

Анализ реальной практики антибактериальной химиотерапии обострения хронической обструктивной болезни легких в стационаре

Н.В. Щербенюк, О.А. Яковлева

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

С целью изучения антибиотикотерапии инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в стационарах города Винницы и ее адекватности степени тяжести проведен ретроспективный фармакотерапевтический анализ данных 70 историй болезни. Установлено, что 8 пациентов с диагнозом ХОБЛ в стадии бактериального обострения антибактериальную терапию не получали. Для лечения остальных 62 пациентов сделано 93 назначения антибиотиков (по 1,5 на 1 больного). Наиболее часто назначали фторхинолоны III поколения, затем цефалоспорины IV поколения, макролиды и цефалоспорины III поколения. Самыми назначаемыми антибиотиками были левофлоксацин, цефепим, азитромицин. Предпочтение отдавали парентеральным формам антибактериальных препаратов. Полученные результаты свидетельствуют о нерациональном назначении препаратов широкого спектра действия или антибиотиков резерва, что вряд ли оправдано.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антибактериальная терапия.

Введение

Фармакотерапия обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается одной из дискуссионных проблем пульмонологии. В клинической практике ряд научных рекомендаций, призванных способствовать оптимальному лечению ХОБЛ в соответствии с международными рекомендациями (Rabe K.F. et al., 2007), часто остаются нереализованными. Прежде всего, это касается диагностики стадии ХОБЛ, которая базируется только на динамике объема форсированного выдоха за 1 с, которая мало удовлетворяет с точки зрения гетерогенности ХОБЛ и выделения разных фенотипов болезни (Rabe K.F., Wedzicha J.A., 2011). К тому же, не всегда исследование функции внешнего дыхания доступно в региональных медицинских учреждениях.

Более того, различия бактериального или небактериального характера обострения и степень его тяжести (согласно критериям Anthonisen) также нередко игнорируют при формулировке диагноза, что сопровождается отсутствием или неадекватным назначением антибиотиков. Ограничение базисной терапии только применением М-холинолитиков, агонистов β_2 -адренорецепторов или глюкокортикостероидов еще более осложняет возможности оценки эффективности фармакотерапии (Jenkins C.R. et al., 2009). Результаты этих фармакологических вмешательств мало влияют на продление жизни пациентов и регресс нарушенной функции легких (van Noord J.A. et al., 2006; Keene O.N. et al., 2009). Информация о постоянном персистировании микробной флоры в трахеобронхиальном дереве выдвигает новую задачу — устранить этот патогенетический фактор, однако путей

ее решения на уровне доказательной базы на сегодняшний день недостаточно (Wilson R. et al., 2006; Sethi S. et al., 2010). Также остается неясным длительное влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на сохранение этой персистенции или ее уменьшение.

В соответствии с рекомендациями, основными критериями выбора антибактериальных препаратов для эмпирической терапии инфекционных заболеваний являются:

- активность препарата в отношении наиболее частых возбудителей (для ХОБЛ такими возбудителями являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*);
- способность хорошо проникать в бронхиальный секрет и создавать высокую концентрацию в очагах воспаления;
- хорошая переносимость и удобство применения;
- минимальная индукция резистентности (Козлов С.Н. и соавт., 2000).

В этой ситуации необходимо учитывать неизбежные опасения относительно развития глобальной резистентности микрофлоры, чему посвящены Европейские рекомендации антибиотикотерапии и ежегодные встречи экспертов (с 18 ноября 2008 г.) под знаком уменьшения этих последствий. Следовательно, вопросы антибиотикотерапии обострения ХОБЛ требуют уточнения, что может обосновывать интерес к этой проблеме. Тем более, что в Украине совершенно недостаточно современной фармакоэпидемиологической информации о реальном применении противовоспалительной терапии при обострении ХОБЛ и ее соответствии рекомендованным стандартам.

Цель исследования — оценка применения антибиотикотерапии в стационарах

при обострении ХОБЛ и ее адекватности степени тяжести заболевания.

Объект и методы исследования

С учетом необходимости оценки выбора антибиотиков при терапии ХОБЛ проведен ретроспективный фармакотерапевтический анализ лечения пациентов с обострением болезни в стационарах города Винницы по архивным данным историй болезни за период с января по сентябрь 2011 г. Изученные данные перенесены в разработанный протокол, позволяющий оценить состояние пациентов и рациональность терапии.

В анализ включены данные 70 пациентов (женщин — 33,3%, мужчин — 66,7%) в возрасте 28–65 лет (средний возраст — 51,53±3,1 года) с бактериальным обострением ХОБЛ. Средняя длительность госпитализации составила 12,32±1,1 дня. Диагноз ХОБЛ I стадии установлен у 9, II стадии — у 36, III стадии — у 23 и IV стадии — у 2 больных.

При оценке результатов лечения по данным архивного материала «встречаются определенные трудности» (Козлов С.Н. и соавт., 2000), связанные с отсутствием исчерпывающей информации в историях болезни. Так, назначения стартовых препаратов до госпитализации выявить не удалось, поскольку эта информация (преимущественно в амбулаторных картах) не переносится в истории болезни. Также не указываются причины замены одного препарата на другой, особенно при кратковременном применении. Данные протоколов применения антибиотиков рассчитывали с помощью компьютерной базы данных Excel с учетом соотношения частоты назначений препаратов.

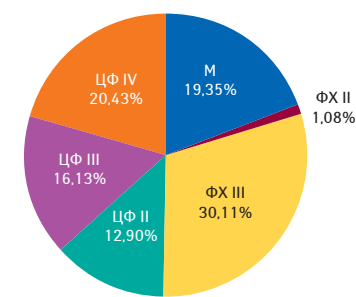
Результаты и их обсуждение

Установлено, что 8 (11,43%) пациентов с диагнозом ХОБЛ в стадии бактериального обострения (из них 3 — II стадии и 5 — III стадии) антибактериальную терапию не получали. Для лечения остальных 62 больных сделано 93 назначения антибиотиков (по 1,5 на 1 пациента).

Антибиотики показаны при обострении ХОБЛ как для подавления настоящего инфекционного обострения, так и для профилактики последующего обострения и обеспечения длительного безрецидивного периода. Такая протекторная тактика способствует повышению качества жизни, снижению риска летального исхода с учетом положения о том, что каждое обострение уменьшает адаптационные резервы легких и приводит к необратимому прогрессированию болезни (Авдеев С.Н., 2010).

Анализ частоты назначения разных фармакологических групп антибиотиков (среди 93) свидетельствует, что они охватывали следующие группы: макролиды, фторхинолоны (ФХ) и цефалоспорины (ЦФ) (рис. 1). Аминопенициллины, стоящие первыми в ряду рекомендованных антибиотиков выбора, не были назначены ни разу. Наиболее часто среди этих групп применяли респираторные ФХ (30,11%), им уступают по частоте ЦФ IV поколения (20,43%), макролиды (19,35%), ЦФ III поколения (16,13%), ЦФ II поколения (12,90%) и нереспираторные ФХ (1,08%). Очевидно, что среди использованных антибиотиков преобладают препараты резерва, что вряд ли оправдано при химиотерапии ХОБЛ II–III стадии.

Рис. 1



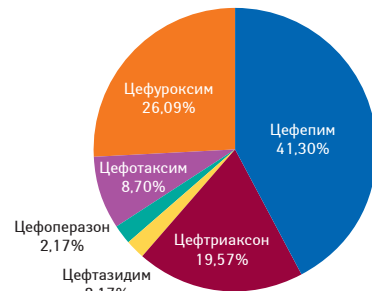
Частота назначения разных групп антибиотиков при обострении ХОБЛ

М – макролиды; ФХ II (III) – фторхинолоны II (III) поколения; ЦФ II (III, IV) – цефалоспорины II (III, IV) поколения

Детальный анализ распределения препаратов среди ЦФ (рис. 2) позволяет отметить, что >½ назначений составляют цефепим (41,30%) и цефуросим (26,09%). Другие распределяются со значительно меньшей частотой (цефтриаксон — 19,57%, цефотаксим — 8,70%, цефтазидим и цефоперазон — по 2,17%). Спектр антимикробного действия данных лекарственных средств направлен преимущественно на грамотрицательных возбудителей, что не соответствует спектру

микробной флоры ХОБЛ — пневмококк, гемофильная палочка, моракселла. В то же время не учитываются фармакокинетические параметры ЦФ: так, цефоперазон высоко концентрируется в желчных путях, а степень его проникновения в легкие значительно ниже.

Рис. 2



Частота назначения ЦФ при обострении ХОБЛ

Среди ФХ при ХОБЛ преобладали левофлоксацин (72,41%) и гатифлоксацин (24,14%) (рис. 3). Применение ципрофлоксацина (3,45%) может быть малоэффективным из-за низкой активности к пневмококку и моракселле.

Рис. 3



Частота назначения ФХ при обострении ХОБЛ

Макролиды рекомендованы как стартовые препараты в комбинированной терапии благодаря их способности накапливаться и длительно сохранять эффективные концентрации в ткани легких, направленности спектра действия на атипичную и грамположительную флору, выраженному иммуномодулирующему эффекту, особенно присущему кларитромицину. Тем не менее, кларитромицин назначали редко (11,11%), предпочтения отдавались применению азитромицина (61,11%) и спирамицина (27,78%) (рис. 4).

Распределение назначений антибиотиков в зависимости от стадии болезни также позволяет отметить ряд нежелательных вариантов выбора. Начальные стадии болезни с коротким анамнезом обычно не требуют применения антибиотиков резерва или широкого спектра действия, необходимость в них возрастает по мере ухудшения степени тяжести процесса, когда реализуется деэскалационный ва-

Рис. 4



Частота назначения макролидов при обострении ХОБЛ

риант выбора. Так, с учетом короткого анамнеза при ХОБЛ I стадии назначение ЦФ IV поколения в 33,33% случаев совершенно не оправдано, в то время как макролиды и ФХ III поколения назначали по 25,00%, а ЦФ III поколения — в 16,67% случаев.

Больные ХОБЛ II стадии получали макролиды в 20,83%, ФХ II поколения — в 2,09%, ФХ III поколения — в 29,17%, ЦФ II поколения — в 14,58%, ЦФ III поколения — в 14,58%, ЦФ IV поколения — в 18,75% случаев. Таким образом, почти половину (47,91%) назначений составили ЦФ.

Больные ХОБЛ III стадии принимали макролиды — в 17,24%, ФХ III поколения — в 31,04% случаях. Частота применения ЦФ нарастала от ЦФ II поколения — в 13,79% и ЦФ III поколения — в 17,24% до ЦФ IV поколения — в 20,69% случаев.

Пациенты с диагнозом ХОБЛ IV стадии получали ФХ III поколения — в 50,0%, ЦФ II поколения — в 25,0% и ЦФ III поколения — в 25,0% случаев.

Анализ путей введения антибиотиков показал существенное отступление тактики врачей от национальных рекомендаций. Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 г. № 128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология», парентеральная антибиотикотерапия рекомендована при ХОБЛ IV стадии (Міністерство охорони здоров'я України, 2007). Данной категории соответствовали только 2 пациента из 70 включенных в анализ. На практике же антибиотики назначали парентерально в 66,23% случаев (41,56% — внутривенно, 24,67% — внутримышечно), перорально — в 33,77% случаев.

Очевидно, что антибиотикотерапия при обострении ХОБЛ в стационаре характеризуется нерациональным назначением препаратов широкого спектра действия, нередко антибиотиков резерва, что вряд ли оправдано течением обострения в пределах средней степени тяжести и может приводить к росту антибиотикорезистентности и повышению стоимости терапии.

Выводы

1. Тактика выбора антибиотиков при обострении ХОБЛ преимущественно

соответствует рекомендациям эмпирической терапии, однако имеет место необоснованный вероятностный выбор по усмотрению врача.

2. Назначения антибиотиков нередко включают препараты, не соответствующие по спектру антимикробного действия наиболее частым возбудителям при обострении ХОБЛ, что может вызывать дисбиоз и рост резистентности микрофлоры.

3. Частое применение парентеральных форм антибиотиков необосновано, поскольку на современном фармацевтическом рынке есть достойный выбор пероральных форм антибактериальных препаратов, обладающих высокой биодоступностью и, соответственно, эффективностью.

Список использованной литературы

Авдеев С.Н. (2010) Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология, 2: 96–106.

Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. (2000) Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Клини. микробиология и антимикробная терапия, 2(3): 74–81.

Міністерство охорони здоров'я України (2007) Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html).

Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. (2009) Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir. Res., 10: 59.

Keene O.N., Vestbo J., Anderson J.A. et al. (2009) Methods for therapeutic trials in COPD: lessons from the TORCH trial. Eur. Respir. J., 34(5): 1018–1023.

Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al.; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

(2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 176(6): 532–555.

Rabe K.F., Wedzicha J.A. (2011) Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet, 378(9795): 1038–1047.

Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al.; PULSE Study group (2010) Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Respir. Res., 11: 10.

van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. (2006) Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. Chest, 129(3): 509–517.

Wilson R., Jones P., Schaberg T.; MOSAIC Study Group (2006) Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. Thorax, 61(4): 337–342.

Аналіз реальної практики антибактеріальної хіміотерапії загострення хронічного обструктивного захворювання легень у стаціонарі

Н.В. Щербенюк, О.О. Яковлева

Резюме. З метою вивчення антибіотикотерапії інфекційного загострення хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ) у стаціонарах міста Вінниці та її адекватності ступеню тяжкості проведено ретроспективний фармакотерапевтичний аналіз даних 70 історій хвороб. Встановлено, що 8 пацієнтів із діагнозом ХОХЛ у стадії бактеріального загострення антибактеріальну терапію не отримували. Для лікування решти 62 пацієнтів зроблено 93 призначення антибіотиків (по 1,5 на 1 хворого). Найчастіше використовували фторхінолони III покоління,

потім цефалоспорины IV покоління, макроліди, цефалоспорины III покоління. Найчастіше призначали левофлоксацин, цефепім, азитроміцин. Перевагу надавали парентеральним формам антибактеріальних препаратів. Отримані результати свідчать про нерациональне призначення препаратів широкого спектра дії чи антибіотиків резерву, що навряд чи виправдано.

Ключові слова: хронічна обструктивна хвороба легень, антибактеріальна терапія.

Analysis of real practice of antibacterial chemotherapy of chronic obstructive pulmonary disease in hospitals

N.V. Shcherbenyuk, O.O. Yakovleva

Summary. A retrospective pharmaceutical analysis of data from 70 case histories was performed to study antibiotic therapy of bacterial exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in hospitals of Vinnitsa and its adequateness to severity. 8 patients with bacterial exacerbation of COPD did not receive antibacterial therapy. 93 prescriptions of antibiotics were made to treat the rest of 62 patients (1.5 for each patient). Fluoroquinolones III were prescribed mostly often, then cephalosporines IV, macrolides and cephalosporines III. The most prescribed antibiotics within these groups were levofloxacin, cefepim, azithromycin. Parenteral forms of antibacterial drugs were preferred. The results say about irrational prescription of wide-spectrum or reserve antibiotics, which is unlikely warranted.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy.

Реферативна інформація

Снижение обоняния — ранний признак болезни Паркинсона



Несмотря на то что болезнь Паркинсона (БП) является неизлечимой, врачи способны положительно влиять на ее течение и улучшать качество жизни больных на протяжении многих лет. Для этого важно определить наличие заболевания на начальных стадиях, но, к сожалению, достоверные методы ранней диагностики не всегда доступны.

На 22-й встрече Европейского неврологического общества (European Neurological Society), которая прошла в Праге (Чехия), немецкие исследователи сообщили о результатах своего недавнего исследования, согласно которым снижение обоняния (гипосмия) может быть ранним маркером БП. Ученые доказали, что у 1 из 10 человек с гипосмией в последующие годы развивается БП. Поэтому важно привлечь как можно больше людей к такому исследованию.

БП — распространенное медленно прогрессирующее неврологическое заболевание, поражающее людей в возрасте 50–60 лет. Ученым до сих пор неизвестны причины, вызывающие гибель клеток в базальных ганглиях головного мозга. По некоторым

предположениям, большое значение для развития БП имеет генетический фактор. Гибель упомянутых клеток приводит к дефициту нейромедиатора дофамина, что является причиной утраты контроля над произвольными и непроизвольными движениями.

Ученые выбрали необычный метод для исследований. Они проводили массовые обонятельные тесты в выходной день в пешеходном районе Кельна. В исследовании приняли участие 187 человек, которым предлагали определить запах лимона, гвоздики, ванили и лаванды. Снижение обоняния было выявлено у 46 испытуемых. В последующем они прошли обследование у невропатологов и ЛОР-специалистов, учитывая тот факт, что гипосмия может быть симптомом большого количества заболеваний. БП была диагностирована у троих участников исследования, которые до этого не отмечали у себя никаких симптомов упомянутой патологии.

Ученые рекомендуют врачам использовать обонятельные тесты для ранней диагностики БП, а также патологии ЛОР-органов. Это позволит вовремя выявить заболевание и предотвратить его трансформацию в хроническое.

Rattue P. (2012) Parkinson's Disease — Smelling Test For Early Detection. Medical News Today, June 17 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/246678.php>).

Юлия Котикович

© Alvera/Dreamstime.com/Dreamstock.ru