

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И. К. АХУНБАЕВА**

На правах рукописи  
УДК 616.24 – 002 – 053.2:615.281 + 616 -085

**ЕРАЛИЕВА БИБИХАН АБДЕЛИЕВНА**

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ  
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**АФТОРЕФЕРАТ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
д.м.н., Тилекеева Уланкул Муктаровна**

**Бишкек 2013**

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии, ЛФК и физиотерапии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова Республики Казахстан, в г. Алматы

**Научный руководитель:** д.м.н.  
Тилекеева Уланкул Муктаровна

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**  
Доктор медицинских наук, профессор  
Доктор медицинских наук, профессор

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д14.11.044 при Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (г. Бишкек, ул. Ахунбаева д.)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева

Автореферат разослан: « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
к.м.н. Сабирава Т.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Пневмония и на сегодня остаются главной причиной смертности детей во всем мире, по данным ЮНИСЕФ, каждые 25 секунд умирает 1 ребенок, ежедневно 3400, а ежегодно 1,3 миллиона, она является причиной 18% всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет во всем мире. [ЮНИСЕФ, 2009].

В экономически развитых странах летальность от ВП не превышает 12% [Rudan I. и др.2008]. В России смертность детей первого года жизни пневмонии остается высокой, 3,5 на 10000родившихсяя занимает третье место в структуре причин смерти детей и подростков [Здоровье России, 2010].В Европе и Северной Америке частота ВП составляет 34-40 случаев на 1000 детского населения [OstapchucM и др., 2000].

В РКзаболеваемость детей пневмонией в возрасте 1-5 лет жизни составила в 2004г - 37140, в 2005г - 33190, удельный вес болезней органов дыхания в структуре заболеваемости детей 0-14 лет составляет 48,4%, смертность более 60%.

Высокий уровень заболеваемости и серьезность прогноза ВП у детей, разработка действенных мер ее профилактики и эффективного лечения сохраняет актуальность для современной педиатрии

Эффективность лечения ВП у детей, является медико-социальной проблемой всего мирового сообщества, решение которой должно носить междисциплинарный характер. АБТ ВП у пациентов детского возраста относится к одной из самых сложных методов медикаментозного лечения в современной медицине [Белобородова Н.В.].

Кроме того, достаточно часто имеет место нерациональное использование антибиотиков, что ведет к снижению их эффективности, увеличению частоты госпитализаций, затрат на лечение и летальности [Таточенко и др. 2006]. Но наиболее угрожающим итогом нерациональной АБТ респираторных инфекций у детей, в том числе и ВП, является глобальный рост резистентности микроорганизмов, следствием которого становятся учащение хронических инфекций, бессимптомного носительства и увеличение потребления антибиотиков [ЦарьковаС.А, 2010].

Таким образом, сложившаяся неблагоприятная ситуация по вопросам АБТ ВП у детей, свидетельствует об актуальности и требует научного обоснования клинико-фармакологической оптимизации. В РК проведены единичные исследования у взрослых, в педиатрической практике такие работы отсутствуют, что определяет научно-практическую значимость.

## **Связь темы диссертации с научными программами и основными научно-исследовательскими работами.**

Диссертационная работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы НЦПиДХ РК: «Оптимизация антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей», номер госрегистрации 0007042.

### **Целью проведенного исследования явилось:**

Клинико-фармакологическое обоснование рациональной АБТ ВП у детей с учетом региональных различий.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести сравнительный анализ микробного биоценоза ВДП здоровых и больных детей с ВП в г. Алматы и г. Семей.
2. Изучить качественные и количественные характеристики возбудителей ВП в возрасте от 1 года до 15 лет в г. Алматы и г. Семей.
3. Определить чувствительность основных пневмопатогенов к АБП у детей с ВП г. Алматы и г. Семей ВП.
4. Изучить основные параметры фармакокинетики АБП пациентов г. Алматы и г. Семей.
5. Изучить практику назначений ЛС в реальной клинической практике, оценить уровень знаний врачей и информированность родителей.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые в Казахстане проведен сравнительный анализ потенциальных пневмопатогенов ВП у детей ассоциированных с ВДП, выявлены региональные различия спектра возбудителей и их чувствительность к АБП, определены фармакокинетические параметры АБП пациентов г. Алматы и г. Семей, изучена практика использования ЛС в реальной лечебной деятельности, проведена оценка уровня знаний врачей и информированность родителей о РИЛС.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИССЕРТАЦИИ.**

Полученные данные научно обосновывают выбор наиболее оптимального и приемлемого АБП, позволят рационализировать назначение ЛС, повысить эффективность и безопасность лечения ВП у детей, снизить антибиотикорезистентность возбудителей к АБП, повысить приверженность практических врачей к РИЛС и помогут родителям лучше ориентироваться в использовании ЛС.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Причиной ВП у детей в возрасте 1-15 лет в г. Алматы и г. Семей являются разные пневмопатогены, соответственно основным возбудителем является пневмококк и стрептококк.

2. Микробный пейзаж ВДП представлен одинаковым спектром возбудителей и отличается лишь некоторыми количественными параметрами.

3. Выявлены межрегиональные различия чувствительности возбудителей ВП, к наиболее часто используемым АБП.

4. Фармакокинетические параметры АБП при ВП у детей изменяются, что требует внесения корректив при назначении АБП.

5. Фармакоэпидемиологический анализ выявил относительно высокий процент нерационального использования ЛС, низкий уровень знания врачей и недостаточную информированность родителей о фармакотерапии ВП у детей.

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ**

Соискателем самостоятельно осуществлен анализ, обобщение литературных данных, набор материала, анкетирование, обобщение и интерпретация, сбор и статистическая обработка данных проведена лично автором. Все результаты, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично.

### **АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и республиканских научно-практических конференциях - на II международной конференции «Информация о лекарственных средствах – качественному использованию лекарств» г. Казань, 2010г; «Антибиотикорезистентность» г. Алматы, 2010г; «Проблемы и перспективы клинической фармакологии» г. Алматы, 2011г; «Дни Науки молодых ученых и студентов» г. Бишкек, 2012г; IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» г. Казань; 2012г; международной научно-практической конференции «Инновации в фармакологии. Достижения и перспективы» г. Алматы, 2012г; совместном заседании сотрудников кафедры клинической фармакологии, базисной фармакологии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова, кафедры клинической фармакологии АГИУВ Алматы, 2012г.

### **ПОЛНОТА ОТРАЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ПУБЛИКАЦИЯХ**

По материалам диссертации опубликована 9 научных работ в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК КР для публикаций основных результатов диссертации.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ.**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, 3-х глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, который включает 141 источника, в том числе 66 на иностранных языках и не содержит. Диссертация изложена на 116 страницах текста, выполненного на компьютере шрифтом TimesNewRoman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 22 таблицами и 27 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цели и задачи исследования, изложена научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В главе 1 **«Состояние и проблемы антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии у детей на современном этапе»** приводятся систематизированные и обобщенные данные научной литературы по современному состоянию использования ЛС у детей, особенностей ВП в детском возрасте и о современных взглядах на АБТ ВП у детей.

В главе 2 **«Материалы и методы исследования»** изложены общая характеристика материала и методы исследования, использованные в работе. Сравнительный анализ включал биоматериал 126 алматинцев и 118 детей г. Семей в возрасте 8-12 лет. Проведено анкетирование 97 врачей детских поликлиник №4, №11 г. Алматы и 135 родителей.

Микробиологические методы - для идентификации видов и частоту главных встречаемости пневмопатогенов, наиболее часто вызывающих ВП проводили бактериологическими методами.

Фармакокинетические методы - для оценки основных параметров АБП.

Фармакоэпидемиологические исследования - для исследования использования ЛС у детей с ВП в пульмонологическом отделении НЦПиДХ г. Алматы, оценки уровня знаний врачей и информированности родителей.

В главе 3 **«Микробиологическое обоснование оптимизации антибактериальной терапии у внебольничной пневмонии у детей»** освещаются результаты изучения микробиоценоза ВДП у здоровых детей г. Алматы и г. Семей и анализа удельного веса возбудителей, наиболее часто вызывающих ВП у детей в г. Семей и г. Алматы, данные по чувствительности пневмопатогенов к АБП.

На первом этапе исследования было установлено, что наибольший процент идентифицированных микроорганизмов приходится на долю аутохтонной облигатной (*S.pyogenes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) и транзитной (*S.aureus*, *S. pneumoniae*, *Neisseria*, *Clostridium*, *H. influenzae*) микрофлоры. Аллохтонные микроорганизмы, присущие другим областям локализации также встречались в биоматериале.

У алматинцев микробный пейзаж ВДП, у 41,6%, здоровых детей представлен зеленым стрептококком, в два раза меньшим количеством пневмококками 19,1% и чуть меньше 16,7% *S.Pyogenes*. *Clostridium*, *S.Aureus*, *Bifidobakterius*, *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* присутствовали в небольшом

количестве и в сумме составили 16,2%. Штаммы *Neisseria* и *H. Influenzae* не высеяны. Анализ данных аналогичного исследования по г. Семей показал, что



у 1/3 детей, высеян зеленающий стрептококк, пневмококку 15,2%, чуть меньше 14,4% - *S.pyogenes*. Штаммы *Enterococcus* spp. и *Pseudomonas* не высеяны.

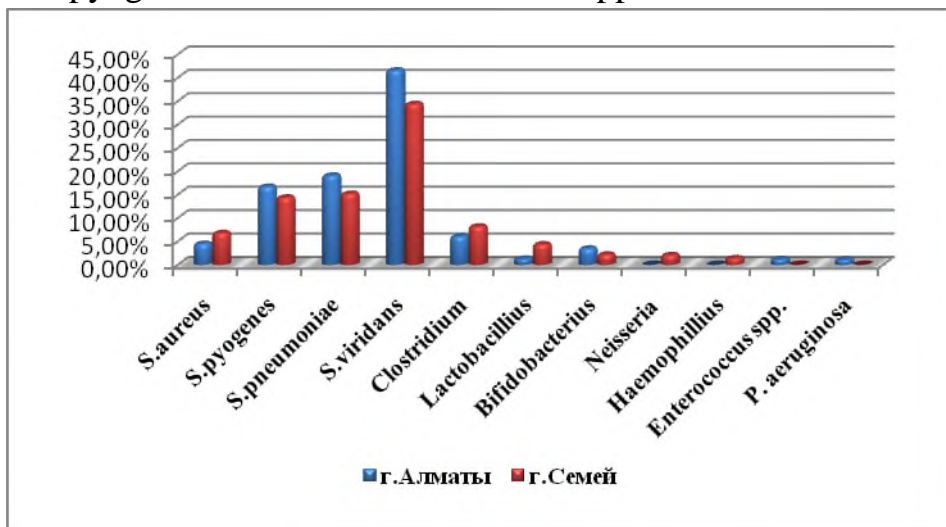


Рис.1 – Микробный пейзаж ВДП здоровых детей г. Алматы и г. Семей

Сравнительный анализ представителей микробиоценозаВДП здоровых детей г. Алматы и г. Семей показал различия по некоторым штаммам микробов(рис.1).

Так как данные региональной вариабельности пневмопатогенов лежат в основе рациональной АБТ, следующий раздел посвящен изучению микробного пейзажа возбудителейВП у детей в гг. Семей и Алматы.

Результаты исследования, проведенного в г. Алматы, определили лидирующее положение *S. Pneumoniae*, который стал причиной ВП у 54,3% больных, со значительным отрывом далее идет *S.pyogenes* - 14,7%, третье место занимает *H. influenzae* 9,6%, *K.pneumoniae* составила 6,8%, в два раза реже высеян *S. Aureus* 3,5%, и еще меньше *M. Cattarrhalis* 2,8%, остальные возбудители обнаружены в очень малом количестве и составили 1,5% (рис. 2). В г.Семей выявлена другая картина. Наиболее часто вызывающей ВП микрофлорой у детей, явилась: *S. Pyogenes*, которая составила 59,1%, в два раза меньшей степени *S. Pneumoniae* (29,3%), на третьем месте в очень малом числе случаев *K.Pneumonia* (4,1%), а такие возбудители как *H. Influenzae*, *S.aureus*, *M. Cattarrhalis* выявлены в небольшом количестве. Другие возбудители представлены в следующем порядке: *M.pneumoniae*; *Citobacter*; *Proteus* spp. выявлены в очень малом количестве и вместе составили всего 0,4%.

Далее нами проведен сравнительный анализ структуры возбудителей в

вышеуказанных городах.

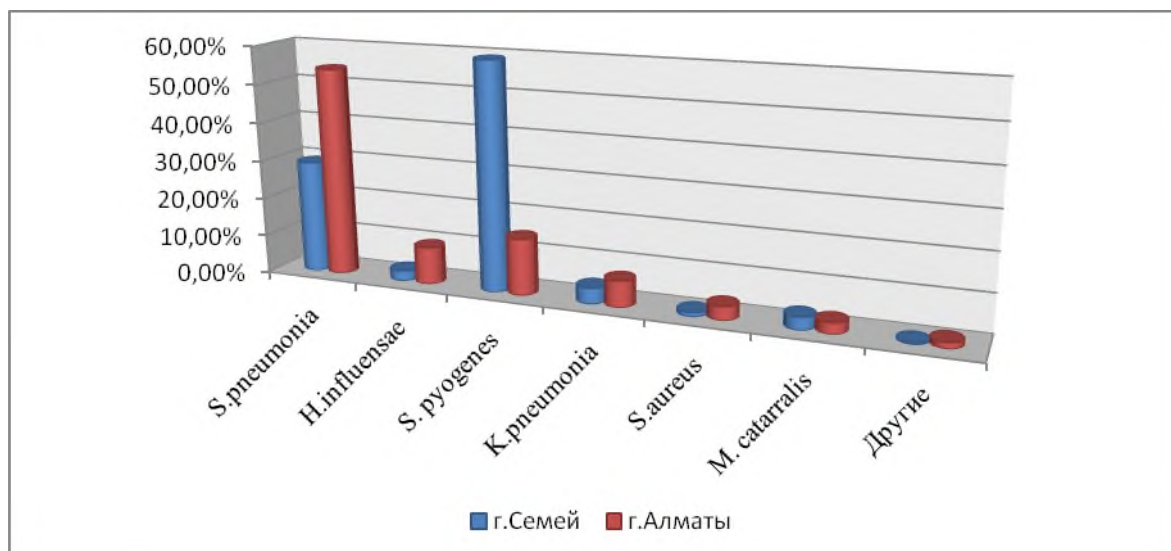


Рис. 2 - Структура возбудителей ВП у детей в гг. Семей и г. Алматы

С высоким уровнем достоверности ВП у алматинцев инициировал *S. pneumoniae* (54,3%), тогда как в г. Семей у 29,2% больных т.е., почти в 2 раза меньше. Основной возбудитель ВП у детей г. Семей - *S. Pyogenes* (59,1%), в г. Алматы он определялся только у 14,7% пациентов. *H. Influenzae* в г. Алматы выявлена в 3,7 раза, чем в г. Семей. *S. Aureus* высевался в 3 раза чаще у алмаатинцев, такая же тенденция характерна и для *K.pneumoniae* 6,8% против 4,1% (табл. 1).

Таблица 1 - Сравнительная характеристика возбудителей ВП (%)

	Возбудители	г. Семей	г. Алматы
1	<i>S. Pneumoniae</i>	29,3± 2,2	54,3± 2,2
2	<i>H. Influenzae</i>	2,6± 0,4	9,6± 1,3
3	<i>S. Pyogenes</i>	59,1± 3,8	14,7± 3,6
4	<i>K.Pneumoniae</i>	4,1±0,4	6,8± 1,2
5	<i>S. Aureus</i>	1,1± 0,08	3,5± 0,7
6	<i>M.Cattarrhalis</i>	3,2± 0,1	2,8± 0,02
7	Другие	0,4± 0,02	1,5± 0,07

Таким образом, сравнительный анализ спектра возбудителей ВП детей г. Алматы и г. Семей выявил значительные отличия, как по спектру микробного представительства, так и количественных показателей, что в унисон согласуется с утверждением о наличии региональной вариабельности.

Принципиально важным подходом к проведению рациональной АБТ является соответствие антибиотика к этиопатогенетическому фактору, в связи с чем, следующим последовательным блоком работы явилось определение

чувствительности к установленным возбудителям ВП у детей на сравниваемых нами территориях.

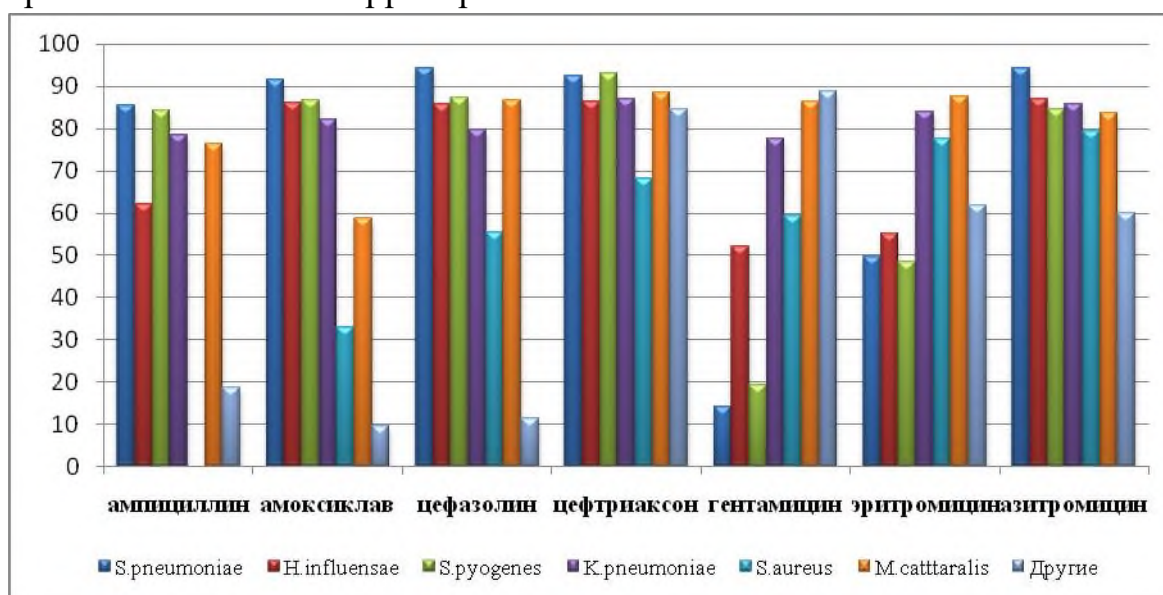


Рис. 3 - Чувствительность возбудителей ВП детей г. Алматы кАБП.

Анализ чувствительности возбудителей ВП к использованным АБП был проведен нами и по результатам исследования в г. Алматы. *S.pneumoniae* проявил высокую, более чем в 90% чувствительность к амоксицилаву, цефазолину, цефтриаксону, азитромицину, сохраняя высокую 85,4% чувствительность к ампициллину. Почти половина штаммов пневмококка проявляла умеренную чувствительность к эритромицину и низкую 14,1% к гентамицину(рис.3).

*H. Influenzae* имел чуть меньшую (85,7% - 86,9%) чувствительность по сравнению с пневмококком к амоксицилаву, цефазолину, цефтриаксону и азитромицину. К ампициллину его чувствительность составила 62,1% при практически одинаковых данных по отношению к гентамицину и эритромицину, соответственно 52,1% и 55,2%.

Такой же анализ проводился по данным полученных в г. Семей. По отношению к ведущему в г. Семей этиопатогену. К амоксицилаву, цефазолину, цефтриаксону и азитромицину *S. Pyogenes*, как и в г. Алматы, проявил высокую чувствительность. Кардинально другая картина складывается у ампициллина, антибактериальная активность, которого была в 4 раза меньше, а к гентамицину этот возбудитель резистентен. В г. Семей наибольшую чувствительность *S.Pneumoniae* проявил к амоксицилаву, цефазолину, цефтриаксону и азитромицину, а к ампициллину чувствительность сохранена только у 16,2% колоний, к эритромицину еще меньше 5,3%, при устойчивости к гентамицину (рис.4).

Анализ чувствительности *K.Pneumonia* к этим же тестируемым АБП показал, высокую в пределах 80-90% чувствительность к цефазолину, цефтриаксону, гентамицину, эритромицину и азитромицину. 67,1% этого возбудителя чувствительности к амоксицилаву и лишь 13,7% к ампициллину.

К отличительной особенности данного микробиологического показателя, характерной для *K.Pneumoniae* необходимо отнести высокую 96,1% степень чувствительности к гентамицину, что следует иметь ввиду при выборе АБП.

У *H. Influenzae* отмечается высокая чувствительность к цефазолину, азитромицину, цефтриаксону и амоксиклаву, при значительном отставании чувствительности к гентамицину. Почти одна четвертая часть, из высеянных *H. Influenzae* чувствительна к эритромицину и только 9,2% к ампициллину.

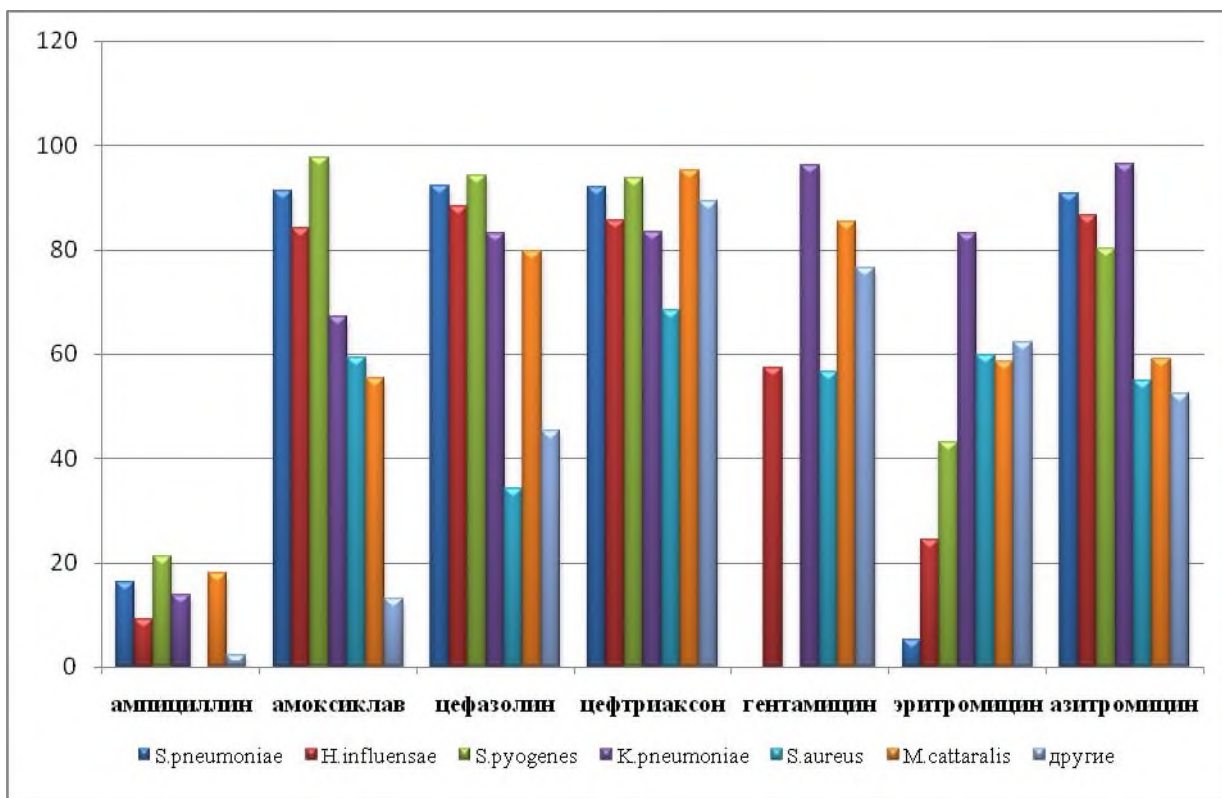


Рис.4 - Чувствительность возбудителей ВП у детей в г. Семей к АБП

Таким образом, наши результаты указывают на существенные межрегиональные отличия чувствительности микроорганизмов, вызывающих ВП, к АБП, использованных для лечения.

Проведенные нами исследования, служат научно-обоснованной базой внесения изменений в протоколы лечения ВП у детей, в этих административных пунктах. стандартов, для рациональной АБТ в исследуемых регионах, особенно, с учетом микробиологических показателей АБП.

Межрегиональные различия в видах возбудителя ВП, их чувствительности к АБП, различия в фармакокинетических параметрах обусловило различия в схемах назначения эмпирической АБТ в гг. Семей и Алматы.

В главе 4:«Фармакокинетика АБП использованных для лечения ВП у детей»приводятся данные детей г. Алматы и г. Семей.

В работе, изучены параметры фармакокинетики у 40 здоровых и 80 детей с ВП в возрасте от 8 до 12 лет, обследуемых в СВА № 12 г. Семей и г. Алматы с полного согласия родителей и их самих.

При изучении концентрации некоторых АБП при ВП у детей г. Семей и г. Алматы в биологическом материале, было установлено, что уровень концентрации в мокроте и бронхиальном секрете у детей г. Алматы был несколько выше, чем у детей г. Семей. Например, уровень цефтриаксона у детей г. Семей в мокроте составлял 0,4 мкг/мл, то у детей г. Алматы концентрация цефтриаксона достигала 0,8 мкг/мл. Показатели площади под кривой также отличались между городами из-за разницы в уровне концентраций в плазме крови на всем протяжении исследования. Например, АUC цефазолина составила 112,2 в г. Семей, а в г. Алматы - 135,4. При ВП не изменяются параметры связывания с белками крови и выведения с мочой, достоверно снижается константы элиминации, общего клиренса, удлиняется период полувыведения увеличивается объем распределения АБП по сравнению с контрольными показателями.

Известно, что показатель связывания ЛС с белками плазмы крови, является одним из важнейших для описания циркуляции препаратов в организме. Привлекает к себе внимание выявленные различия по этому индикатору. Кроме того, тестируемые АБП у детей г. Семей имели больший объем распределения и усиление почечного клиренса по сравнению с показателями детей г. Алматы, что приводит к снижению уровня концентрации в крови и ускоренному выведению препаратов из организма.

Однако если взять всю фармакокинетику препарата в целом, то и у детей г. Семей и у детей г. Алматы, циркуляция антибиотиков в организме протекает, в принципе, одинаково. Существующие различия в скорости элиминации, объеме распределения, почечном клиренсе, связи с белком, вероятней всего, объясняются какими –то межрегиональными особенностями, которые требуют дополнительного, тщательного изучения. Для того, чтобы окончательно понять, почему именно так происходит взаимодействие АБП с альбумином у детей Семейского региона и вследствие чего изменяется фармакокинетика многих ЛС необходимо провести исследования на генном и молекулярном уровне, что под силу только крупным научно – исследовательским институтам.

В главе 5: «**Фармакоэпидемиология ЛС при внебольничной пневмонии у детей**». Ретроспективный анализ рациональности использования ЛС у 275 детей различных возрастных групп с ВП средней тяжести на третичном уровне здравоохранения. Определены: объем лекарственной нагрузки, частота назначения АБП, доля представителей различных классов АБП, объем использования ЛС из фармакотерапевтических групп.

В табл.2 представлено гендерное распределение пациентов с ВП по годам.



Таблица 2. Гендерное распределение пациентов с ВП по годам

Возрастные периоды	2006		2007		2010		2011		Всего
	м	д	м	д	м	д	м	д	
Грудной	3	6	9	7	6	3	3	2	29
Ранний	16	12	23	17	19	14	10	14	125
Дошкольный	15	13	14	8	5	6	4	-	65
Школьный	5	3	11	6	10	4	5	2	46
Всего	39	34	57	38	40	27	22	18	275

Для оценки уровни полипрагмазии все участники исследования были разделены на три группы, соответственно по числу назначенных ЛС. К первой относились случаи назначения 4 и менее 4-х ЛС, ко второй – 5-6 препаратов, к третьей - более 6 ЛС. Показано, что 4 и менее 4-х препаратов получали 16 детей (6%), 5-6 препаратов использовали в 2,3 раза больше пациентов (36 детей), чем в первой группе, 6 и более ЛС получали 219 детей. Согласно этим данным удельный вес высокого уровня полипрагмазии (более 6 ЛС) выявлен у 219 детей (80,8%), средний уровень установлен у 36 детей (13,2%). Вызывает большую тревогу то, что только 16 детей (5,9%) получали 4 и менее препаратов.

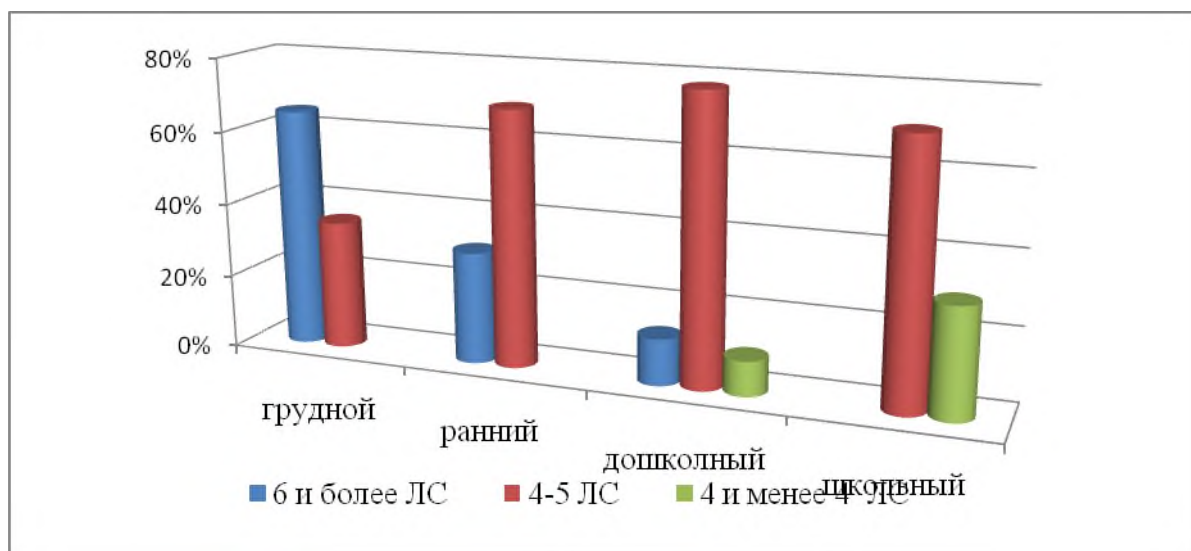


Рис. 5. Динамика назначения ЛС по возрастным группам

На наш взгляд необходимо проанализировать динамику ЛС по возрастам. В первой анализируемой группе, возраст от 1м. до 1г, установлено что, значительная часть больных, а именно 65% получали более 6 ЛС из различных фармакотерапевтических групп, 1/3 - 35% детям назначено 5-6 ЛС, в то же время меньше 4-х препаратов не получил ни один ребенок. Эти данные подтверждают высокий уровень полипрагмазии. В раннем детском возрасте (1-3 года) 30% для лечения ВП использовали более 6 ЛС, 5-6 ЛС лечились 87 детей, что составляет около 70%, также как и в предыдущей возрастной менее

четырьмя ЛС не пролечен ни один ребенок. В группе детей в возрасте 3-7 лет ситуация складывалась несколько иначе, более 6 препаратов получали около 10%, большая часть пациентов - 49 (77,7%) пролечены 5-6 ЛС, 8 пациентов (12,6%) получали менее 4-х ЛС, т.е. эта группа была менее подтверждена полипрагмазии. Больные в возрасте 7-15 лет оказались в лучшей ситуации, более 6-ти препаратов не получал никто, большинство детей (70,4%) получали 5-6 препаратов, менее 4-х препаратов получали всего 13 детей, что составило 29,6 %.

Таким образом, суммируя вышеизложенные данные, следует указать, что во всех возрастных группах зарегистрирована полипрагмазия. Особенно выраженная у детей грудного и раннего возрастных групп. С увеличением возраста данная ситуация меняется в положительную сторону, однако все равно не достигает индикатора этого показателя, рекомендованного ВОЗ.

Среди анализируемых сведений о пациенте принципиальное значение придавалось анализу использования препаратов целевой группы – АБП.

Анализируя частоту применения АБП при ВП у больных детей выявлена абсолютно всем назначены антибиотики, что соответствует данным доказательной медицины, но при этом средняя АБТ составила на одного больного 1,3. Это нерациональный подход, так как протокол лечения ВП средней тяжести у детей рекомендует проведение одним АБТ. Структура назначения АБП по годам представлено на рис.6 и свидетельствует, что чаще всего среди АБП по всем годам преваляло назначение цефалоспоринов, особенно 3 поколения такие как – цефтриаксон, цефтазидим и цефеперазон.

Как известно, основными возбудителями ВП у детей является грамположительная флора (пневмококки, стрептококки), которые чувствительные в основном к аминопенициллинам (ампициллин парентерально, амоксициллин перорально), цефалоспорином 1 и 2 поколений (цефазолин, цефуроксим).

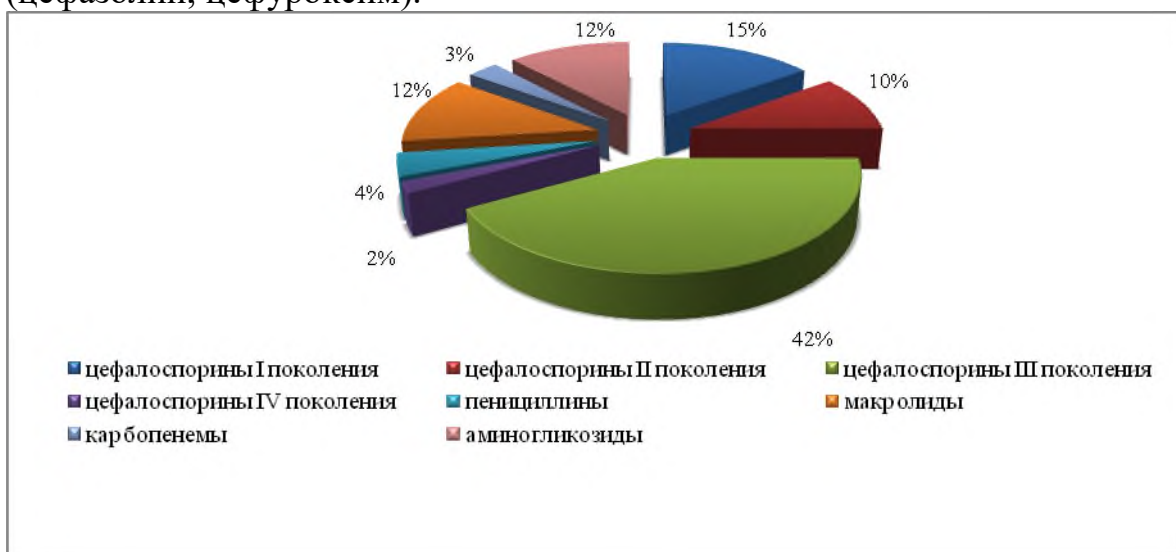


Рис.6. Структура групп АБП

Следовательно, должны были применяться в нашей ситуации эти препараты для лечения ВП у детей эти препараты. Но, как видно из рисунка в нашем исследовании в большинстве случаев применяли цефалоспорины 3 поколения, к которым чувствительна в основном грамотрицательная флора, что говорит о нерациональном применении ЛС. С другой стороны, как вышеупомянуто НЦПиДХ относится к высокоспециализированному лечебному учреждению, т.е. третичному уровню здравоохранения, куда поступают больные дети, прошедшие курс АБТ, на предыдущих этапах, что создает значительные трудности по проведению рациональной АБТ.

В группе макролидов, в основном применялись: сумамед, ровамицин и рокситромицин, внутрь у 17 детей в 2006 и у 16 детей в 2007г, у 8 детей в 2010г и у всего у 1 ребенка в 2011 году. Все макролиды в основном применялись у детей дошкольного и школьного возрастов. Что подтверждает применение макролидов при атипичных пневмониях у детей старшего возраста и согласуется с данными авторов.

Аминогликозиды, которые не действуют на возбудители ВП у детей и являются высокотоксичными использовались у 9 детей в 2006г, у 15 детей в 2007г, у 12 детей в 2010г и у 15 детей в 2011г. Из них в большинстве случаев применялись гентамицин (у 16 детей - 5,8%) и амикацин у 13 детей (4,7%). У 5 детей применялся нетромицин.

Карбопенемы были назначены 2 детям в 2006г, 1 ребенку в 2007г и 7 детям в 2010г, а в 2011 году не применялся.

Пенициллины и полусинтетические пенициллины применялись значительно реже, всего у 3 детей в 2006г, у 2 детей в 2007 и 2010 г и у 6 детей в 2011 году. Учитывая данные многих авторов, пенициллины и полусинтетические пенициллины должны быть применены при лечении ВП у детей основными, но в нашем исследовании эти антибиотики применялись редко, так как НЦПиДХ является лечебным учреждением, высокоспециализированной специальной медицинской помощи в РК и эти дети прошли курсы АБТ на предыдущих этапах.

Также согласно рекомендациям по лечению не тяжелой ВП, предпочтительно энтеральное введение ЛС, а парентеральное введение показано только в тяжелых, осложненных случаях и при нарушении всасывания препаратов.

В нашем исследовании в большинстве случаев (76%), ЛС вводили парентерально, в основном внутримышечно (86%), а внутривенно (14%), внутривенно ЛС вводили чаще у детей младшего возраста.

К большому сожалению, самой популярной фармакотерапевтической группой ЛС назначенной пациентам исследуемой группы оказались бронхолитики - 157,1%. Эта цифра указывает на то что не только каждый ребенок получал бронхолитик, но и о том что имелись пациенты получавшие более одного бронхорасширяющего средства. В основном применялись  $\beta_2$  агонисты, ксантины и м-холинолитики, встречалось применение их в следующих комбинациях: вентолин+беродуал, беродуал+эуфиллин, атровент+вентолин. Вышеуказанный факт свидетельствует о высокой степени



нерациональности и нецелесообразности такой практики. Основанием к применению препаратов этой группы является обструктивный синдром и выступает в качестве сопутствующей патологии или осложнения, который может быть сопутствующей патологией или осложнением. Однако, согласно дизайну исследования и параметрам включения детей, больной ребенок с такой симптоматикой исключался из исследования.

Аналогичное положение занимают отхаркивающие препараты, процент их назначения был равен 135,4%, что указывает на неоправданного использования двух, а иногда трех препаратов с этой фармакотерапевтической группы.

Следующая по частоте фармакотерапевтическая группа представлена пробиотиками 82,2%. Несомненно, высокий негативный вклад в нерациональную фармакотерапию внесли невропатологи назначившие при консультировании препараты влияющие на ЦНС такие как - актовегин, кавинтон, циннаризин, винпоцетин, микстура Павлова, магний сульфат, микстура Цитраля 51,6% детей.

Следующей группой с высоким уровнем необоснованности их применения, зарегистрировано препараты витаминов: в основном группы В, аскорбиновая кислота, токоферола ацетат и поливитамины назначенные 46,5% случаев не только перорально но и парентерально. Далее следует противовирусные, назначались на начальном этапе лечения в 41,3%. Спектр препаратов был достаточно широк и включал в себя как средства, подавляющие репликацию вируса, так и интерферон и их индукторы.

Далее последовательный ряд ЛС представлен следующим образом, ферменты (9,8%), препараты железа (7,2%), антигистаминные препараты (5,8%), препараты кальция (4,7%) и гепатопротекторы (2,5%), составляют значительно меньший удельный вес, но и это не обосновано, так как не имеет соответствующей доказательной базы при данной патологии. Более того, установлено препараты железа и кальция при комбинировании их с АБП изменяют фармакокинетику последних. В списки ЛС назначенных пациентам, в 2006-2007гг. входили такие препараты как стекловидное тело, ФИБС, бронхомунал, эффективность и безопасность которых не доказана.

Таким образом, полученные данные свидетельствует, что при лечении ВП у детей имеет место полипрагмазия. Отмечается нерациональное применение ЛС, таких как бронхолитиков, антигистаминных препаратов, витаминов, гепатопротекторов, препаратов железа, кальция, противовирусные и противогрибковые препараты НПВС при проведении фармакотерапии ВП у детей в стационаре. Также применялись ЛС, не имеющие доказательную базу.

В результате анкетирования врачей выяснилось, что большинство врачей не обладают достаточной информацией по возбудителям ВП у детей и по применению антибиотиков в амбулаторных условиях.

На просьбу указать антибиотик выбора при лечении ВП у детей, около 40% врачей назвали цефтриаксон, 20% цефуроксим, 15,5% цефазолин, 11,3% амикацин, гентамицин 6,6, эритромицин 4,4 и лишь 2,2% ампициллин, что не

соответствует принципам применения АБП на амбулаторном этапе, где указано, что препаратом выбора при лечении ВП у детей должен быть ампициллин парентерального или аминопенициллина (амоксициллин) перорального применения (рис. 7).

А на вопрос «Какие основные возбудители ВП у детей вы знаете?» - 32,6% врачей ответили правильно - пневмококк, а 20,4% - грамотрицательная флора, что указывает на неправильность ответа, т.к., стрептококки тоже являются возбудителями ВП, всего 16,3% ответили - стрептококки, 12,2% – клебсиелла, 10,3% ответили хламидия, и по 4,1% ответили стафилакокки и микоплазма.и другое.

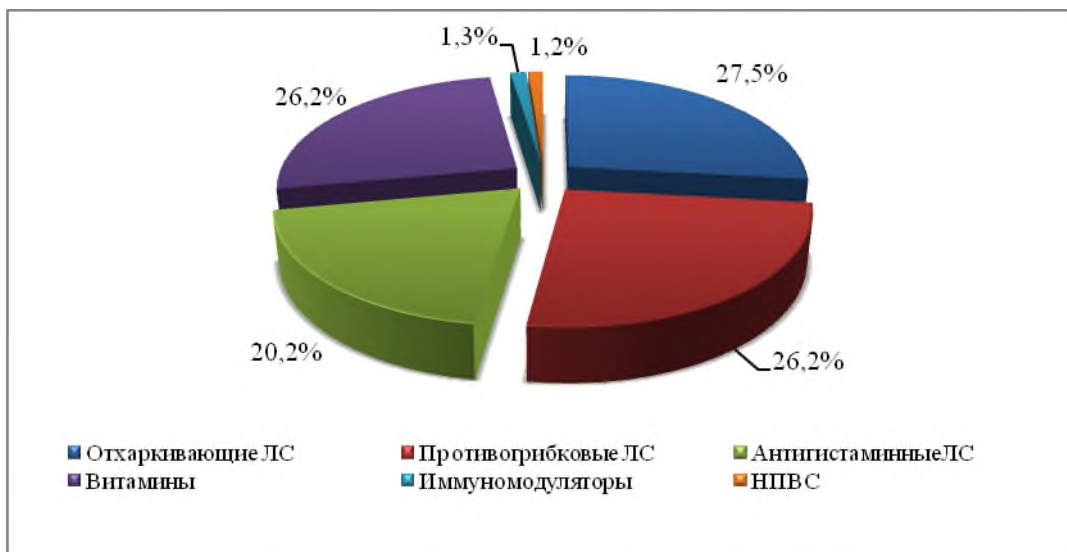


Рис. 8 – ЛС из других фармакотерапевтических групп

Ответы на вопрос: «Какие ЛС должны применяться при лечении больных с ВП у детей, помимо антибиотиков?», представлены на рис.8. А применение неэффективных ЛС приведет к дополнительным затратам по лечению и снижает комплаентность больного

На вопрос: «Какой путь введения антибиотика вы предпочитаете?» – большинство врачей ответили (73,2%) – парентеральный путь и лишь 26,8% ответили пероральный путь введения, что говорит о не осведомленности врачей первичного звена, о преимуществах перорального приема АБП на амбулаторном этапе, которая доказана эффективность и безопасность.

Ответы на вопрос: «Чем вы руководствуете при выборе антибиотика?» изложены следующим образом. 44,2% ответили – спектром антибактериальной активности, 28,5% стоимостью и доступностью препарата, 15,3% удобством применения и 11,7% фармакокинетическими параметрами и безопасностью.

Источниками информации об АБТ у около 30% служили курсы усовершенствования врачей, 23,6% на лекциях и презентациях сотрудников фармацевтических фирм, 20,8% читают периодическую специализированную печать, 13,8% монографии, 8,3% используют ресурсы интернета, а 4,2% указали другие причины (5.2.7).

Таким образом, данные проведенного анкетирования, свидетельствует, необоснованное применение препаратов других групп, как антигистаминные, витамины, иммуномодуляторы, НПВС, а также не оказывающие действие на возбудителей ВП: противовирусные, противогрибковые, допускалось применение ЛС с высоким потенциалом развития ПР, например, гентамицин.

Результаты анкетирования родителей выяснилось, что основная группа опрошенных родителей (58,1%) поддерживают самолечение, необоснованное применение АБП (при наличии не характерных симптомов) практикуют ???, поэтому положительно относится к без рецептурному отпуску АБП.

Полученные результаты свидетельствуют, о низкой информированности родителей о РИЛС, что повышает риск ПР, приводит к развитию антибиотикорезистентности микробов, хронизации процесса, увеличению стоимости лечения и даже к летальному исходу.

Исследования об информированности родителей, связанные с проблемами антибактериальной терапии, необходимы для дальнейшей разработки эффективных мероприятий, направленных на снижение частоты необоснованного применения антибиотиков.

## **ВЫВОДЫ**

1. ВП у детей в возрасте от 1 года до 15 лет вызываются разными пневмопатогенами, в г. Алматы основным возбудителем является пневмококк (54,3%), а г. Семей стрептококк (59,1%).
2. Имеют практический одинаковый спектр микробов, который отличается лишь некоторыми количественными параметрами.
  - Чувствительность возбудителей к АБП имеет межрегиональное различие. в г. Алматы *S. pneumoniae* проявил высокую чувствительность к основным АБП, среднюю к эритромицину и низкую к гентамицину.
  - Главный возбудитель в г. Семей, *S. Pyogenes* (59,1%) также сохранял высокую степень чувствительности к основным АБП, кроме как к ампициллину (), и абсолютную резистентность к гентамицину.
3. Фармакокинетические параметры АБП при ВП у детей имеют отличия по связыванию с белками плазмы крови и уровню содержания в бронхиальном секрете.
4. В реальной клинической практике на третичном уровне здравоохранения выявлена высокая степень нерационального использования ЛС целевой группы и ЛС из других фармакотерапевтических групп.
5. Анкетирование врачей показало низкий уровень знаний врачей по РИЛС

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

Полученные и проанализированные данные позволят научно обосновать рациональную АБП при лечении ВП у детей.

1. При неэффективности проводимой эмпирической терапии группой комбинированных пенициллинов рекомендуется переход на группу цефалоспоринов 2 поколения (цефазолин) до получения результатов бактериологического исследования, которое поможет корректировать проводимое лечение АБП.
2. При антибиотикотерапии внебольничной пневмонии у детей г. Алматы рекомендуется применение полусинтетических пенициллинов (ампициллин, амоксициллин). При неэффективности лечения возможен переход на группу комбинированных пенициллинов (амоксиклав) или цефалоспоринов 2 поколения (цефазолин).
3. Пути введения и режим дозирования антибактериальных препаратов подбирается индивидуально с учетом массы тела, сопутствующих нозологий и фармакокинетических параметров.

#### **Публикации по теме диссертации:**

1. Кулубеков Р.Е., Жанпеисова А.А., Ералиева Б.А., Киекова Б.Х., Еркинбекова Г.Б., Нургазиева Г.Е. Возможный стандарт антибактериальной терапии гнойно-воспалительных заболеваний. В спец. выпуске посвященному 25 летию ГКБ №1. //Здоровье и болезнь. - Алматы, 2008.- №8 (74). с.35-36
2. Ералиева Б.А. Педиатриядағы антибактериалды емнің ерекшеліктері. В кн. Медицина білімі - мемлекеттік тіл аясында. - Алматы, 2010 с39-44
3. Жанпеисова А.А., Ералиева Б.А., Киекова Б.Х., Еркинбекова Г.Б., Низтаева Э. Н. Сравнительная фармакокинетика антибактериальных препаратов при абдоминальных инфекциях. Вестник хирургии Казахстана. – Алматы, 2010 - №1.с.18-19.
4. Ералиева Б.А. Фармакокинетическая характеристика антибактериальных препаратов применяемых при лечении пневмонии у детей. Клиническая фармакология и терапия. Материалы II международной конференции «Информация о лекарственных средствах - качественному использованию лекарств» - Казань, 2010 - С.68-69
- 5.Ералиева Б.А. Балаларда кездесетін ауруханадан тыс пневмонияның қоздырғыштарының микробиологиялық сипаттамасы. Вестник КазНПУ им. Абая. В серии «Специальная педагогика».-Алматы, 2010.- №4. С.37-42
6. Ералиева Б.А. Микробиологическая характеристика пневмонии у детей. Известия ВУЗов. - Бишкек, 2010.- №4 - С 21-22
7. Жанпеисова А.А., Тилекеева У.М., Ералиева Б.А. Фармакокинетика антибактериальных препаратов и разработка схемы рациональной антибактериальной терапии пневмонии у детей. Наука и новые технологии. – Бишкек, 2009. -№3-С.17-18
8. Жанпеисова А.А., Тилекеева У.М., Ералиева Б.А. Чувствительность микроорганизмов, наиболее часто вызывающих внебольничную пневмонию в гг. Алматы и Семей. Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. - Алматы, 2011,- №4-.С.87-89
9. Жанпеисова А. А., Ералиева Б. А., Киекова Б. Х., Байханова А.К., Иманбаева М. У., Зейнулина З. К., Лебедева В. А.Балалардағы ауруханадан

тыс пневмонияның емін дұрыс қалыптастыру. Вестник КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Алматы, 2012 - №4.- с. 335-339

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Ералиевой Бибижан Абделиевны  
на тему: «Клинико-фармакологические и региональные аспекты  
рациональной антибиотикотерапии внебольничных пневмоний  
у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

**Ключевые слова:** дети, этиология, верхние дыхательные пути (ВДП), внебольничная пневмония (ВП), антибактериальная терапия (АБТ), антибиотикочувствительность, фармакокинетическое, лекарственное средство, фармакоэпидемиологическое исследование, врачи, родители.

**Объект исследования:** документированные данные 2481 образцов микробиологического материала, 748 историй болезни детей с ВП, 95 анкет врачей и 135 анкет родителей.

**Цель исследования:** сравнительный клинико-фармакологический анализ использования антибиотикотерапии ВП у детей, изучение региональных вариаций микробного пейзажа в РК, разработка рекомендаций по оптимизации АБТ при ВП.

**Методы исследования:** микробиологические, фармакокинетические, фармакоэпидемиологические, социологические, статистические.

**Результаты исследования.** Микрофлоры ВДП здоровых детей г. Алматы и Семей не отличаются по видовому составу. Основным возбудителем ВП в г. Алматы является *S. pneumoniae* (54,3%), а в г. Семей *S. ruogenes* (59,1%). В г. Алматы, сохранена высокая чувствительность, более 90% почти всех возбудителей к ампицилину, цефазолину, цефтриаксону, амоксиклаву и азитромицину, средняя к эритромицину и низкая степень к гентамицину. В г. Семей основной пневмопатоген высоко чувствителен к: цефазолину, цефтриаксону, амоксиклаву и азитромицину, относительно чувствителен к эритромицину (43%), низкая чувствительность к ампицилину (21,1%) и устойчив к гентамицину. В реальной клинической практике, имеет место нерациональное использование ЛС: в 80,8% случаев, высокий уровень полипрагмазии (более 6 ЛС); необоснованное назначение нецелевых ЛС, злоупотребление парентеральным введением в 73,2%. В результате анкетирования врачей установлено, что большинство врачей (42,9%) имеют неправильные сведения о возбудителях и 57,9% о АБП выбора при ВП у детей. Оценка информированности родителей об использовании ЛС показала неправильность представлений: самолечение поддерживают 41,4%, к причинам приобретения АБТ отнесли 31,65 - повышение температуры, 18,85 кашель, боль в горле.

**Научная новизна.** Впервые в РК проведено сравнение потенциальных пневмопатогенов ВП у детей ассоциированных с ВДП, выявлены региональные различия спектра возбудителей и их чувствительности к АБП,

изучены фармакокинетические параметры АБП в гг. Алматы и Семей. Выявлена нерациональная назначение ЛС, низкий уровень знаний врачей и информированности родителей о рациональном использовании лекарств.

**Область применения:** медицина, здравоохранение

**Ералиева Бибихан Абделиевнанын 14.03.06.**

**“Жеткинчектердин бейтапканадан тышкары пневмониясын рационалдуу антибиотиктер мене дарылоонун клиникалык, фармакологиялык жана аймактык аспектилерин” аттуу диссертациялык ишинин РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги создор:** жеткинчектер, этиология, жогорку дем алуу жолдору, бейтапканадан тышкары пневмония (БТП), антибиотикке сезгенуусу (АБС), фармакокинетикалык, дарылар, фармакоэпидемиологиялык изилдоолор, дарыгерлер, ата-энелер.

**Изилдоо объектиси:** 2481 документтештирилген микробиологиялык материалдардын улгулору, 748 БТП менен ооруган жеткинчектердин бейтап баяндары, 95 дарыгерлердин жана 135 ата-энелердин анкеталары.

**Изилдоонун максаты:** бейтапканадан тышкары пневмонияны антибактериалдык дарылоонун салыштырма клиникалык жана фармакологиялык анализи, регионардык микробтордун пейзажынын вариациясын КР изилдоо, БТП антибактериалдык дарылоонун оптималдаштыруу боюнча кайра иштеп чыгууну сунуштоо.

**Изилдоо ыкмасы:** микробиологиялык, фармакокинетикалык, фармакоэпидемиологиялык, социологиялык, статистикалык.

**Изилдоонун жыйынтыгы:** Алматы жана Семей шаарларындагы дени сак жеткинчектердин жогорку аба жолдорунун микрофлорасы курамы боюнча айырмаланышпайт. *S.pneumonia* Алматы шаары боюнча сезгендируучулордун негизгиси болуп, 54,3% тузот, ал эми Семей шаарында *S.pyogenes* (59,1%) табылды. Алматы шаарында, сезгендируучулордун 90% ампицилинге, цефазолинге, цефтриаксонго, амоксиклавка, азитромицинге жогорку денгээлдеги сезгенуусу сакталган, орточо сезгенуу эритромицинге жана томонку сезгенуу гентамицинге. Семей шаарында негизги, пневмопатоген жогорку денгээлде цефазолинге, цефтриаксонго, амоксиклавка, азитромицинге жана орточо денгээлде эритромицинге (43%), томонку денгээлде ампицилинге (21,1%) сезгенет, бирок гентамицинге туруктуу. Чыныгы клиникалык практикада дарыларды рационалдуу эмес колдонуу чон орунду ээлейт. 80,8% учурда полипрагмазиянын жогорку корсоткучу (6 дарыдын ашык); 73,2% учурда аныксыз, максатсыз жана парентералдык турдо дарыларды пайдалануусу байкалат. Дарыгерлерди анкетирлоонун натыйжасында дарыгерлердин көпчүлүк болугу (42,9%) сезгендируучулор жонундо жана 57,9%ти БТПны антибактериалдык дарылоо учун негизги препараттары жонундо туура эмес маалымдангандыктары корунгон. Ал эми ата-энелердин дарыларды колдонуу боюнча маалымдангандыктарын баалоодо, туура эмес элестери корунду. Алардын 41,4% озун-озу дарылоону колдошот, антибактериалдык дарыларды колдонууларынын негизги себеби болуп 31,65%

учурда-температуранын которулушу, 18,85%-жотол жана тамак оору деп табылды.

**Илимий жанылык:** КРда биринчи болуп БТПнын пневмопатогендеринин потенциалдарын салыштыруу откорулду; сезгендируучулордун аймактык айырмалары табылды жана алардын антибактериалдык дарыларга болгон сезгенуусу аныкталды; Алматы жана Семей шаарларындагы антибактериалдык дарылардын фармакокинетикалык параметрлери изилденди.

Дарыгерлердин дарыларды рационалдуу эмес белгилоосу, томонку денгээлдеги дарыгерлердин билими жана дарыларды рационалдуу колдонуу жонундо ата-энелердин аз маалымдуулугу табылды.

**Колдонулуучу тармак:** медицина, саламаттыкты сактоо.

## SUMMARY

### dissertation of EralievaBibikhanAbdelievna

**On the topic: "Clinical pharmacology and regional aspects of rational antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in children" for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.03.06 - Pharmacology, Clinical Pharmacology**

Keywords: children, the etiology of the upper respiratory tract (URT), community-acquired pneumonia (CAP), antibiotic therapy (ABT), antibiotic susceptibility, pharmacokinetic, drug, Pharmacoepidemiological study, doctors and parents.

Object of study: documented data in 2481 samples of microbial material, 748 case histories of children with CAP, 95 questionnaires of doctors and 135 questionnaires parents.

Objective: To compare clinical and pharmacological analysis of the use of antibiotic therapy of CAP in children, the study of regional variations in the microbial landscape of Kazakhstan, development of recommendations on optimization of ABT in the CAP.

Methods: microbiological, pharmacokinetic, pharmacoepidemiological, sociological, statistical.

The results of the study. URT microflora of healthy children's of cities Almaty and Semey not differ in species composition. The main agent of the CAP in Almaty is *S. pneumoniae* (54.3%), and in Semey *S. pyogenes* (59,1%).

In Almaty, high sensitivity, 90% of almost all pathogens to ampicillin, cefazolin, ceftriaxone, amoxiclav and azithromycin, and less to erythromycin, low level of gentamicin.

In Semey main pnevmopatogen highly sensitive to: cefazolin, ceftriaxone, azithromycin amoxiclav and relatively sensitive to erythromycin (43%), low sensitivity to ampicillin (21.1%) and gentamicin-resistant.

In clinical practice, there is a non-rational prescriptions of drugs: in 80.8% of cases, high levels of polypharmacy (more than 6 drugs); unjustified appointment of non-target drugs, parenteral abuse of 73.2%.

As a result of survey of doctors found that the majority of doctors (42.9%) have incorrect information about the pathogen and 57.9% about the ABT in CAP in children.

Assessment of information of the parents on the use of drugs showed misconceptions: 41.4% self-medication, reasons to get ABT 31.65 - fever, 18.85 cough, sore throat.

Scientific novelty. This is the first research in Kazakhstan of comparing potential pneumopathogens of CAP in children associated with URT, identified regional differences of group of pathogens and their sensitivity to ABT, the pharmacokinetic parameters of ABT were studied in the Almaty and Semey. Spotted non-rational appointment drugs, low levels of knowledge and awareness of parents and doctors on rational use of medicines.

Scope of application: medicine, health