

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ НАЗНАЧЕНИЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМ С ОБОСТРЕНИЕМ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**Ю. В. Пономарева, О. В. Магницкая, А. С. Еременко,
А. В. Заяц, А. В. Кушкинова, П. А. Крупнов**

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ*

Проведено региональное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование назначений антибактериальных препаратов при обострении хронической обструктивной болезни легких в пульмонологическом отделении стационара Волгограда. Анализ назначений выявил несоответствия с существующими международными рекомендациями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальная терапия, фармакоэпидемиологическое исследование.

**PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ANTIBIOTIC PRESCRIPTIONS IN
PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE**

**U. V. Ponomareva, O. V. Magnitskaya, A. S. Eremenko,
A. V. Zayats, A. V. Kushkinova, P. A. Krupnov**

The article presents results of regional retrospective pharmacoepidemiological study of prescribing antibiotics in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in hospitals of Volgograd. An analysis of therapy reveals deviations from the international guidelines currently in force.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pharmacoepidemiological study, antibacterial therapy.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из важнейших причин нарушения здоровья и смертности по всему миру [2]. Годами многие люди болеют ХОБЛ, преждевременно умирая от нее или от ее осложнений [1, 8]. Для ХОБЛ характерны частые обострения, которые оказывают выраженное влияние на качество жизни пациентов, являются тяжелым социально-экономическим бременем и ухудшают прогноз больных ХОБЛ [4]. Наиболее частыми причинами обострений являются инфекция трахеобронхиального дерева и загрязнение воздуха [2].

Согласно рекомендациям международных согласительных документов по диагностике и лечению ХОБЛ, риск неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ коррелирует с определенными видами возбудителей [6, 7]. У больных с обострениями легкой степени тяжести чаще всего высеваются *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [5]. По мере увеличения степени тяжести ХОБЛ и наличия сопутствующих заболеваний (хроническая патология сердечно-сосудистой системы, иммунодефицитные состояния, заболевания печени и почек с нарушением функции, сахарный диабет, хронические очаги инфекции) у больных отмечаются более частые обострения, вызванные полирезистентными штаммами типичных возбудителей, а также возрастает этиологическая роль грамотрицательных бактерий кишечной группы. При тяжелом ограничении скорости воздушного потока, наличии недавней госпитализации или частого на-

значения антибиотиков (более 4 курсов в год) значимым этиологическим фактором может быть *P. aeruginosa*. Для последних двух групп пациентов существует риск неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ и необходимость назначения антибактериальной терапии с учетом потенциальных возбудителей [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основе ретроспективного исследования оценить выбор эмпирической антибактериальной терапии обострения ХОБЛ, проанализировать спектр высеваемых возбудителей и уровень региональной резистентности патогенов к применяемым антибактериальным препаратам.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проанализированы карты стационарных больных с диагнозом обострения ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара Волгограда с 01.01.12 по 01.10.12 г. Оценку рациональности выбора антибактериальной терапии проводили в соответствии с критериями GOLD-2009.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

За исследуемый нами период в отделении проходили лечение 110 пациентов с обострением ХОБЛ [96 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 17 до 84 лет,

средний возраст ($59,1 \pm 14,1$) лет], из них 14,5 % (16/110) с легкой степенью тяжести, 38 % (42/110) — со среднетяжелым обострением, 40,9 % (45/110) — с тяжелым и 6,3 % (7/110) — крайней степени тяжести; курили на момент госпитализации 52,7 % пациентов, в среднем ($47 \pm 21,8$) пачка/лет.

Забор мокроты для бактериологического анализа был выполнен у 55 пациентов, при этом у 35,2 % (25/71) пациентов антибактериальная терапия назначалась без предшествующего забора мокроты для бактериологического исследования. Рост значимых патогенов наблюдался в 34,5 % случаев (19/55 образцов).

Антибактериальная терапия была назначена больным в 65 % (71/110) случаев, при этом в историях болезни отсутствовали данные по обоснованию необходимости назначения антибиотиков, согласно рекомендациям GOLD-2009. Кроме того, выбор антибактериальных препаратов проводился без оценки факторов риска развития неблагоприятного исхода, установленными теми же рекомендациями. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила ($8,7 \pm 3,7$) дней.

Только в 33,8 % (24/71) случаев антибактериальный препарат назначался перорально, несмотря на то, что это предпочтительный путь введения антибактериальных препаратов у пациентов с обострением ХОБЛ без нарушений способности принимать пищу [2].

В качестве стартовой антибактериальной терапии при всех степенях тяжести обострения ХОБЛ преимущественно назначались парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) — 65 % всех назначений (46/71). Эти препараты получали 43,5 % (20/46) пациентов с легким и среднетяжелым обострением, для которых парентеральное назначение препаратов не показано.

Среди пероральных препаратов предпочтение отдавалось ингибиторзащищенным аминопеницилинам — 50 % всех назначений (12/24), доля назначений азитромицина составила 20,8 % (5/24) и 12,5 % (3/24) для ципрофлоксацина. Только у одного из 5 пациентов, получавших азитромицин, были показания к его назначению. При исходном назначении ципрофлоксацина у 2/3 пациентов не было показаний для стартовой эмпирической терапии этим препаратом, а у 1 пациента с тяжелым обострением ХОБЛ вероятностные факторы риска синегнойной инфекции, оправдывающие назначение этого препарата, не были указаны.

Несмотря на отсутствие рекомендаций по назначению комбинированной эмпирической антибактериальной терапии пациентам с обострением ХОБЛ, исходно 15,5 % (11/71) больных получали комбинацию цефотаксима и амикацина. Шести пациентам комбинированная терапия была назначена на 4—5-й день лечения антибактериальным монопрепаратом: к исходному препарату цефотаксим (5/6) добавлены азитромицин (1/5), амикацин (2/5) и ципрофлоксацин (2/5); и один случай, когда к исходной терапии азитромицином добавлен

ципрофлоксацин. У всех пациентов, кому был добавлен второй антибиотик, перед началом антибактериальной терапии была собрана мокрота. Рост значимых возбудителей наблюдался в 4/6 образцов, при этом высеянные возбудители были чувствительны к исходно назначенным препаратам. Среди всех пациентов, получавших комбинированную терапию, 47 % (8/17) составили больные легкой и средней степени тяжести обострения ХОБЛ. Амикацин был назначен в качестве второго антибактериального препарата в 76,4 % случаев (11/17), хотя аминогликозиды не рекомендованы в качестве препаратов для антибактериальной терапии обострения ХОБЛ.

Смена антибактериальной терапии была проведена в 8 случаях (1/8 со среднетяжелым и 7/8 с тяжелым обострением ХОБЛ). Исходными препаратами были цефотаксим (5/8), амоксициллина клавуланат (2/8) и азитромицин (1/8), во всех случаях препаратом второго выбора был ципрофлоксацин, который назначался перорально от 3 до 8 дней. В данной группе 6/8 пациентам проводился забор мокроты, однако значимый рост наблюдался только в одном случае с высеваем штамма *E. coli*, который был чувствителен к исходно назначенному антибактериальному препарату. Кроме того, в половине случаев (4/8) изменения терапии осуществляли неоднократно. При этом у 2 пациентов роста культуры возбудителей не было, а в других случаях возбудитель был чувствителен к исходно назначенным препаратам.

При оценке регионального спектра высеваемых возбудителей обострения ХОБЛ были проанализированы 19 штаммов, при этом все патогены — грамотрицательные палочки. Отсутствие роста типичных возбудителей обострения ХОБЛ — штаммов пневмококка, возможно связано с нарушением правил забора и транспортировки мокроты [3]. В 21 % (4/19) случаев высевалась типичная для обострения ХОБЛ флора — *H. influenzae*, все штаммы были чувствительны к рекомендуемым антибиотикам. В 70,9 % (14/19) случаев возбудителями обострения ХОБЛ были представители семейства *Enterobacteriaceae* (8/14 *Klebsiella pneumoniae* и *Kl. oxytica*; 1/14 *Proteus mirabilis*; 2/14 *E. coli*; 3/14 *Enterobacter aerogenes*). При анализе чувствительности возбудителей все штаммы *Kl. pneumoniae* были резистентны к ампициллину, кроме того, один штамм проявлял резистентность к цефотаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину и промежуточную чувствительность к амикацину. Штамм *Pr. mirabilis* был резистентен к гентамицину, 1/2 штаммов *E. coli* был чувствителен ко всем анализируемым антибиотикам, другой штамм *E. coli* был полирезистентным, не проявляя чувствительности к ампициллину, амоксициллина клавуланату, цефотаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину (сохранялась чувствительность к гентамицину, амикацину, меропенему). Все штаммы *Enterobacter spp.* были резистентны к ампициллину, а 1/3 — к амоксициллина клавуланату.

В 10,5 % (2/19) из образцов мокрот была высеяна *Ps.aeruginosa*, все штаммы проявляли высокую чувствительность к анализируемым антибактериальным препаратам.

Все штаммы полирезистентных микроорганизмов были высеяны из мокрот пациентов, имевших факторы риска неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ. У пациентов с синегнойной инфекцией в историях болезни не были оценены факторы риска этиологической роли синегнойной палочки. Однако у части пациентов с исходно имевшимися факторами риска неблагоприятного исхода обострения ХОБЛ данные бактериологического исследования мокроты не показали наличие полирезистентной микрофлоры. Этот факт согласуется с рекомендациями последней редакции GOLD-2011, согласно которым выбор эмпирической антибактериальной терапии обострения ХОБЛ проводится на основании данных региональной резистентности патогенов, а не в зависимости от стратификации риска наличия полирезистентной флоры [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Бактериологический анализ мокроты назначается не всем пациентам, у кого проводится антибактериальная терапия обострения ХОБЛ.

2. При эмпирическом назначении антибактериальной терапии обострения ХОБЛ не проводится оценка риска неблагоприятного исхода и этиологической роли синегнойной палочки.

3. Назначение антибактериальных препаратов осуществляется нерационально: преобладает парентеральный путь назначения антибиотиков, используется комбинированная терапия и группы препаратов, не рекомендованные к лечению обострения ХОБЛ.

4. Спектр высеваемых возбудителей при обострении ХОБЛ не всегда соответствует риску наличия резистентной флоры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Под ред. А. Г. Чучалина — М., 2007.
3. Карамышева А. А. Фармакоэпидемиологическое обоснование применения антибактериальных препаратов при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *S.pneumoniae* и *H.influenzae*: автореф. дис. канд. мед. наук. — Волгоград, 2004. — С. 23.
4. Пульмонология / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 336 с.
5. Полякова О. В., Малюжинская Н. В., Блинкова Е. Ю., Развальяева А. В. Клинико-фармакологическая оценка рациональности выбора антибактериальной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких // Вестник ВолгГМУ: приложение (Материалы 3-го Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых Волгоградской области «Достижения молекулярной медицины как основа разработки инновационных лекарственных средств»): Сб. науч. трудов под ред. В. И. Петрова. — Волгоград, 2011. — С. 129—130.
6. Butorac Petanjek B., Parnham M., Popovic Grlr S. // Chemother. — 2010. — Vol. 22 (5). — P. 291—297.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). — National institutes of health Heart, Lung, and Blood Institute, 2009.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). — National institutes of health Heart, Lung, and Blood Institute, 2011.

Контактная информация

Пономарева Юлия Владимировна — доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ju.ponomareva@gmail.com