

РАЧИНА Светлана Александровна

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск -2002

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Кандидат медицинских наук, доцент **Козлов С.Н.**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор **Борохов А.И.**

Доктор медицинских наук, профессор **Стародубцев А.К.**

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Волгоградская государственная медицинская академия

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2002 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета К 208.097.01 Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии

Автореферат разослан «_____» _____ 2002 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему остается ведущей причиной заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах.

Распространенность пневмоний среди взрослого населения России составляет 5-8 на 1000 человек (Чучалин А.Г., 2000). В США ежегодно регистрируется 2-4 млн. случаев ВП, по поводу которых совершается около 10 млн. врачебных визитов в год (Bartlett J.G., 2000; Mandell L.A., 2000). Смертность от ВП у амбулаторных пациентов составляет 1-5%, однако при тяжелых пневмониях, требующих госпитализации в отделение интенсивной терапии, она может достигать 40% (Fine M.J., 1996).

Изданные в последние годы многочисленные международные и национальные рекомендации рассматриваются в качестве важного этапа на пути улучшения качества фармакотерапии ВП, так как следование им позволяет достигать оптимального результата лечения при наименьших затратах.

В то же время, наличие самых современных рекомендаций не гарантирует их практического использования. Поэтому возникает необходимость в проведении фармакоэпидемиологических исследований, которые позволяют получить представление о реальной практике применения лекарственных средств (ЛС) при лечении пациентов с ВП, оценить их соответствие современным стандартам, а также изучить факторы, которые оказывают влияние на выбор той или иной тактики лечения.

Цель исследования

Разработать пути оптимизации фармакотерапии внебольничной пневмонии в поликлинических условиях на основании данных о существующей практике ее лечения в различных регионах России.

Задачи исследования

1. Изучить структуру назначения ЛС взрослым пациентам с внебольничной пневмонией в амбулаторных условиях; проанализировать адекватность

применяющихся режимов терапии с точки зрения рациональности выбора препаратов, режима дозирования, пути введения, длительности лечения.

2. Выявить различия в выборе препаратов и тактике лечения внебольничной пневмонии в различных регионах России.
3. Оценить частоту регистрации нежелательных явлений (НЯ) у амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией.
4. Изучить представления врачей поликлиник об этиологии и тактике лечения внебольничной пневмонии.
5. Выработать рекомендации по оптимизации лечения внебольничной пневмонии в амбулаторной практике.

Научная новизна работы

- Впервые в России проведено многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях; получены объективные данные о терапии ВП в 7 городах России и их соответствии современным стандартам.
- Впервые изучены представления врачей поликлиник об этиологии и тактике лечения ВП; проанализированы различия, отмечающиеся в различных регионах России, а также факторы, влияющие на уровень знаний.
- Разработана и внедрена компьютерная программа по обработке и анализу данных фармакоэпидемиологических исследований.

Практическая ценность работы

- Проанализировано качество фармакотерапии ВП в амбулаторных условиях с точки зрения современных стандартов.
- Выявлены “локальные” особенности в выборе препаратов и тактике лечения нетяжелой внебольничной пневмонии в различных регионах России.
- Разработана анкета для оценки уровня знаний врачей по этиологии и тактике лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторной практике.
- Предложены практические рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных учреждениях г. Смоленска.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тактика лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях в регионах, принимавших участие в исследовании, не соответствует современным стандартам.
2. На качество фармакотерапии существенное влияние оказывает низкий уровень знаний врачей амбулаторного звена этиологии и тактики лечения внебольничной пневмонии.

Внедрение результатов в практику

Основные положения работы представлены на врачебных конференциях городских поликлиник, излагаются при проведении занятий со студентами, интернами, ординаторами на кафедрах клинической фармакологии медицинских ВУЗов городов, принимавших участие в исследовании. Анкета для оценки уровня знаний врачей по этиологии и тактике лечения инфекций нижних дыхательных путей внедрена в поликлиниках Волгограда, Смоленска, Нижнего Новгорода, практические рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения ВП - в поликлиниках Смоленска.

Апробация работы

Результаты работы представлены на VII Всемирном конгрессе по клинической фармакологии и терапии (Флоренция, 2000 г.), VII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2000 г.), на конференции Европейского общества по изучению использования лекарственных средств (Прага, 2001 г.), 28-й и 29-й конференциях молодых ученых (Смоленск, 2000 г. и 2001 г.), межкафедральном заседании СГМА (2002 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 - в зарубежной печати, 3 - в центральной печати и 3 - в местной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 161 источник, в том числе 36

отечественных и 125 иностранных. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе 27 городских поликлиник 7 городов: Волгоград, Екатеринбург, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург, Смоленск.

В ходе первого этапа исследования в каждом центре для ретроспективного анализа последовательно отбирались амбулаторные карты пациентов старше 16 лет, получавших амбулаторное лечение по поводу ВП в 1998 году.

На каждый случай ВП заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК) с указанием демографических данных пациента, медицинского анамнеза, назначавшихся ЛС с указанием режима их применения и длительности лечения; в ИРК также вносилась информация о зарегистрированных в амбулаторной карте НЯ.

Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы "Pharmacotherapeutical Data Analysis", разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 97. Диагнозы кодировали в соответствии с МКБ 10 пересмотра, ЛС – в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) классификацией.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием компьютерной программы Excel для Windows 97. Для качественных переменных определяли частоту и долю (в %) от общего числа случаев, для количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение.

В 5 из указанных выше городов (Волгоград, Екатеринбург, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург, Смоленск) в 2000 г. также было проведено анкетирование участковых терапевтов и пульмонологов городских поликлиник.

В ходе опроса каждому из врачей предлагалось заполнить специально разработанную анкету, включающую 20 вопросов по этиологии и тактике

амбулаторного лечения инфекций нижних дыхательных путей. Участие врачей в анкетировании являлось добровольным и анонимным.

Оценка уровня знаний проводилась в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ВП у взрослых: приложение к Приказу №300 Минздрава РФ "Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких от 9.10.1998 г.; учебно-методическое пособие для врачей "Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых" Комиссии по антибиотической политике при Минздраве РФ (1998 г.).

Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы "LRTI treatment evaluation", разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2 под Windows). Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (в %) от общего числа случаев была выполнена для всех анализируемых показателей. Для анализа ряда параметров респонденты были распределены на подгруппы в соответствии со следующими характеристиками: времени, прошедшего с момента окончания медицинского ВУЗа (менее 5 лет назад, 5-10 лет назад, более 10 лет назад), изучения клинической фармакологии во время обучения в ВУЗе (изучали и не изучали клиническую фармакологию), места работы/номера центра. Оценка влияния указанных факторов на уровень знаний этиологии и тактики лечения ВП проводилась с использованием логистической регрессионной модели.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ 778 случаев лечения пациентов с ВП в возрасте от 16 до 88 лет (средний возраст $47,1 \pm 15,2$ лет), в том числе 49,2% мужчин и 50,8% женщин. Существенных различий пациентов по полу и возрасту в центрах не отмечалось.

Среди сопутствующих заболеваний, наблюдавшихся у 41,1% пациентов, наиболее часто регистрировались хронический бронхит (9,1%), артериальная гипертензия (8,9%), острые респираторные вирусные инфекции (8,0%) и ишемическая болезнь сердца (6,8%). У 9,0% пациентов отмечалось

осложненное течение ВП. Ведущими осложнениями были дыхательная недостаточность (7,6%) и плеврит (1,8%).

Как показало исследование, выбор антимикробных препаратов (АМП), играющих ключевую роль в лечении пациентов с ВП, в большинстве случаев осуществлялся без учета спектра наиболее вероятных возбудителей, фармакокинетических особенностей, профиля безопасности препаратов, современных данных об антибиотикорезистентности.

Ведущим антибиотиком при лечении ВП в амбулаторной практике являлся гентамицин (таблица 1). Как известно, препарат не действует на основных возбудителей ВП, плохо проникает в бронхиальный секрет, вызывает потенциально опасные нежелательные реакции и не имеет лекарственной формы для перорального приема (таблица 1).

Вторым по частоте назначения АМП был ко-тримоксазол (22,7%), к которому отмечается наиболее высокий уровень устойчивости у ведущих респираторных возбудителей (*S.pneumoniae* и *H.influenzae*) в России. Кроме того, он не действует на атипичных возбудителей (микоплазмы, хламидии) и может приводить к развитию серьезных токсико-аллергических реакций.

Выявлена также высокая частота использования ципрофлоксацина в качестве антибиотика первого ряда при ВП (17,2%). Препарат обладает невысокой активностью в отношении *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae*, а его частое необоснованное применение чревато быстрым нарастанием резистентности к фторхинолонам, активность которых необходимо сохранить для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций.

Среди аминопенициллинов в подавляющем большинстве случаев использовался ампициллин (таблица 1). При сходном с амоксициллином спектре активности, ампициллин значительно уступает последнему по биодоступности и профилю безопасности.

Несмотря на достаточно большой удельный вес пациентов с сопутствующей патологией, редко назначались более активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов ингибиторозащищенные аминопенициллины, пероральные цефалоспорины II-III поколения (таблица 1).

Таблица 1. Антибиотики, наиболее часто применявшиеся при ВП (%)

Препарат/Центр	Всего (n=774)	1 (n=98)	2 (n=100)	3 (n=99)	4 (n=170)	5 (n=101)	6 (n=99)	7 (n=107)
Гентамицин	29,3	48,0	10,0	4,0	41,2	28,7	4,0	58,9
Ко-тримоксазол	22,7	23,5	48,0	2,0	30,0	3,0	35,4	13,1
Ампициллин	20,3	17,3	26,0	13,1	17,6	12,9	36,4	20,6
Ципрофлоксацин	17,2	12,2	22,0	8,1	9,4	19,8	34,3	19,6
Доксициклин	8,0	2,0	7,0	-	13,5	6,9	2,0	19,6
Линкомицин	7,1	11,2	2,0	2,0	20,0	-	2,0	3,7
Спирамицин	6,8	1,0	6,0	14,1	0,6	22,8	8,1	-
Эритромицин	5,7	5,1	17,0	5,1	3,5	3,0	6,1	1,9
Ампициллин/ оксациллин	5,4	8,2	3,0	7,1	10,6	3,0	3,0	-
Азитромицин	4,3	-	-	18,2	3,5	4,0	3,0	1,9
Рокситромицин	4,0	13,3	1,0	12,0	0,6	3,0	1,0	-
Мидекамицин	3,6	10,2	1,0	-	0,6	4,0	7,1	4,7
Амоксициллин/ клавуланат	2,7	-	-	11,1	0,6	5,9	3,0	-
Прочие	15,0	11,2	7,0	12,1	26,4	19,8	11,1	9,3

Примечание: 1 – Волгоград, 2 – Екатеринбург, 3 – Москва, 4 – Нижний Новгород, 5 – Новосибирск, 6 – Санкт-Петербург, 7 – Смоленск

В то же время, в структуре назначаемых антибиотиков сохранялись устаревшие, малоэффективные и небезопасные препараты (ампиокс, сульфаниламиды, тетрациклин).

Помимо необоснованного выбора АМП отмечались существенные недостатки в тактике антибактериальной терапии (АБТ), к которым следует отнести широкое применение нерациональных комбинаций антибиотиков, частое использование парентерального пути введения препаратов.

Согласно современным рекомендациям, комбинированная АБТ при ВП оправдана только при подозрении на наличие наряду с типичными бактериальными возбудителями атипичных микроорганизмов (*M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *Legionella* spp.). В этом случае в дополнение к β -лактамам антибиотикам могут назначаться макролиды, доксициклин или рифампицин.

Как показало исследование, комбинированная АБТ использовалась в качестве стартовой у 16,4% пациентов, чаще всего в Санкт-Петербурге

(26,3%), Екатеринбурге (26,0%) и Нижнем Новгороде (24,7%). При этом наиболее распространенные комбинации антибиотиков - ампициллин с ко-тримоксазолом, гентамицин с ко-тримоксазолом, ампициллин с гентамицином, применявшиеся в 24,4%, 8,7% и 6,3% случаев, соответственно - не имеют с микробиологической точки зрения преимуществ перед монотерапией. Необоснованное применение АМП повышает риск возникновения нежелательных реакций, способствует росту резистентности микроорганизмов и неоправданному увеличению затрат на лечение.

Высокая частота парентерального введения АМП при амбулаторном лечении ВП, составлявшая в некоторых центрах более 40% (рис. 1), также противоречит современным рекомендациям.

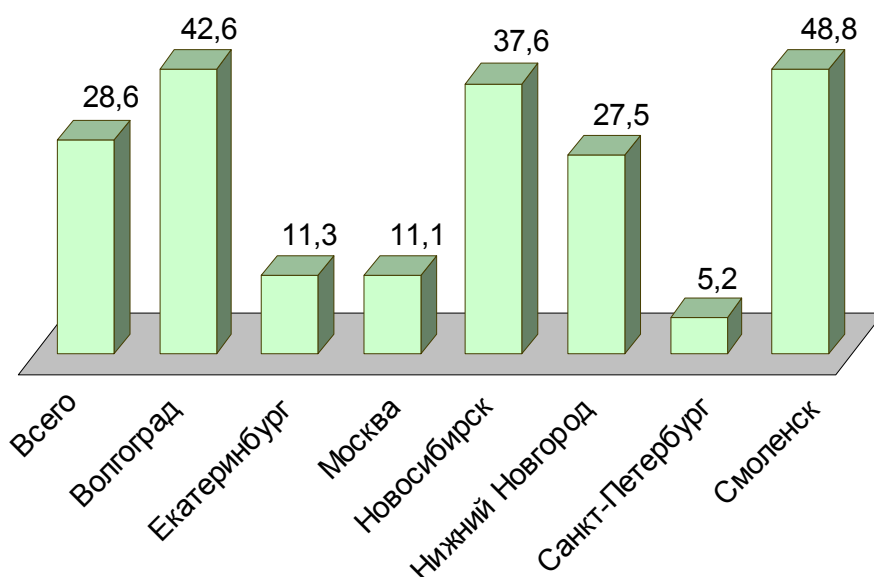


Рисунок 1. Частота применения парентеральных антибиотиков при ВП (% от общего числа назначений АМП)

Высокая эффективность пероральных препаратов при нетяжелой ВП подтверждена многочисленными исследованиями. Использование парентерального пути введения, не оказывая влияния на исход, увеличивает стоимость лечения, приносит риск постинъекционных осложнений, оказывает дополнительное психотравмирующее действие на пациентов.

В ходе исследования также выявлены ошибки в режимах дозирования наиболее часто применявшихся АМП, которые могут оказывать существенное влияние на их эффективность. Так, 33% пациентов получали ципрофлоксацин в суточной дозе 500 мг, ампициллин у 17% пациентов назначался в дозе менее 1,5 г в сутки, причем без указания на характер приема препарата по отношению к пище. Гентамицин в большинстве случаев применялся без учета массы тела в стандартном режиме по 80 мг 2 раза в сутки.

Наряду с антибиотиками при лечении ВП использовалось большое количество ЛС других групп - антигистаминные препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), биогенные стимуляторы, местные противогрибковые препараты, минеральные добавки, витамины и др. (таблица 2). Эффективность большинства из вышеуказанных групп препаратов не подтверждена контролируемыми клиническими исследованиями, а ряд из них может оказывать неблагоприятное влияние на течение пневмонии.

Помимо общих тенденций в лечении пациентов с ВП были выявлены региональные особенности в выборе препаратов и тактике лечения.

В Смоленске отмечалась наиболее высокая частота применения гентамицина (58,9%), широкое использование парентерального пути введения антибиотиков (48,8%), частое применение НПВС, антигистаминных препаратов. Сходные тенденции наблюдались в Волгограде, однако среди неантибактериальных препаратов предпочтение отдавалось биогенным стимуляторам (таблица 2).

Для Нижнего Новгорода было характерно наибольшее разнообразие используемых антибиотиков с сохранением в их структуре устаревших препаратов (сульфаниламиды, ампиокс), назначение нескольких курсов АМП; широкое применение минеральных добавок, местных противогрибковых ЛС.

В Екатеринбурге чаще, чем в других центрах, назначался ко-тримоксазол (48,0%); нередко применялись комбинации антибиотиков (26,0%).

Санкт-Петербург характеризовался наиболее высокой частотой назначения ципрофлоксацина (34,3%, по сравнению с 17,2% в общей группе), широким использованием комбинаций АМП (26,3%).

В Москве и Новосибирске чаще, чем в других центрах, использовались современные макролиды и ингибиторозащищенные пенициллины, существенно реже назначались второстепенные препараты.

Таблица 2. Частота применения различных групп ЛС у пациентов с ВП (%)

Центр/Группа ЛС	Всего (n=778)	1 (n=99)	2 (n=101)	3 (n=99)	4 (n=172)	5 (n=101)	6 (n=99)	7 (n=107)
АМП для системного применения	99,5	99,0	99,0	100	98,8	100	100	100
ЛС для лечения кашля и простуды	75,5	78,8	78,2	87,9	67,4	81,2	53,5	86,0
Витамины	24,0	12,1	17,8	2,0	25,6	9,9	29,3	67,3
Антигистаминные ЛС	23,4	15,2	8,9	1,0	43,0	15,8	16,2	47,7
Бронхолитики	15,7	21,2	15,8	22,2	13,8	9,9	3,0	25,2
Аналгетики	14,9	17,2	39,6	-	9,3	20,8	3,0	17,8
Биогенные стимуляторы	14,8	32,3	5,0	1,0	27,9	3,0	3,0	21,5
Минеральные добавки	14,1	-	5,0	-	44,2	9,9	15,2	3,7
Местные противогрибковые ЛС	7,5	4,0	1,0	-	27,9	-	3,0	1,9
НПВС	6,2	-	4,0	6,1	3,5	-	3,0	27,1
Другие	11,2	12,1	9,9	-	21,5	5,0	3,0	18,7

Примечание: 1 – Волгоград, 2 – Екатеринбург, 3 – Москва, 4 – Нижний Новгород, 5 – Новосибирск, 6 – Санкт-Петербург, 7 – Смоленск

При оценке безопасности терапии оказалось, что НЯ были зарегистрированы в амбулаторных картах только у 1,8% пациентов. По характеру клинических проявлений основными из них являлись диспепсические и диспептические расстройства (52,6%), кожная сыпь (36,8%). Большинство НЯ, по мнению врачей, было связано с назначением антибиотиков (73,7%).

В качестве второго этапа исследования качества лечения ВП в амбулаторной практике было проведено анонимное анкетирование врачей городских поликлиник. В опросе приняло участие 250 респондентов из 19 поликлиник. Почти все опрошенные по специальности являлись участковыми терапевтами (98,8%), большинство из них (74,0%) изучали клиническую фармакологию во время обучения в ВУЗе. Во всех центрах преобладали

врачи, завершившие обучение в медицинском ВУЗе более 10 лет назад (от 48,8% опрошенных в Екатеринбурге до 74,0% в Смоленске).

Как свидетельствуют полученные данные, большинство респондентов не имеют четкого представления об этиологии ВП. Наряду с пневмококком и атипичными микроорганизмами достаточно часто среди ведущих возбудителей ВП упоминались золотистый стафилококк и анаэробы (таблица 3). Отмечалась тенденция к переоценке значимости вирусов в этиологии ВП, особенно в Волгограде (52,0% случаев).

Таблица 3. Наиболее частые возбудители ВП (% от числа респондентов)

Возбудитель/Центр	Всего (n=250)	1 (n=50)	2 (n=41)	3 (n=22)	4 (n=64)	5 (n=73)
Пневмококк	91,6	86,0	95,1	81,8	92,2	95,9
Вирусы	38,4	52,0	34,1	31,8	29,7	30,1
Атипичные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии и др.)	35,2	64,0	26,8	45,5	37,5	26,0
Гемофильная палочка	24,4	2,0	12,2	50,0	39,1	24,7
Золотистый стафилококк	18,4	14,0	12,2	27,3	25,0	15,1
Анаэробы	10,4	4,0	14,6	13,6	21,9	1,4
Моракселла	5,6	8,0	7,3	18,2	1,6	2,7

Примечание: 1 – Волгоград, 2 – Екатеринбург, 3 – Москва, 4 – Нижний Новгород, 5 – Смоленск

Среди антибиотиков выбора для амбулаторного лечения ВП большинство врачей указывали азитромицин и амоксициллин (таблица 4), что соответствует современным рекомендациям. В то же время, более 30% рассматривали в качестве препарата выбора гентамицин, несмотря на отсутствие у аминогликозидов активности в отношении основных возбудителей ВП, плохие фармакокинетические характеристики и неблагоприятный профиль безопасности для лечения амбулаторных инфекций дыхательных путей.

Существенная часть врачей (37,6%) считала препаратом выбора бензилпенициллин, который сохраняет активность в отношении *S.pneumoniae*, однако, отсутствие пероральной лекарственной формы создает неудобства для его применения в амбулаторной практике.

Таблица 4. Антибиотики выбора для амбулаторного лечения ВП (%)

Название АМП/Центр	Всего (n=250)	1 (n=50)	2 (n=41)	3 (n=22)	4 (n=64)	5 (n=73)
Азитромицин	63,2	56,0	46,3	59,1	65,6	76,7
Амоксициллин	57,6	72,0	65,9	45,5	56,3	47,9
Эритромицин	53,2	70,0	46,3	27,3	45,3	60,3
Бензилпенициллин	37,6	18,0	24,4	36,4	42,2	54,8
Гентамицин	32,4	32,0	34,1	36,4	31,3	31,5
Амоксициллин/клавуланат	29,6	28,0	56,1	45,5	25,0	15,1
Линкомицин	19,2	24,0	12,2	22,7	29,7	9,6
Ко-тримоксазол	7,2	-	14,6	27,3	4,7	4,1

Примечание: 1 – Волгоград, 2 – Екатеринбург, 3 – Москва, 4 – Нижний Новгород, 5 – Смоленск

Как показали результаты анкетирования, комбинации антибиотиков при лечении ВП в амбулаторной практике обычно назначают 52,4% опрошенных, чаще всего в Екатеринбурге и Смоленске (68,3% и 58,9%, соответственно). Большинство из указываемых врачами комбинаций АМП (таблица 5) являются нерациональными с точки зрения фармакодинамики препаратов и не встречаются ни в одних из современных рекомендаций. Кроме того, такое сочетание антибиотиков не соответствует задачам, которые ставят перед собой врачи при использовании комбинированной АБТ (как указывалось в анкетах, расширение спектра активности антибиотиков, синергизм в отношении основных возбудителей ВП - 55,0% и 23,7% опрошенных, соответственно).

Несмотря на отсутствие достоверных данных о преимуществе парентеральных лекарственных форм антибиотиков по сравнению с пероральными при лечении нетяжелой ВП, на что обращается особое внимание в современных международных и российских рекомендациях, почти половина опрошенных врачей (46,8%) считает парентеральный путь введения предпочтительным у амбулаторных пациентов.

Как показал опрос, замену одного АМП другим при лечении ВП обычно производят 94,4% врачей. В качестве основной причины смены антибиотиков большинство из них (95,3%) указывали неэффективность предшествующей антибактериальной терапии.

Таблица 5. Комбинации антибиотиков для амбулаторного лечения ВП (% от числа респондентов, назначающих комбинированную АБТ)

Комбинации АМП/Центр	Всего (n=131)	1 (n=21)	2 (n=28)	3 (n=11)	4 (n=28)	5 (n=43)
Ампициллин+Гентамицин	45,8	19,0	64,3	63,6	25,0	55,8
Амоксициллин+Эритромицин	19,8	23,8	39,3	18,2	50,0	30,2
Гентамицин+Ципрофлоксацин	19,8	23,8	7,1	9,1	28,6	23,3
Ампициллин+Ко-тримоксазол	19,8	33,3	10,7	36,4	17,9	16,3
Доксициклин+Ко-тримоксазол	16,8	19,0	17,9	18,2	17,9	14,0
Линкомицин+Амоксициллин	0,8	-	-	-	3,6	-
Пенициллин+Гентамицин	0,8	-	-	-	-	1,4

Примечание: 1 – Волгоград, 2 – Екатеринбург, 3 – Москва, 4 – Нижний Новгород, 5 – Смоленск

В то же время, в Екатеринбурге, Москве и Смоленске частым поводом для смены АМП являлось опасение развития “привыкания” микроорганизмов к антибиотикам в процессе лечения (отметили 39,5%, 22,7% и 13,0% респондентов, соответственно).

В качестве основного критерия завершения антибактериальной терапии ВП большинство врачей рассматривали рентгенологическое разрешение пневмонии (таблица 6).

Таблица 6. Основной критерий завершения антибактериальной терапии ВП (% от числа респондентов)

Центр	Критерий		
	Клиническое улучшение	Нормализация СОЭ ¹	Рентгенологическое разрешение
Волгоград	66,0	-	34,0
Екатеринбург	39,0	2,4	58,5
Москва	36,4	9,1	54,5
Нижний Новгород	40,6	4,7	54,7
Смоленск	30,1	12,3	57,5
Всего	42,0	6,0	52,0

Примечание: ¹СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

Как известно, сроки исчезновения рентгенологических симптомов пневмонии в значительной степени отстают от клинического выздоровления.

Продолжение АБТ до полного рентгенологического разрешения не улучшает исходы лечения пациентов с ВП и поэтому считается нецелесообразным.

Согласно результатам опроса, помимо спектра потенциальных возбудителей, фармакокинетических параметров и профиля безопасности немаловажное значение при выборе АМП для большинства врачей имеют такие факторы, как стоимость и доступность препарата (рис. 2).

Это особенно актуально для таких центров, как Волгоград, Нижний Новгород, Смоленск, где стоимость препарата рассматривалась в качестве ведущего фактора при выборе антибиотиков в 26,0%, 21,9% и 20,5% случаев, соответственно.

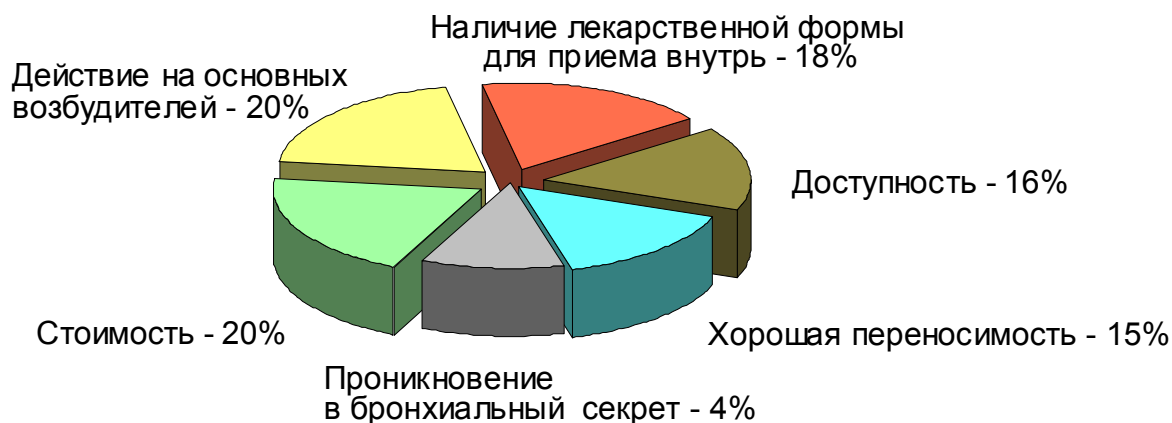


Рисунок 2. Основной критерий выбора антибиотиков при ВП

При ответе на вопрос о группах ЛС, которые нужно назначать пациентам с ВП, только 8% считали достаточным применение одних антибиотиков. Большинство врачей убеждены в необходимости назначения при ВП витаминов (59,2%), антигистаминных ЛС (56,4%), местных противогрибковых препаратов (47,6%), иммуномодуляторов (34,4%) и др. (таблица 7).

Таблица 7. Группы ЛС, которые должны назначаться при ВП одновременно с антибиотиками (% от числа респондентов)

Группа ЛС/Центр	Всего (n=250)	1 (n=50)	2 (n=41)	3 (n=22)	4 (n=64)	5 (n=73)
Витамины	59,2	40,0	63,4	45,5	70,3	64,4
Антигистаминные препараты	56,4	38,0	39,0	54,5	79,7	58,9
Нистатин	47,6	28,0	53,7	68,2	65,6	35,6
Иммуномодуляторы	34,4	18,0	46,3	27,3	48,4	28,8
НПВС	11,2	8,0	9,8	4,5	15,6	12,3
Ни одна из перечисленных	8,4	30,0	4,9	-	-	5,5
Бронхолитики	2,0	2,0	2,4	-	1,6	2,7
Отхаркивающие средства и муколитики	2,4	4,0	-	-	1,6	4,1

Примечание: 1 – Волгоград, 2 – Екатеринбург, 3 – Москва, 4 – Нижний Новгород, 5 – Смоленск

Анализ представлений об этиологии ВП в целом показал достаточно низкий уровень знаний врачей, принимавших участие в исследовании. Правильные ответы дали 16,4% опрошенных, частично правильно отвечали 68,0% респондентов (таблица 8).

Таблица 8. Уровень знаний этиологии ВП (% от числа респондентов, участвовавших в опросе)

Центр	Вариант ответа		
	“Правильно”	“Частично правильно”	“Неправильно”
Волгоград	26,0	54,0	20,0
Екатеринбург	14,6	68,3	17,1
Москва	18,2	59,1	22,7
Нижний Новгород	9,4	73,4	17,2
Смоленск	16,4	75,3	8,2
Всего	16,4	68,0	15,6

Примерно такая же ситуация наблюдалась при оценке представлений о тактике антибактериальной терапии ВП. Так, высокий уровень знаний был

характерен для 17,2% опрошенных, в тоже время у 47,6% отмечался средний, а в 35,2% - низкий уровень знаний (таблица 9).

Таблица 9. Уровень знаний тактики антибактериальной терапии ВП (% от числа респондентов, участвовавших в опросе)

Центр	Уровень знаний		
	Высокий	Средний	Низкий
Волгоград	32,0	50,0	18,0
Екатеринбург	26,8	26,8	46,3
Москва	9,1	40,9	50,0
Нижний Новгород	15,6	57,8	26,6
Смоленск	5,5	50,7	43,8
Всего	17,2	47,6	35,2

В ходе анализа выявлены некоторые различия в уровне знаний врачей между центрами. Так, например, в Волгограде количество врачей с высоким уровнем знания этиологии ВП достоверно больше, чем в Нижнем Новгороде, а представления о тактике АБТ были существенно лучше, чем у врачей Москвы и Смоленска.

Однако в ходе регрессионного анализа значимого влияния времени, прошедшего с момента окончания медицинского ВУЗа, изучения клинической фармакологии во время обучения в ВУЗе и места работы на уровень знаний этиологии и тактики антибактериальной терапии ВП выявлено не было. Вероятно, это может быть обусловлено влиянием других факторов, которые не учитывались при проведении данного исследования (возраст, характер ВУЗа и др.).

Выводы

1. Тактика лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях не соответствует современным стандартам. Основными проблемами являются:
 - Назначение антибиотиков без учета спектра основных возбудителей, фармакокинетических параметров, профиля безопасности, данных о резистентности микроорганизмов;

- Высокая частота парентерального применения антибиотиков вопреки общепринятым рекомендациям;
 - Частое назначение нерациональных комбинаций антибиотиков;
 - Несоблюдение режима дозирования препаратов (ципрофлоксацин, ампициллин);
 - Широкое использование препаратов с недоказанной клинической эффективностью (антигистаминные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, биогенные стимуляторы, минеральные добавки).
2. Выявлены региональные особенности в выборе препаратов и тактике лечения внебольничной пневмонии:
- Для Смоленска, Волгограда, Нижнего Новгорода было характерно частое назначение гентамицина, парентеральных антибиотиков, неантибактериальных ЛС (антигистаминные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, биогенные стимуляторы);
 - В Екатеринбурге отмечалось широкое использование ко-тримоксазола, в Санкт-Петербурге – ципрофлоксацина;
 - Москва и Новосибирск отличались более частым назначением современных антибиотиков (“новые” макролиды, амоксициллин/клавуланат) и более грамотной тактикой антибактериальной терапии.
3. Низкая частота регистрации нежелательных явлений не соответствует литературным данным и результатам клинических исследований и является следствием отсутствия четкой системы их выявления и регистрации.
4. Выявлен низкий уровень знаний врачей амбулаторно-поликлинической службы в отношении этиологии и тактики антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, переоценка значимости препаратов с недоказанной клинической эффективностью (иммуномодуляторы, антигистаминные препараты, местные противогрибковые препараты и др.).

Практические рекомендации

1. Низкое качество фармакотерапии внебольничной пневмонии в амбулаторной практике свидетельствует о необходимости активного внедрения в указанных регионах национальных стандартов диагностики и лечения пневмоний и разработки мер контроля их выполнения.
2. Выявленные ошибки в лечении, а также низкий уровень знаний этиологии и тактики ведения пациентов с внебольничной пневмонией показывают целесообразность разработки образовательных программ для врачей с учетом особенностей, выявленных в каждом регионе. Предложенная нами анкета для оценки уровня знаний врачей может использоваться для контроля ее эффективности.
3. Для дальнейшей оптимизации фармакотерапии внебольничной пневмонии необходимо периодически повторять региональные фармакоэпидемиологические исследования.

Список научных работ по теме диссертации

1. Ошибки антибактериальной терапии при лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // Вестник Смоленской медицинской академии. Смоленск, 2000. - №1. – С. 95-96. (Соавт. С.Н. Козлов).
2. Antimicrobials prescription pattern in outpatient adults with community-acquired pneumonia // Proceedings of the VII World conference on clinical pharmacology and therapeutics, 4th Congress of the European association for clinical pharmacology and therapeutics, 2000. Abstr. №351 (S. Kozlov, L. Stratchounski, co-authors).
3. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2000 – Том 2. – С. 74-81. (Соавт. С.Н. Козлов, Н.П. Домникова, О.И. Карпов. и др.).
4. Представления участковых терапевтов о фармакотерапии инфекций нижних дыхательных путей // Сборник научных трудов, посвященный 80-летию кафедры фармакологии СГМА. Смоленск, 2001. – С. 84-85. (Соавт. С.Н. Козлов, Р.С. Смазнов).

5. Фармакоэпидемиологический анализ применения лекарственных средств при внебольничной пневмонии в амбулаторной практике // Сборник научных трудов, посвященный 80-летию кафедры фармакологии СГМА. Смоленск, 2001. – С. 82-83. (Соавт. С.Н. Козлов, О.В. Сивая, Е.С. Карякина).
6. Этиология и лечение внебольничных пневмоний с точки зрения практикующих врачей // VIII Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”, тезисы докладов. Москва, 2001. – С. 136. (Соавт. С.Н. Козлов, Н.Н. Лебедева).
7. What do Russian GPs actually know about the etiology and treatment of community-acquired pneumonia (CAP)? // Proceedings of the EURODURG meeting 2001 “Integrating drug utilization studies in wider Europe, Prague, Czech Republic, 2001. - P. 33-34. (Kozlov S., Nedogoda S., Bochkarev D., e.a., co-authors).
8. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – №4. – С. 48-53. (Соавт. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов).