

Давидовская Е.И.<sup>1</sup>, Рузанов Д.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Davidovskaya E.I., Ruzanov D.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Анализ реальной практики антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях

The analysis of the real practice of antibacterial therapy of lower respiratory tract infections under outpatient treatment

### Резюме

С целью изучения реальной практики антибактериальной терапии при инфекциях нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях проведен выборочный ретроспективный анализ медицинской документации 168 пациентов. Оценка проводилась по следующим параметрам: наличие показаний для назначения антибактериальных препаратов, нозологический диагноз, адекватность выбора и дозы антибиотика конкретной клинической ситуации, наличие нежелательных лекарственных реакций в ходе лечения. Установлено, что наиболее часто были назначены цефалоспорины II–III поколений, макролиды, защищенные формы аминопенициллинов и фторхинолоны. Амбулаторно отдавалось предпочтение пероральным формам лекарственных средств. Качественный анализ назначенных препаратов продемонстрировал избыточное использование антибиотиков широкого спектра действия из групп цефалоспоринов и респираторных фторхинолонов.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, респираторные инфекции,  $\beta$ -лактамы, антибиотки, макролиды, фторхинолоны.

### Abstract

In order to study the actual practice of antibacterial therapy in lower respiratory tract infections under outpatient treatment, a selective retrospective analysis of medical records of 168 patients was conducted. The evaluation was carried out on the following parameters: the presence of indications for the appointment of antibacterial drugs, nosological diagnosis, the adequacy of the choice and dose of the antibiotic in a particular clinical situation, the presence of adverse drug reactions during treatment. It was found that cephalosporins of II–III generations, macrolides, protected forms of aminopenicillins and fluoroquinolones were most often prescribed. Out-patient advantage was given to oral forms of medicines. Qualitative analysis of medications have demonstrated excessive use of broad-spectrum antibiotics from the groups of cephalosporins and respiratory fluoroquinolones.

**Keywords:** antibacterial therapy, respiratory infections,  $\beta$ -lactam antibiotics, macrolides, fluoroquinolones.

Респираторные инфекции – самый частый повод к назначению антибактериальных препаратов в амбулаторной практике [8, 9]. Инфекции нижних дыхательных путей могут быть вызваны очень широким кругом возбудителей. Как правило, в амбулаторной практике вид возбудителя не уточняется, а антибактериальная терапия носит эмпирический характер. Более того, проведение микробиологического исследования в амбулаторных условиях считается нецелесообразным (уровень доказательности C) [6, 11]. И в то же время антибактериальная терапия респираторных инфекций остается одной из актуальных и в ряде случаев дискуссионных проблем пульмонологии. Принятые международные согласительные документы, научные рекомендации и региональные нормативные акты не всегда реализуются в клинической практике. Последствием сложившейся ситуации являются не обоснованные опасения экспертов во всех регионах мира о рисках развития резистентности актуальных возбудителей, в том числе возбудителей инфекций дыхательных путей. Последнее десятилетие (с ноября 2008 г.) проходят ежегодные встречи экспертов профессиональных сообществ, итогом которых становятся Европейские рекомендации по рациональной антибиотикотерапии и предотвращению риска развития антибиотикорезистентности [4–6, 10].

В лечении внебольничных респираторных инфекций основное место занимают 3 класса антибактериальных препаратов:  $\beta$ -лактамы, макролиды и фторхинолоны.

$\beta$ -лактамы антибиотиков эффективны в отношении большинства возбудителей инфекций нижних дыхательных путей за исключением атипичных. Природные и полусинтетические пенициллины разрушаются бета-лактамазами. Амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины III поколения могут применяться при инфекции, вызванной *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующими бета-лактамазы.

Макролиды – азитромицин и кларитромицин – активны в отношении грамположительных и атипичных возбудителей, *H. influenzae* (включая продуцирующие бета-лактамазы). Макролиды обладают высокой липофильностью, благодаря чему они лучше накапливаются в тканях и жидкостях респираторного тракта, достигая там более высоких концентраций, чем в плазме.

Фторхинолоны – новые (респираторные) фторхинолоны являются антибиотиками широкого спектра, которые охватывают практически все наиболее частые возбудители инфекций нижних дыхательных путей. Не разрушаются бета-лактамазами, накапливаются в слизистой бронхов примерно в той же концентрации, что и в плазме. Их концентрация в эпителиальной жидкости очень высока, а внутриклеточные концентрации выше, чем внеклеточные.

В соответствии с рекомендациями [6], основными критериями выбора антибактериальных препаратов для эмпирической терапии бактериальных инфекций нижних дыхательных путей являются: 1) активность препарата в отношении наиболее частых возбудителей; 2) способность хорошо проникать в бронхиальный секрет и создавать высокую концентрацию в очагах воспаления; 3) хорошая переносимость и удобство применения; 4) минимальные риски индукции резистентности (табл. 1).

Таблица 1

Антибактериальные препараты в лечении инфекций нижних дыхательных путей (рекомендации для амбулаторной практики)

Рекомендуются	Не рекомендуются
<b>Пенициллины</b> Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Пероральные цефалоспорины II поколения Цефуроксим аксетил <b>Респираторные фторхинолоны*</b> Левофлоксацин Моксифлоксацин <b>Макролиды (только при атипичной пневмонии)</b> <b>Доксициклин (только при атипичной пневмонии)</b>	Ко-тримоксазол Ампиокс <b>Аминогликозиды</b> Гентамицин <b>Ранние фторхинолоны</b> Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин <b>Цефалоспорины I поколения</b> Цефазолин Цефалексин Цефрадин Цефаклор <b>Пероральные цефалоспорины III поколения</b> Цефтибутен

Примечание:

\* не является препаратом первого выбора.

Представленные рекомендации имеют общий характер. Выбор оптимального антибактериального препарата в конкретной клинической ситуации следует осуществлять с учетом особенностей пациента и заболевания. При внебольничной пневмонии у лиц молодого и среднего возраста без факторов риска (пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии, выраженная бронхиальная обструкция, частые обострения и предшествующие назначения антибиотиков) терапевтический эффект оказывают амоксициллин, макролиды и защищенные пенициллины. Однако в пожилом возрасте в этиологии заболевания большее значение приобретают *S. aureus* и грамотрицательные бактерии, что объясняет снижение эффективности амоксициллина и макролидов.

Целью проведенного исследования являлась оценка реальной практики антибактериальной терапии при лечении инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях.

Проведен выборочный ретроспективный фармакотерапевтический анализ лечения пациентов с обострениями хронического бронхита (ХБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и внебольничными пневмониями (ВП) за период 2016–2017 гг. Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с клиническими протоколами, имелись указания на интоксикационный синдром, отмечен характер мокроты, выполнен общий анализ крови. Для оценки проведенного лечения была разработана индивидуальная карта пациента, позволяющая оценить состояние пациента, клинико-лабораторные данные и объем терапии. Качественная оценка проведенной антибактериальной терапии оценивалась с учетом действующих клинических протоколов и Приказа МЗ РБ № 1301 от 29.12.2015 г. «О мерах по снижению антибиотикорезистентности микроорганизмов» [1, 2]. Проанализированы данные 168 взрослых

пациентов (женщин – 40,7%, мужчин – 59,3%) в возрасте от 18–65 лет (средний возраст – 46,06±4,2 года). Диагноз ХБ был выставлен в 39 случаях (23,2%), ХОБЛ – в 57 случаях (33,9%), ВП – в 72 случаях (42,9%). Средняя продолжительность лечения составила 11,03±0,6 дня.

В среднем на 1 пациента пришлось 1,72 антибактериальных препарата, 2 антибиотика были назначены в 36,2% случаев, 3 – в 12,8% случаев. Анализ фармакологических групп антибактериальных препаратов показал, что по частоте назначения преобладали цефалоспорины (ЦФ) II–III поколений, макролиды, аминопенициллины, в том числе в комбинации с клавулановой кислотой и фторхинолоны (ФХ). Частота назначения антибактериальных препаратов различных групп представлена в табл. 2.

Обращает на себя внимание, что среди препаратов стартовой антибактериальной терапии преобладали ЦС, в то время как аминопенициллины, являющиеся препаратами первого выбора были назначены лишь в каждом 4-м случае. Можно предположить, что такая ситуация может быть связана с предшествующим самостоятельным выбором пациентами аминопенициллинов как безрецептурных препаратов в качестве стартовой терапии до визита к врачу, однако в медицинской документации это было зафиксировано лишь в 18 случаях (10,7%).

Треть назначений приходилась на макролиды, в том числе в комбинации с β-лактамами. Согласно клиническим рекомендациям и протоколам лечения болезней органов дыхания макролиды рекомендованы как стартовые препараты в комбинированной терапии респираторных инфекций благодаря направленности их спектра действия на атипичную и грамположительную микрофлору, способности накапливаться и длительно сохранять высокие концентрации в дыхательных путях, а также выраженному иммуномодулирующему эффекту, особенно присутствующему кларитромицину. Тем не менее кларитромицин назначали редко – 19,9% случаев в сравнении с 60,8% случаев назначения азитромицина. Кроме того, в 50% случаев при ВП кларитромицин был назначен в неадекватной дозе – 500 мг 1 раз в сутки, при рекомендуемой – 500 мг 2 раза в сутки.

Среди ФХ 1,6% пришлось на ципрофлоксацин, в остальных случаях назначались респираторные ФХ, преимущественно левофлоксацин. Нельзя не отметить частый выбор левофлоксацина в качестве стартового препарата у пациентов старше 60 лет (62% случаев). В нашем исследовании таких пациентов было 32, каждый из них имел сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание, каждый второй – заболевания суставов, двое принимали системные глюкокортикостероиды длительно.

**Таблица 2**

**Частота назначения антибактериальных препаратов различных групп при инфекциях нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях (в порядке уменьшения частоты)**

Группа антибактериальных препаратов	Частота назначения (%)
Цефалоспорины II–III поколения (в том числе парентеральные формы)	41
Макролиды	38
Аминопенициллины (в том числе ингибиторзащищенные)	26
Фторхинолоны	24

Профиль безопасности респираторных ФХ не позволяет рассматривать их в подобных клинических ситуациях в качестве препаратов выбора [3].

Таким образом, тактика выбора антибактериальной терапии при амбулаторном лечении инфекций нижних дыхательных путей преимущественно соответствует рекомендациям эмпирической терапии и действующим клиническим протоколам. Однако нельзя не отметить, что при обострении ХОБЛ и внебольничных пневмониях проблемой является частая смена антибиотиков, а также назначение 2-го или 3-го препарата без обоснования показаний. Кроме того, необоснованно часто на амбулаторном этапе назначаются респираторные фторхинолоны, в том числе в качестве стартовой терапии, что не соответствует действующим рекомендациям и клиническим протоколам.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Prikaz MZ RB ot 05.07.2012 № 768 «Klinicheskie protokoli diagnostiki i lecheniya zabolevanii organov dihaniya» [The Order Of the Ministry of Health of the Republic of Belarus from 5th of July. 2012 № 768 "Diseases of the respiratory system diagnosis and management clinical pathways"].
2. Prikaz MZ RB № 1301 ot 29.12.2015 g. «O merah po snizheniyu antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov» [The Order Of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 1301 from 29th of December, 2015 "On measures for microorganisms antibiotic resistance reduction"].
3. U.S. Food & Drug Administration. (2016) FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Updated 9 August 2016. Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Accessed 29 November 2016.
4. (2008) Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotic for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. *National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline*, vol. 69, 122 p. Available at: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
5. Örtqvist A. (2002) Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. *European Respiratory Journal*, vol. 20, pp. 40s–53s.
6. Winchester CC, Macfarlane TV, Thomas M, Price D. (2009) Antibiotic prescribing and outcomes of lower respiratory tract infection in UK primary care. *Chest.*, May; vol. 135(5), pp. 1163–1172.
7. Woodhead M. (2011) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 17, suppl. 6, pp. 1–24.
8. Rachel McKay, Allison Mah, Michael R. Law, Kimberlyn McGrail and David M. Patrick. (2016) Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, July, vol. 60, Number 7, pp. 4106–4118.
9. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M. (2014) A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*, vol. 14:13. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.
10. Calbo E., Alvarez-Rocha L., Gudiol F., Pasquau J. (2013) A review of the factors influencing antimicrobial prescribing. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 31 (suppl. 4), pp. S12–S15. 8.
11. Lopez-Vazquez P., Vazquez-Lago J.M., Figueiras A. (2011) Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *J. Eval. Clin. Pract.*, vol. 18, pp. 473–484.