+макролиды	94	36,2	27	27,3
Пенициллины+фторхинолоны	38	14,6	11	11,1
Пенициллины+макролиды	34	13,1	13	13,1
Цефалоспорины+амикацин	19	7,3	8	8,1
Цефалоспорины+фторхинолоны	20	7,7	12	12,1
Фторхинолоны+амикацин	18	6,9	7	7,1
Фторхинолоны+макролиды	6	2,3	9	9,1
Три антибиотика	29	11,2	10	10,1
Четыре антибиотика	2	0,8	2	2,0

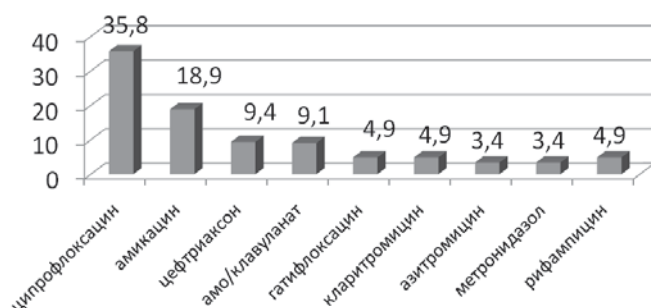


Рис. Спектр антибиотиков (%), которые назначались для повторного курса при негоспитальной пневмонии

разрушать защитную биопленку, которую вырабатывают некоторые грамотрицательные микроорганизмы (*P. aeruginosa*, *H. influenza*), трудно поддающиеся действию АБ, делает их надежным и сильным оружием в борьбе с резистентными инфекциями дыхательных путей, особенно если они развиваются на фоне структурных заболеваний легких.

При назначении первичной комбинированной антибактериальной терапии в стационаре наиболее популярным и правильным было сочетание макролидов с цефалоспоридами 3 поколения (табл. 4). Рациональным также было сочетание пенициллинов и макролидов. Эффективность указанных комбинаций подтверждена многими клиническими исследованиями и рекомендуется для лечения данной категории больных государственными инструктивными документами.

Вторая наиболее популярная комбинация АБ — сочетание пенициллинов (чаще амоксициллинов) и фторхинолонов (как правило, ципрофлоксацин) не рекомендуется для лечения НП, так как аминопенициллины достаточно эффективны в отношении основных респираторных патогенов, а для влияния на возможную атипичную флору разумнее использовать макролиды. Применение "классических" фторхинолонов при НП в некоторой степени может повлиять на возбудителя заболевания, но подавление грамотрицательной микрофлоры кишечника может вызвать значительные нежелательные побочные эффекты, развитие кандидоза, дисбактериоза, способствовать развитию резистентности к этой группе препаратов. В некоторых клинических ситуациях, когда предполагается грамотрицательный возбудитель заболевания комбинация пенициллинов и фторхинолонов может быть оправдана, особенно если учесть фармакоэкономические преимущества ее использования.

Сочетание фторхинолонов с цефалоспоридами или амикацином может быть использовано лишь при наличии данных о

НП, вызванной грамотрицательными энтеробактериями (*E. coli*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*), что бывает крайне редко у больных с ослабленным иммунитетом и хроническими структурными заболеваниями дыхательных путей.

Первоначальная антибактериальная терапия в условиях стационара была эффективной у 600 (67%) пациентов. Неэффективным первоначальное лечение оказалась у 295 (33%) больных, из них повторный курс антибактериальной терапии был назначен 265 пациентам (29,6%) и умерли от НП 30 (3,4%) человек.

Для повторного курса антибактериальной терапии более трети пациентов назначался ципрофлоксацин, около 20% пациентов — амикацин (рис.).

Это является грубой ошибкой, т.к. эти препараты не активны в отношении респираторных возбудителей. Они влияют преимущественно на грамотрицательную флору, при этом у ципрофлоксацина спектр действия шире, у амикацина он очень узкий. Назначать эти препараты рационально при синегнойной инфекции. В других клинических ситуациях у больных НП они не показаны.

Нерациональным является также назначение для повторного курса цефтриаксона, амоксициллин/клавуланата, кларитромицина, азитромицина, т.к. это препараты выбора для первоначального лечения НП, при его неэффективности следует назначать препараты более широкого спектра действия — респираторные фторхинолоны.

Назначение метронидазола может быть оправдано только в составе комбинации при возникновении осложнений НП, таких как абсцесс или эмпиема.

Применение рифампицина при НП не рационально, т.к. препарат используют для лечения туберкулеза и его частое назначение при других инфекциях дыхательных путей может способствовать развитию резистентности микобактерий туберкулеза.

Согласно данным проведенного фармакоэпидемиологического анализа, только 4,9% пациентов, получавших повторный курс АБ, был назначен соответствующий препарат — гатифлоксацин.

В результате лечения из стационара с выздоровлением выписались 515 (57,5%) пациентов. Потребность в амбулаторном долечивании после выписки из стационара возникла у 307 (34,3%). В связи с развитием осложнений НП 41 (4,6%) пациент переведен в другие лечебные учреждения. НП стала причиной смерти у 30 (3,4%) пациентов.

Заключение

Проведенный анализ антибактериального лечения НП показал, что назначение в амбулаторных условиях препаратов, не рекомендованных для лечения НП (79,6%), приводит к ухудшению состояния пациентов и их последующей госпитализации.

Уровень ошибочных назначений первоначальной антибактериальной терапии в стационаре меньший (27,6%), что свидетельствует о лучшем знании врачей стационара стандартов лечения НП. Однако назначение повторных курсов антибактериальной терапии в основном не соответствует препаратам второго ряда для лечения НП.

В целом прослеживается позитивная тенденция в назначении антибактериальных препаратов для лечения НП. Для уменьшения объема не рационального использования АБ при инфекциях дыхательных путей следует более настойчиво и широко проводить образовательные программы среди врачей и сформировать систему мониторингового контроля адекватного применения этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 304 с.
2. Gialdroni G. Variability of antibiotic use and resistance in Europe // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2002. — Vol. 8, Supplement 1. — S. 106.
3. Ferech M. et al. *Antimicrob Chemother*, 2006;doi: 10.1093/jac/dkl188
4. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пulьмонологія". — Київ. — 2007 р. — 146 с.
5. Кармалита Е. Е., Юрьев К. Л. Амбулаторное потребление антибактериальных средств в Украине // *Укр. мед. часопис*. — 2008. — 1(63) — I/II. — С. 105–110.
6. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*/ под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова/ www.antibiotic.ru/ab/007-11shtml.