

Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких и проблема тактики антибиотикотерапии у госпитализированных больных

О.А. Яковлева, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой¹,

Н.В. Щербенюк, ассистент¹,

С.А. Иванова, д.мед.н., доцент²,

¹кафедра клинической фармации и клинической фармакологии,

²кафедра микробиологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Реальная частота использования антибиотиков (АБ) как врачами, так и при самолечении в Украине мало известна, хотя показания к ним сохраняются практически во всех отраслях медицины [6]. Изменчивость микроорганизмов и их адаптация к действию АБ настолько совершенна и разнообразна, что при появлении любых новых групп АБ вскоре появляется информация о развитии возрастающей резистентности к ним. Со времени первых сообщений о резистентности в 1940-х годах эта проблема становится все более актуальной во всем мире. Так, резистентные к метициллину штаммы золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) были описаны в 1961 году, уже через 2 года применения этого АБ [7].

Опасность этой ситуации побудила к созданию ряда организационных форм ее контроля и прогноза. В 2001 году ВОЗ разработала Рекомендации по наблюдению за антибиотикорезистентностью, что требовало внедрения методов эпидемиологического контроля на локальном, региональном и национальном уровнях. Так, Европейская система контроля (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) постоянно анализирует тенденции развития этого процесса, включая 31 страну, 917 лабораторий и 1400 больниц (данные до 2008 года) [9, 7], работающих по единому протоколу и имеющих возможность обмениваться информацией в системе EARSS-ibis. В Германии закон о контроле нозокомиальных инфекций (Krankenhaus Infection Surveillance System [KISS], январь 2001 г.) обязует регистрировать опасные мультирезистентные штаммы микроорганизмов, также как и аналогичные программы в США. Актуальность проблемы подчеркивает и та ситуация, что с 1970-х годов смертность от инфекционных болезней в развитых странах не уменьшается [7].

Следует, безусловно, повторить за профессором А.П. Викторовым и соавторами (2006): «Часто, рас-

сматривая различные вопросы эффективного и безопасного применения лекарственных средств, мы обращаемся к зарубежному опыту, широко цитируя и интерпретируя данные, полученные нашими коллегами в различных странах, подчас забывая о том, что располагаем огромным и нуждающимся в преломлении к нашим условиям жизни информационным полем» [1]. Однако, к сожалению, и сегодня в Украине «продолжающееся необузданное, нередко неадекватное применение, включая самолечение» [1], бесконтрольное применение АБ сохраняется, несмотря на попытки его ограничения рецептурной продажей. И если относительно стационаров хирургического профиля и интенсивной терапии настороженность к развитию антибиотикорезистентности присутствует в отдельных публикациях [7], то ситуация в терапевтических стационарах остается неконтролируемой из-за отсутствия четких программ и критериев контроля. Задачам оценки ситуации может служить клиническая фармакоэпидемиология, однако она недостаточно представлена в научных проблемах Украины.

С этими предпосылками нами впервые в Украине проведен *сравнительный фармакоэпидемиологический анализ применения АБ при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в 2007 и 2011 годах*. Проблема инфекционного обострения ХОБЛ остается одной из ведущих в пульмонологии, с учетом прогнозируемого увеличения заболеваемости ею в следующих десятилетиях. Частота ХОБЛ, как напоминает «Европейская белая книга легких» в новой редакции (European Lung White Book, 2013), будет возрастать, сопровождаясь увеличением смертности к 2030 году. По данным Доклада рабочей группы Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), количество больных ХОБЛ II-IV стадий старше 40 лет достигает 260 млн, частота госпитализаций — до 1,1 млн в год, смертность — до 150 000 в 28 странах Европы.

Еще 17 млн составляют пациенты с ХОБЛ I стадии [10]. Неуклонное прогрессирование болезни, неблагоприятные прогнозы уже во II стадии [5, 12] требуют пристального внимания к оптимальной химиотерапии ее обострений для исключения ошибочной тактики и неоправданных назначений [8].

Целью исследования была оценка реальной ситуации с применением антибактериальной терапии при инфекционном обострении ХОБЛ в стационарах города Винницы в 2011 году.

Материалы и методы

По материалам архивных данных проведен ретроспективный анализ данных о назначении антибактериальных препаратов 268 больным с верифицированным диагнозом ХОБЛ, лечившихся в стационарах города в 2011 году. Полученные результаты сопоставлены с результатами аналогичного анализа, сделанного в 2007 году (у 321 пациента). Результаты копировались в разработанный нами детальный протокол, что позволило оценить количественные (структуру назначений) и качественные (по отдельным лекарственным препаратам) особенности предпочтений при выборе АБ врачами. В анализ вошли также клинико-лабораторные и инструментальные данные, что было необходимо для трактовки течения болезни и оценки соответствия фармакотерапии.

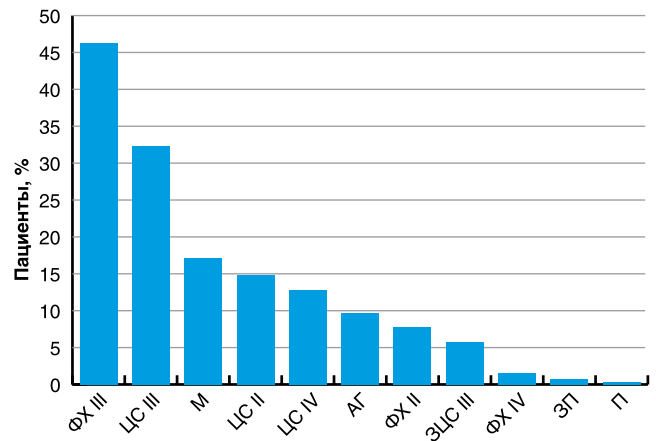
Результаты

При обострении ХОБЛ в стационаре больные получали от 2 до 22 (в среднем $10,7 \pm 0,22$) лекарственных препаратов. Качественный анализ назначаемых лекарственных средств группы «J» (в соответствии с международной АТС-классификацией – противомикробные средства для системного применения) свидетельствует о следующих особенностях. Их получали 257 пациентов (95,9%), что уже является отклонением от стандартов, т. к. не достигается 100%-й охват больных при инфекционном обострении, причем назначалось от 1 до 5 препаратов ($1,49 \pm 0,05$). Все эти антибактериальные препараты системного действия составляли подгруппу кода J01. Не получали антибиотики 4,1% больных.

Для полной характеристики группы «J» следует добавить, что противогрибковые препараты (J02) были использованы у 6 пациентов (2,2%), противовирусные (J05) – у 4 (1,5%), лечебные сыворотки и вакцины (J06, J07) – у 4 больных (1,5%).

Большинство пациентов (58,2%) за период лечения в стационаре получали один АБ, в то время как 2 препарата назначались 29,9% больных, три АБ – 6,7%, четыре – 0,4% и пять – 0,7% больных. При оценке ассоциативных связей было обнаружено, что количество назначенных 1 больному антибиотиков положительно коррелирует с:

- количеством курсов терапии АБ ($r = +0,70, p < 0,05$);
- длительностью терапии АБ ($r = +0,49, p < 0,05$);
- применением:
 - фторхинолонов III поколения ($r = +0,51, p < 0,05$);
 - аминогликозидов ($r = +0,44, p < 0,05$);
 - цефалоспоринов II поколения ($r = +0,36, p < 0,05$).



Примечание: АГ – аминогликозиды, ЗП – защищенные аминопенициллины, ЗЦС – защищенные цефалоспорины, М – макролиды, П – пенициллины, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины; римскими цифрами обозначены поколения препаратов.

Рисунок 1. Частота назначения групп антибиотиков (выраженная в долях больных, их получавших)

Группой-лидером назначений в 2011 году стали фторхинолоны III поколения (46,3%), на второй позиции – цефалоспорины III поколения (32,3%), далее макролиды (17,1%) и цефалоспорины II поколения (14,8%), цефалоспорины IV поколения (12,8%), аминогликозиды (9,7%), фторхинолоны II поколения (7,8%) (рис. 1).

Высокая частота назначений фторхинолонов III поколения соответствовала национальным стандартам [3], действительным на период 2011 г. (хотя, согласно рекомендациям GOLD, 2007, они являлись препаратами альтернативной терапии). Невысокая частота назначений макролидов может быть связана с недостаточной их активностью в отношении гемофильной палочки, частого возбудителя обострений ХОБЛ. Что касается цефалоспоринов III поколения, то они не могут применяться для стартовой терапии, поскольку рекомендованы международными стандартами (GOLD) в качестве альтернативной терапии. Цефалоспорины II поколения показаны как стартовые препараты выбора [3]. Незначительная частота использования фторхинолонов II поколения (ципрофлоксацина) оправдана, так как, обладая антисинегнойной активностью, они показаны в случае риска этой инфекции у более тяжелых больных.

Сохраняется противоречие в отношении рекомендаций [3, 4, 11], где аминопенициллины остаются препаратами первого ряда при обострении ХОБЛ I-III стадий. Однако аминопенициллины получал всего 1 больной (0,4%), защищенные аминопенициллины – 0,7% пациентов.

Особую настороженность вызывает применение препаратов резерва: цефалоспоринов IV поколения (у 12,8%) и защищенных цефалоспоринов III поколения (у 5,8%), аминогликозидов III поколения (у 9,7%), т. е. почти у трети больных.

Пятерку лидеров (по международным непатентованным наименованиям) среди названных групп антибиотиков представляли:

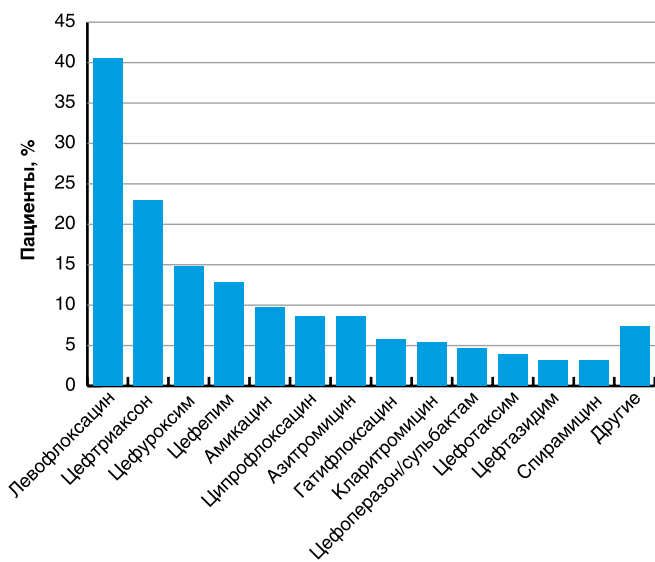


Рисунок 2. Частота назначения антибиотиков (выраженная в долях больных, их получавших)

- левифлоксацин (40,5% больных);
- цефтриаксон (23,0%);
- цефуоксим (14,8%);
- цефепим (12,8%);
- амикацин (9,7%).

Также назначались ципрофлоксацин (8,6%), гатифлоксацин (5,8%), цефотаксим (3,9%), цефоперазон (1,6%) или цефоперазон/сульбактам (4,7%), цефтазидим (3,1%), что свидетельствует о выборе врачами препаратов широкого спектра. Рекомендованные макролиды назначались с минимальной частотой: азитромицин (8,6%), кларитромицин (5,4%), спирамицин (3,1%) (рис. 2).

Вызывают недоумение произвольные комбинации АБ, которых в 2011 году было использовано 19 вариантов у 30,35% больных (таблица): наиболее частыми были комбинации фторхинолонов III поколения с цефалоспоридами II поколения (почти у каждого десятого пациента) или с цефалоспоридами III поколения (у 7,4%), фторхинолоны III поколения с аминогликозидами (2,3%). Эти сочетания следует считать нерациональными с точки зрения фармакодинамики, поскольку добавление макролида к АБ широкого спектра цефалоспорины IV поколения вряд ли усилит существенное влияние на возбудителей. То же касается комбинации фторхинолонов III поколения с цефалоспоридами III поколения, подобных по спектру. Более того, с позиций фармакокинетики совместное назначение АБ, которые выводятся почками (фторхинолоны с аминогликозидами или цефалоспоридами), увеличивает риск поражения этих органов [2].

Эти данные, несомненно, необходимо сопоставить с клиническим течением болезни, чтобы объяснить выбор АБ в зависимости от тяжести инфекционного обострения. Средняя температура тела как при поступлении, так и при выписке из стационара составляла соответственно $36,89 \pm 0,03$ °C и $36,61 \pm 0,01$ °C (при поступлении она была нормальной у 70,5% больных), частота дыхания колебалась от $22,82 \pm 0,14$ в мин, при выписке — $19,33 \pm 0,14$ в мин. Так же не была

выражена тахикардия (динамика частоты сердечных сокращений от $84,42 \pm 0,85$ до $74,58 \pm 0,51$ в мин), показатель содержания кислорода в артериальной крови (SaO_2) не указывал на дыхательную недостаточность (в пределах $93,04 \pm 0,73\%$). В анализах крови количество лейкоцитов было ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ ($6,67 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ — $6,4 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов, биохимические показатели функции почек и печени не отклонялись от физиологических норм. Следовательно, эти клинические данные, при их правильной трактовке, должны были бы ограничить выбор препаратов суперширокого антимикробного спектра.

В соответствии со стандартами диагностики ХОБЛ, оценка гнойности мокроты обязательна, но была выполнена только у трети больных (причем гнойная мокрота выявлена у 50% из них при поступлении и у 55,2% при выписке). Микробиологическое исследование мокроты, которое должно проводиться при наличии в ней гноя, было выполнено только у 10,1% больных, причем в среднем на $2,66 \pm 0,35$ сутки (от 1-х до 10-х): у 66,7% мокрота была стерильной, у остальных количество выявленных микроорганизмов не достигало диагностических значений ($> 10^6$ колониеобразующих единиц/мл).

В соответствии с Приказом МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г., диагноз ХОБЛ должен быть подтвержден данными спирометрии в стадии ремиссии. Определение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1) в стационаре при обострении малоинформативно. Тем не менее, средний ОФВ_1 при поступлении в стационар составил всего $52,21 \pm 1,79$ % от должных. Нежелательные лекарственные реакции были отмечены врачами при внутривенном введении левифлоксацина (у 0,4% больных). Результаты лечения были такими: «с улучшением» выписаны 99,2% больных, «без динамики» — 1 пациент (0,4%), 1 случай смерти — на второй день госпитализации у больного с IV стадией ХОБЛ (0,4%).

Таким образом, наблюдается значительная (подкрепленная еще и лечением сопутствующих заболеваний, но это задача составляет отдельный вариант анализа) фармакологическая нагрузка (около 10 лекарственных средств на пациента), которая, к сожалению, не уменьшилась по сравнению с данными 2007 года. К негативным моментам проведения антибактериальной терапии следует отнести низкую частоту применения в качестве стартовой терапии защищенных аминопенициллинов, рекомендованных для ХОБЛ I-III стадий.

Но еще более настораживает увеличение частоты применения АБ резерва, что не оправдано сравнением с приведенной динамикой лабораторных показателей обострения. В то же время, осмыслить и доказать по историям болезней адекватность такой тактики выбора невозможно, так как в анамнезах отсутствуют данные о частоте, сроках и тяжести предшествующих обострений, которые расцениваются как основные критерии для понимания прогноза ХОБЛ. Поэтому проанализированные результаты позволяют считать такую ситуацию с применением препаратов резерва

Таблиця. Динаміка частоти назначень різних комбінацій антибіотиків, які застосовувалися для лікування пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легких в 2007 і 2011 роках

Комбінації антибіотиків	2007 г. (n = 300)	2011 г. (n = 257)	P
	Абсолютне кількість (%)		
ФХ III + М	6 (2,0%)	2 (0,8%)	> 0,05
ЦС IV + М	0 (0)	4 (1,6%)	< 0,05
ФХ III + ЦС II	1 (0,3%)	24 (9,3%)	< 0,05
ФХ III + ЦС III	6 (2,0%)	19 (7,4%)	< 0,05
ЦС III + М	25 (8,3%)	11 (4,3%)	< 0,05
ЦС IV + ФХ III	0 (0)	4 (1,6%)	< 0,05
ФХ III + АГ	1 (0,3%)	6 (2,3%)	< 0,05
ФХ II + АГ	5 (1,7%)	2 (0,8%)	> 0,05
ЦС III + ФХ II	9 (3,0%)	2 (0,8%)	> 0,05
ЦС III + АГ	3 (1,0%)	3 (1,2%)	> 0,05
ФХ II + метрогил (метронідазол)	4 (1,3%)	0 (0)	> 0,05
ЦС III + метрогил (метронідазол)	4 (1,3%)	0 (0)	> 0,05
ФХ II + М	5 (1,7%)	0 (0)	< 0,05
Другі	15 (5,0%)	11 (4,3%)	> 0,05

Примечание: АГ – аミノгликозиди, ЗП – захищені аминопеницилини, ЗЦС – захищені цефалоспорины, М – макроліди, ФХ – фторхінолоны, ЦС – цефалоспорины; римськими цифрами обозначены поколения препаратов. Другіе – комбінації АБ з частотою назначення 1% більш і менше в обох групах.

неоправданной, несущей риск развития резистентности к АБ в популяции. Нежелательно также широко использовать респираторные фторхинолоны [4], так как риск резистентности к ним будет ограничивать их применение при мультирезистентном туберкулезе, в схеме лечения которого они обязательны. Поэтому их также следует относить к препаратам резерва при обострении ХОБЛ.

Еще одной сложной проблемой остается оценка эффективности лечения относительно длительности ремиссии, что и составляет главную цель терапии при этом неуклонно прогрессирующем процессе. Однако ни клинические критерии, ни доступные методы диагностики не позволяют гарантировать высокое качество фармакотерапии, что и предопределяет стремление врачей вслепую наращивать максимально возможный объем помощи. Рекомендуются для оценки состояния больных международные тесты и интегративные шкалы не используются на практике. Фактически это отражает отсутствие глубокого клинического мышления и недостаточное стремление врачей оградить пациента от избыточного фармакологического вмешательства.

Література

1. Викторов А.П., Логвина И.А., Матвеева Е.В., Посохова К.А. Антибиотикотерапия: проблемы безопасности // Семейная медицина. – 2006. – № 3. – С. 13-16.
2. Гук-Лешневська З.О., Осік І.М. Небажані ефекти антибіотикотерапії // Рациональная фармакотерапия. – 2013. – № 3 (28). – С. 53-55.
3. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» – Київ: Велес, 2007. – 148 с.
4. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html
5. Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Басіна Б.О. Хронічне обструктивне захворювання легень: особливості прогнозування подальшого перебігу // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 51-56.
6. Рациональная антимикробная фармакотерапия / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. – М.: Литера, 2003. – 667 с.
7. Салманов А.Г., Марієвський В.Ф., Бойко В.В., Іюффе І.В., Тарабан І.А. Антибіотикорезистентність в хірургії: Монографія. – Х.: НТМТ. – 2012. – 456 с.
8. Юдина Л.В. Современный взгляд на клиническое применение цефалоспоринов II поколения при острых инфекциях дыхательных путей // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 43-48.
9. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). Annual Report 2005. Available from: <http://www.rivm.nl.earss> (accessed 25 February 2009).
10. Gibson G.J., Loddenkemper R., Lundback B., Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 559-563.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy of the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2007 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.goldcopd.com>
12. Hurst J.R., Vestibo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363 (12). – P. 1128-1138.

АНОНС

Науково-практична конференція «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», присвячена 80-річчю кафедри внутрішньої медицини №1

17-18 квітня 2014 року, м. Вінниця

Метою конференції є поширення сучасних наукових досягнень та практичного досвіду серед лікарів-терапевтів та сімейних лікарів для покращення якості надання допомоги пацієнтам.

Програма охоплює пленарні засідання, під час яких буде обговорено актуальні аспекти кардіології, ревматології, гастроентерології, пульмонології та нефрології. Передбачається близько 300 учасників та гостей.

Місце проведення:

Вінницька обласна філармонія («Плеяда»), вул. Хмельницьке шосе, 7.

Організатори:

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України. 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел.: (0432) 57-05-72; 50-94-91. Тел./факс: (0432) 35-45-49.