



УДК 615.221:616.233-002

Е. В. Герасименко, И. А. Отришко, И. С. Мукомел

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

УДК 615.221:616.233-002

Е. В. Герасименко, И. А. Отришко, И. С. Мукомел

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Оценена рациональность антибиотикотерапии, которую назначали в стационаре пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей соответственно действующим рекомендациям. Защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавулоновая кислота) составили 1,85 % назначений, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) — 46,30 %, макролиды (азитромицин, рокситромицин) — 12,96 и 1,85 % соответственно. Альтернативными препаратами были респираторы фторхинолоны (левофлоксацин — 11,11 %), в 17 % случаев была назначена комбинируемая антибиотикотерапия (в первую очередь цефтриаксон/азитромицин — 71,43 %), а в качестве монотерапии — цефтриаксон (42,42 %) и левофлоксацин (21,21 %).

Назначение антибиотикотерапии при инфекциях нижних дыхательных путей в целом отвечают стандартам. Для уменьшения частоты нерациональных назначений необходима консультация клинического провизора.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, стандарты лечения, негоспитальные инфекции нижних дыхательных путей, эффективность, безопасность.

UDC 615.221:616.233-002

Ye. V. Gerasimenko, I. A. Otrishko, I. S. Mukomel

ANTIBIOTIC TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: APPLIED ASPECTS OF EFFICIENCY AND SAFETY

The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

While conducting the study it was evaluated the rationality of antibiotic prescriptions for patients with respiratory tract infections in accordance with the modern guidelines and recommendations.

It has been shown protected aminopenicillins (amoxicillin/clavulanic acid) were prescribed in 1.85% of case histories, cephalosporins of the III generation (ceftriaxone) were in 46.30%; macrolides (azithromycin, roxithromycin) were in 12.96% and 1.85% cases respectively. Respiratory fluoroquinolones mostly were prescribed as alternative drugs: levofloxacin was administered in 11.11% of cases. In 17% of cases has been prescribed a combined antibiotic therapy, the leading combination was ceftriaxone / azithromycin — 71.43%. As monotherapy, the most frequently prescriptions were ceftriaxone (42.42%) and levofloxacin (21.21%).

The analysis of antibiotic treatment showed that the doctoral prescriptions is according to the recommendations and the standards of treatment. To decrease the frequency of irrational use of antimicrobial drugs for lower respiratory tract infections it should be rationally to conduct the pharmaceutical care of physician by clinical pharmacist to increase the awareness of physicians about the evidence base of antibiotic therapy, pharmacodynamic and pharmacokinetic features of antibiotics, to form the system of drug monitoring.

Key words: antibiotics, standards of therapy, community-acquired respiratory tract infections, efficiency, safety.

Несмотря на постоянно растущий «арсенал» антибиотиков в мире на сегодняшний день внебольничные инфекции дыхательных путей остаются одной из основных причин обращения к врачу и вре-

менной утраты трудоспособности, а также занимают лидирующие позиции в структуре смертности [1; 2].

Наиболее распространенными заболеваниями среди инфекций нижних дыхатель-

ных путей являются обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и внебольничная пневмония. В 2011 г. в Украине они составили 14,4 % среди всех заболеваний органов дыхания [3].



Смертность от ХОЗЛ занимает четвертое место в мире среди причин общей смертности и, по прогнозам ученых, к 2020 г. поднимется на третье. Ежегодно от ХОЗЛ умирают 3 млн человек [4]. Только в Украине распространенность пневмонии составляет 24 005, а смертность — 10,5 случаев на 100 тыс. населения (Я. О. Дзюблик, 2011) [3].

Если этиология внебольничных инфекций верхних дыхательных путей преимущественно вирусная, то большинство внебольничных инфекций нижних дыхательных путей вызваны бактериальной флорой: *H. influenzae* (46,7 %) и *S. pneumoniae* (28,9 %), несколько реже выделяют *H. parainfluenzae* (6,7 %), *M. catarrhalis* (6,7 %), *P. aeruginosa* (4,4 %), *K. pneumoniae* (2,2 %), *Enterobacter cloacae* (2,2 %), *Serratia marcescens* (2,2 %) [5]. Это обуславливает частое назначение антибактериальных препаратов. Однако в 25–75 % случаев они назначаются нерационально [5; 6]. Связано это с эмпирическим подходом к выбору антибиотика, отклонением в следовании стандартам терапии, растущей антибиотикорезистентностью [6–8].

В нашей стране рекомендации по рациональной антибиотикотерапии пневмоний, а также инфекционных обострений ХОЗЛ были утверждены приказами МЗ Украины (№ 311 от 30.12.1999 г., № 499 от 28.10.2003 г. и № 128 от 19.03.2007 г.) [9]. Внимания заслуживают также рекомендации European Respiratory Society и European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease [10]. Согласно обоим стандартам, для лечения негоспитальной пневмонии при проведении эмпирической терапии препаратом первой линии является амоксициллин или амоксициллин/клавулановая кислота, препаратом выбора — цефтриаксон и/или макролиды, альтерна-

тивными препаратами — фторхинолоны III поколения (респираторные фторхинолоны), так как для этих антибактериальных препаратов доказана минимальная резистентность наиболее распространенных возбудителей пневмонии в современной популяции [9; 10]. Выбор препаратов для лечения обострения ХОЗЛ зависит от степени тяжести заболевания, а также от степени функционирования дыхательных путей. В случае неэффективности препаратов первой линии амоксициллина или амоксициллина/клавулановой кислоты назначают цефтриаксон, затем ципрофлоксацин [9; 10].

Однако на практике мы часто сталкиваемся с фактами несоответствия проводимого лечения существующим стандартам и рекомендациям, что способно повлечь за собой снижение эффективности терапии, развитие резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, а также повысить вероятность возникновения нежелательных побочных реакций.

Целью исследования стала оценка рациональности антибиотикотерапии, назначаемой пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей, в сравнительном аспекте с действующими в Украине рекомендациями.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование было проведено на базе терапевтического стационара Харькова (название не указано из этических соображений). Было проанализировано ретроспективно 42 истории болезни пациентов пульмонологического профиля терапевтического отделения за период октябрь–декабрь 2012 г. В данной выборке 17 случаев — больные с негоспитальной пневмонией, 25 — пациенты с ХОЗЛ в стадии обострения. Средний возраст пациентов составил

(32,6±10,3) года. Критерии включения: пациенты старше 18 лет, установленный диагноз негоспитальной пневмонии, обострения ХОЗЛ. Критерии исключения: наличие у пациентов в анамнезе сахарного диабета, ишемической болезни сердца, тяжелой почечной или печеночной недостаточности.

Для оценки антибактериальной терапии учитывали препараты, которые назначались пациенту в условиях стационара. Анализировали монотерапию, комбинированную терапию, продолжительность лечения. В качестве критериев эффективности использовали следующие показатели: клинические (нормализация температуры тела, уменьшение или исчезновение кашля); лабораторные (нормализация показателей клинического анализа крови — исчезновение признаков воспаления и отсутствие роста патогенной флоры в бактериологическом анализе мокроты); инструментальные (отсутствие на рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений). Назначенная антибиотикотерапия считалась рациональной в случае выздоровления пациента без замены антибактериального препарата.

Результаты исследований и их обсуждение

При поступлении в стационар антибактериальная монотерапия была назначена 30 пациентам (71,43 %): первоначальная — 27 пациентам, повторная (замена неэффективного антибиотика в случае отсутствия положительного эффекта на третий день терапии) — 3 больным. Комбинированную антибактериальную терапию получали 12 пациентов. Перечень антибактериальных препаратов, которые были назначены в условиях стационара, представлен в табл. 1.

Практически все они являются препаратами выбора



**Перечень антибактериальных препаратов, представленных
в листах врачебных назначений пациентов стационара, абс. (%)**

Фармакологическая группа	Препарат	INN	Всего назначений	Монотерапия	Компонент комбинации
Макролиды	Азитромицин	Азитромицин	6 (11,11)	2 (6,06)	4 (19,05)
Пенициллины	Амоксиклав	Амоксициллин + клавулановая кислота	1 (1,85)	1 (3,03)	0
Тетрациклины	Доксициклин	Доксициклин	5 (9,26)	3 (9,09)	2 (9,52)
Фторхинолоны	Левфлоцин	Левофлоксацин	8 (14,81)	7 (21,21)	1 (4,76)
Линкозамиды	Линкомицин	Линкомицин	1 (1,85)	1 (3,03)	0
Макролиды	Роксид	Рокситромицин	1 (1,85)	0	1 (4,76)
Цефалоспорины	Цефазолин	Цефазолин	3 (5,56)	2 (6,06)	1 (4,76)
Цефалоспорины	Цефобоцид	Цефоперазон	1 (1,85)	1 (3,03)	0
Цефалоспорины	Цефтриаксон	Цефтриаксон	25 (46,30)	14 (42,42)	11 (52,38)
Фторхинолоны	Ципроксол	Ципрофлоксацин	2 (3,70)	2 (6,06)	0
Фторхинолоны	Ципринол	Ципрофлоксацин	1 (1,85)	0	1 (4,76)

для лечения негоспитальной пневмонии III и IV группы и лечения стадии обострения ХОЗЛ согласно действующим в Украине инструктивным документам: защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота) — 1,85 % назначений, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) — 46,30 %, макролиды (азитромицин, рокситромицин) — 12,96 и 1,85 % соответственно. Альтернативными препаратами являются респираторные фторхинолоны, из которых назначался левофлоксацин — 11,11 %. В то же время наблюдались и ошибочные назначения антибиотиков с низкой активностью против респираторных патогенных микроорганизмов пациентам с негоспитальной пневмонией: цефалоспорины I поколения (цефазолин) — 5,56 %, фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин) — 1,85 % (1 случай).

В терапии негоспитальной пневмонии цефтриаксон является препаратом выбора, однако при анализе историй болезни выявлено, что в 50 % случаев его применение не обеспечивало полноценного анти-

бактериального действия, вероятнее всего, ввиду распространения антибиотикоустойчивых микроорганизмов к данному препарату. Это стало предпосылкой для его замены на другой препарат.

В терапии инфекционного обострения ХОЗЛ препарат выбора — цефалоспорины II поколения, хотя пациентам с данным заболеванием наиболее часто назначали цефтриаксон — 43,75 %, а в 3 случаях (5,56 %) — цефазолин (цефалоспорин I поколения). Такое назначение можно считать нерациональным, поскольку спектр действия данного антибиотика распространяется на грамположительную микрофлору, а при обострении ХОЗЛ есть вероятность влияния грамотрицательной микрофлоры. Также для лечения инфекционного обострения ХОЗЛ обоснованным является назначение ципрофлоксацина. В нашем исследовании установлено, что кроме цефалоспоринов в качестве антибактериальной монотерапии пациентам с ХОЗЛ чаще всего назначали левофлоксацин — 15,63 % и доксициклин — 12,50 %.

Комбинированная антибиотикотерапия была назначена в 17 % случаев (табл. 2), среди назначений лидировала комбинация цефтриаксон + азитромицин — 71,43 %. Она является рациональной, поскольку действие макролидов в отношении атипичных возбудителей в сочетании с β-лактамами антибиотиками обеспечивает высокую антибактериальную эффективность и допускается стандартами лечения [9; 10].

Одной из назначенных комбинаций была комбинация цефтриаксон + ципрофлоксацин — 1,85 % назначений. Данная комбинация может быть

Таблица 2
Перечень комбинаций антибактериальных препаратов, представленных в листах врачебных назначений пациентов стационара

Комбинации препаратов	Абс. (%)
Цефтриаксон + рокситромицин	1 (14,29)
Цефтриаксон + азитромицин	5 (71,43)
Цефтриаксон + ципрофлоксацин	1 (14,29)



использована лишь в случаях, когда есть лабораторные подтверждения того, что негоспитальная пневмония вызвана грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, что бывает крайне редко, у больных с ослабленным иммунитетом и хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей [10]. Однако, проанализировав историю болезни с данным значением, хронических заболеваний дыхательных путей выявлено не было. Кроме того, за счет преимущественного влияния данной комбинации на грамотрицательную микрофлору возможно развитие нежелательных эффектов — кандидоза, дисбактериоза, а также резистентности.

Для повторного курса антибиотикотерапии чаще всего назначали цефтриаксон, азитромицин, что было нерациональным, так как данные лекарственные средства являются препаратами стартовой линии, а при ее неэффективности необходимо назначать препараты фторхинолов III и IV поколений, так называемые респираторные фторхинолоны, из которых повторно назначался левофлоксацин лишь в 4,55 % случаев. Особенности левофлоксацина в фармакокинетических и фармакодинамических показателях зависят от его химической структуры. Наличие метильной группы и оксазинового кольца обеспечивает хорошее всасывание препарата и расширение спектра действия в отношении грамположительной микрофлоры. Левофлоксацин характеризуется также высокой активностью по отношению к атипичной микрофлоре. Это говорит о рациональности выбора данного препарата в лечении негоспитальной пневмонии.

Таким образом, в качестве монотерапии пациентам наиболее часто назначали цефтриаксон (42,42 %) и лево-

флоксацин (21,21 %). По результатам мета-анализа, клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином составила 96 %, цефтриаксоном — 90 %, бактериологическая — 98 и 85 % соответственно. Побочные реакции наблюдались соответственно с частотой 5,8 и 8,5 %. Общая эффективность этих препаратов составляет соответственно 96 и 94 %.

Выводы

Проведенный анализ антибактериального лечения показал, что назначения в целом соответствуют рекомендациям и стандартам лечения. Для уменьшения частоты нерационального использования антибактериальных препаратов при инфекциях дыхательных путей необходимо внедрение в лечебно-профилактические учреждения такого специалиста, как клинический провизор, который будет проводить фармацевтическую опеку врача.

В Украине в соответствии с Постановлением Кабинета министров Украины № 787 от 27.08.2010 г. (редакция от 10.06.2011 г.) и Приказом МОН Украины № 275 от 24.06.1998 г. утверждена номенклатура провизорских специальностей, согласно которым, в свою очередь, утверждена номенклатура фармацевтических специальностей, куда была введена специальность «клиническая фармация» с подготовкой клинического провизора. В 1999 г. профессия «провизор клинический» введена Министерством труда и социальной политики Украины в Государственный классификатор профессий с кодом 2224.2. Согласно своим должностным обязанностям клинический провизор является специалистом, участвующим в осуществлении лекарственного мониторинга, проведении фармацевтической опеки пациентов в условиях аптеки и стационара, реализации клинических исследований и др.

Целью клинического провизора должно быть повышение информированности врачей о доказательной базе антибактериальной терапии, фармакодинамических и фармакокинетических особенностях антибиотиков, формирование системы лекарственного мониторинга при антибиотикотерапии инфекций нижних дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Burden of Disease and Risk Factors* / eds. by A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati [et al.] // World Bank : Oxford University Press, USA. — 2006. — 475 p.
2. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary* / J. Vestbo, S. S. Hurd, A. G. Agusti [et al.] // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 187. — P. 347–365.
3. Дзюблик Я. О. Особливості епідеміології негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів в Україні / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. — 2012. — № 4. — С. 30–32.
4. *Salvi S. S. Understanding the true burden of COPD: the epidemiological challenges* / S. S. Salvi, R. Manap, R. Beasley // *Prim. Care Respir. J.* — 2012. — Vol. 21 (3). — P. 249–251.
5. *Опыт применения амоксициллин/клавуланата (амоксиклава) у пациентов с обострением хронического обструктивного заболевания легких* / Т. А. Перцева, Е. В. Братусь, О. В. Плеханова, О. Ю. Кононович // Український пульмонологічний журнал. — 2008. — № 2. — С. 17–20.
6. *Мостовой Ю. М. Сравнительная эффективность различных схем антибиотикотерапии стационарных больных с негоспитальной пневмонией* / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — № 2. — С. 31–36.
7. *Сергиенко Д. В. Негоспитальная пневмония, вызванная различными возбудителями: некоторые особенности диагностики и лечения* / Д. В. Сергиенко // Рациональная фармакотерапия. — 2010. — № 3. — С. 19–25.
8. *Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia* / Y. Shindo, R. Ito, D. Kobayashi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — N 188. — P. 985.
9. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допо-*



моги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.

10. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections* / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.]; Joint Task Force of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease // *Clin. Microbiol. and Infect.* – 2011. – Vol. 17 (Suppl. 6). – P. E1-E59.

REFERENCES

1. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.L. (eds.) *Global Burden of Disease and Risk Factors*. World Bank: Oxford University Press. USA, 2006, 475 p.

2. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A., Barnes P.S., Fabbri L.M., Martiner F.J., Nishimura M., Stockley R.A., Sin D.D., Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* 2013; 187: 347-365.

3. Dzyublik Ya.O. Peculiarities of epidemiology of community-acquired lower respiratory infections in Ukraine. *Ukr. Pulmon. Zhurn.* 2012; 4: 30-32.

4. Salvi S.S., Manap R., Beasley R. Understanding the true burden of COPD: the epidemiological challenges. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (3): 249-251.

5. Pertseva T.A., Bratus Ye.V., Plehanova O.V., Kononovich O.Yu. An experience of application of Amoxicilline/clavulanic acid (Amoxiclav®) in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ukr. Pulmon. Zhurn.* 2008; 2: 17-20.

6. Mostovoy Yu.M., Demchuk A.V. Comparative efficacy of different scheme of antibioticotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ukr. Pulmon. Zhurn.* 2009; 2: 31-36.

7. Sergienko D.V. Community-acquired pneumonia caused by various pathogens: some features of the diagnosis and treatment. *Ratsyonal. farmakoterapia* 2010; 3: 19-25.

8. Shindo Y., Ito R., Kobayashi D., Ando M., Ichikawa M., Shiraki A., Goto Y., Fukui Y., Iwaki M., Okumura J., Yamaguchi I., Yagi T., Tanikawa Y., Sugino Y., Shindoh J., Ogasawara T., Nomura F., Saka H., Yamamoto M., Taniguchi H., Suzuki R., Saito H., Kawamura T., Hasegawa Y. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 985.

9. Order of Ministry of Health of Ukraine N 128 from 19.03.2007 On approval of clinical protocols of care in the specialty "Pulmonology". Kyiv. 2007. 146 p.

10. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Leven M., Orqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J.M. Joint Task Force of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. and Infect.* 2011; 17 (Suppl. 6): E1-E59.

Поступила 29.10.2014

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

М. В. Матюшкіна

ВПЛИВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ) НА ВИРАЖЕНІСТЬ ТІОПЕНТАЛОВОГО СНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

М. В. Матюшкіна

ВЛИЯНИЕ РАЗНОМЕТАЛЛЬНЫХ (Mg, Co) БИС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТОВ (СТАННАТОВ) НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ТИОПЕНТАЛОВОГО СНА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Исследовали влияние новых разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) на выраженность тиопенталового сна. Критериями оценки влияния новых биологически активных веществ (БАВ) на тиопенталовый сон были выбраны число уснувших животных и способность БАВ пролонгировать тиопентал-вызванный сон.

Полученные результаты показывают, что исследуемые БАВ потенцируют развитие и пролонгируют продолжительность тиопенталового сна. Наиболее выраженное действие у кобальт-содержащего производного германия, далее по влиянию на выраженность тиопенталового сна исследуемые соединения располагались в таком порядке: гермацит > станкоцит > станмацит (потенцирование сна) и гермацит > станмацит > станкоцит (пролонгация сна). Реализация нейротропных эффектов разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) опосредована активностью ГАМК-ергических механизмов.

Ключевые слова: разнометалльные (Mg, Co) бис(цитрато)германаты (станнаты), тиопенталовый сон, ГАМК-ергические механизмы.

UDC 615.21/281:546.3:547.477.1

M. V. Matyushkina

EFFECT OF DIFFERENT METALS (Mg, Co) BIS(CITRATE)GERMANATES (STANNATES) ON THE THIOPEPTAL SLEEP EXPRESSION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The main principle of new medicines search is to achieve their greater efficiency and low toxicity. Great attention is attracted to search of new medicines that have to cover all chains

