!!!ZU_2012_05.qxd 21.03.2012 14:08 Page 48

Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія

Укладачі

Юрій Іванович Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор
Олександр Ярославович Дзюблик, д.м.н., професор
Сергій Сергійович Сімонов, к.м.н.

Клінічні настанови

Проект до обговорення

Продовження. Початок у № 1-3/2012

Шляхи введення антибіотиків

Вибір шляху введення антибіотиків визначається тяжкістю стану пацієнтів, фармакодинамічними й фармакокінетичними особливостями лікарських засобів. Деякі препарати створюють високі концентрації у легеневій тканині (наприклад, фторхінолони й лінезолід), інші (ванкоміцин) – погано проникають в неї. Варто також пам'ятати, що деякі групи антибіотиків є часзалежними (наприклад, β-лактами) і їх ефективність визначається терміном, протягом якого їх концентрація перевищує МПК збудника, що потребує чіткого дотримання необхідної частоти введення чи постійної інфузії. Дія інших препаратів (наприклад, фторхінолонів та аміноглікозидів) залежить від концентрації, призначення у високих дозах призводить до збільшення їх активності. Крім того, для аміноглікозидів було доведено, що одноразове введення правильно розрахованої добової дози (з урахуванням маси тіла пацієнта й функції нирок) підвищує не тільки їх ефективність, а й безпечність лікування.

На початку лікування більшості хворих на НП необхідно призначати антибіотики внутрішньовенно. Надалі у пацієнтів із клінічною ефективністю терапії і без порушення функції травного тракту можливе пероральне використання препаратів, що мають високу біодоступність (наприклад, фторхінолонів і лінезоліду).

Ефективним підходом також є застосування β-лактамів методом постійної інфузії, що має певні фармакокінетичні, економічні і, можливо, клінічні переваги над традиційним інтермітуючим уведенням.

У разі порушення функції печінки інактивація деяких антибіотиків (макролідів, лінкозамідів, тетрациклінів та ін.) може істотно сповільнюватися, що супроводжується збільшенням концентрації препаратів у сироватці крові й підвищенням ризику їх токсичного впливу. Тому за наявності клінічних і лабораторних ознак печінкової недостатності (підвищення рівня білірубіну, активності трансаміназ, зміни рівня холестерину, білкового обміну) для антибіотиків, які метаболізуються в печінці, слід розглянути можливість зниження дози.

У випадку ниркової недостатності період напіввиведення багатьох антибактеріальних засобів може сповільнюватися у кілька разів. З огляду на це перед призначенням препаратів, що переважно виводяться із сечею (аміноглікозидів, β-лактамів та ін.), необхідно визначити кліренс креатиніну і в разі його зниження або зменшити добову дозу антибіотиків, або збільшити інтервал між окремими введеннями. У низці випадків, наприклад за наявності виражених набряків, може виникнути потреба в призначенні звичайної (або навіть дещо завищеної) початкової дози, що дозволить досягти потрібної концентрації в крові і тканинах.

Тривалість антибіотикотерапії хворих на НП

Тривалість антибіотикотерапії хворих на НП становить, як правило, 14-21 день. Збільшення її тривалості може призвести до суперінфекції полірезистентними госпітальними збудниками, зокрема P. aeruginosa і мікроорганізмами родини Enterobacteriaceae. За даними Dennesen і співавт. (2001), у пацієнтів із ВАП значне клінічне поліпшення спостерігається вже протягом перших 6 днів терапії, а збільшення її тривалості до 14 днів призводить до колонізації P. aeruginosa і мікроорганізмами родини Enterobacteriaceae. Отримано переконливі дані про те, що в разі ефективної емпіричної антибіотикотерапії її тривалість може бути скорочена до 7-8 днів без зниження клінічної ефективності, за винятком випадків ВАП, спричинених неферментуючими мікроорганізмами (P. aeruginosa і Acinetobacter spp.), або виявлення гнійних ускладнень (емпієми плеври, абсцедування). У такому разі слід призначати триваліші курси антибактеріальної терапії.

Тривалість лікування повинна визначатися з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, часу клінічної відповіді на терапію і збудника пневмонії, причому лікування антибіотиками слід продовжувати ще принаймні протягом 72 год після досягнення вираженої клінічної відповіді.

Оцінка ефективності терапії

Потреба в корекції емпіричної антибіотикотерапії може виникнути після отримання результатів мікробіологічного дослідження зразків крові чи секрету дихальних шляхів. Терапію змінюють лише у випадку виділення резистентного збудника та/або відсутності клінічного поліпшення.

Зміна терапії передбачає можливість призначення антибіотиків більш вузького спектра в разі відсутності збудників, проти яких була спрямована емпірична терапія (наприклад, P. aeruginosa, Acinetobacter spp.), чи у випадку виділення збудника, який чутливий до препаратів із вужчим спектром активності (наприклад, виділена E. coli, чутлива до амоксициліну/клавуланату, тому доцільно відмінити емпірично призначений карбапенем).

У будь-якому випадку ***основним критерієм для зміни антибактеріальної терапії є клінічна ефективність.***

Оцінку ефективності лікування хворих на НП проводять за клінічними й мікробіологічними критеріями. З клінічної точки зору відзначають виліковування, покращання, погіршання, рецидив, летальний наслідок. Оцінюють такі клінічні показники, як лихоманка, кількість і характер мокротиння, лейкоцитоз чи лейкопенія, оксигенація крові, а також рентгенологічну картину й стан інших органів і систем. Клінічне покращання зазвичай визначають через 48-72 год після початку лікування, тому стартову терапію протягом цього часу в більшості випадків не змінюють (за винятком випадків прогресуючого погіршання стану чи отримання результатів мікробіологічного дослідження, що вказують на необхідність корекції лікування).

Мікробіологічну ефективність лікування хворих на НП визначають за даними дослідження секрету дихальних шляхів і оцінюють як ерадикацію, суперінфекцію (появу нового збудника), рецидив (елімінацію з подальшою появою початкового збудника) чи персистенцію. Однак мікробіологічні параметри, що вказують на необхідність зміни терапії, недостатньо вивчені.

Результати рентгенографічного дослідження органів грудної клітки мають обмежену цінність під час оцінки динаміки НП із тяжким перебігом, оскільки часто відзначається первинне рентгенологічне погіршення, особливо в пацієнтів із бактеріємією чи інфекцією, викликаною високовірулентними мікроорганізмами. Крім цього, у осіб похилого віку або із супутніми захворюваннями (наприклад, ХОЗЛ) позитивна динаміка рентгенологічних симптомів відбувається повільніше, ніж клінічних.

Прогностично несприятливим є ураження нових часток легень, збільшення розміру інфільтрату більш ніж на 50% протягом 48 год, поява вогнищ деструкції, наявність значного плеврального випоту.

Клінічні (наприклад, лихоманка) і лабораторні (лейкоцитоз, оксигенація) показники повинні використовуватися в поєднанні з іншими параметрами для оцінки динаміки НП.

Профілактика

Необхідність розробки й запровадження засобів профілактики НП зумовлена високою поширеністю захворювання, особливо серед пацієнтів хірургічних відділень, із тяжкою механічною і термічною травмою та серед осіб із порушенням свідомості, що призводить до збільшення термінів госпіталізації, підвищення витрат на лікування та супроводжується високою летальністю. Значні витрати на лікування НП зумовлені як початковою тяжкістю стану пацієнтів, так і особливостями етіологічної структури збудників, серед яких переважають бактерії, що є полірезистентними до антимікробних засобів.

З урахуванням факторів ризику й патогенезу НП профілактика повинна охоплювати комплекс взаємозалежних заходів організаційного, технічного й медичного характеру, що знижують імовірність контамінації й інфікування.

Найвищий ступінь обґрунтованості мають такі напрями профілактики НП.

Навчання персоналу

Навчання персоналу правилам догляду за хворими з порушеннями свідомості та бульбарними розладами; пацієнтами, які отримують респіраторну підтримку, небулайзерну терапію чи ентеральне харчування, з позиції попередження впливу факторів, що провокують розвиток пневмонії.

Найважливішими із правил догляду є дотримання кута нахилу головного кінця ліжка (30-40°), періодичний контроль положення шлункового зонда, перистальтики й засвоєння суміші, що вводиться, тиску в манжеті ендотрахеальної чи трахеостомічної трубки, обробка шкірного покриву.

!!!ZU_2012_05.qxd 21.03.2012 14:08 Page 49

Переривання шляхів передачі інфекції

Переривання шляхів передачі інфекції включає:

- використання одноразового стерильного витратного матеріалу, що контактує з дихальними шляхами пацієнта;
- щоденну стерилізацію небулайзера;
- зміну зволожувача в разі його контамінації;
- своєчасне видалення конденсату з дихального контуру;
- використання стерильного розчину для небулайзерної терапії, зволоження повітря та ін.;
- стерилізацію багаторазового дихального контура перед його використанням для нового хворого. Не рекомендується часто замінювати контур в одного й того ж пацієнта (доцільно не частіше ніж через 48 год);
- ретельну аспірацію секрету з надманжеточного простору з промиванням катетера тільки стерильним розчином;
- зміну ємності для збору аспірату перед використанням для іншого пацієнта.

Запобігання переносу бактерій медичним персоналом

Профілактиці переносу бактерій персоналом сприяє правильна організація процесу обробки рук: використання рідкого мила, антисептиків і одноразових серветок. Рекомендується мити руки перед надяганням і після зняття рукавичок. Запобігти перехресній контамінації дозволяє зміна рукавичок до початку роботи з новим пацієнтом. Необхідні виявлення й санація носіїв MRSA серед персоналу лікувальної установи.

Ефективним заходом є ізоляція пацієнтів з інфекційними захворюваннями й організація допомоги у ВРІТ за принципом «один пацієнт – одна сестра». Така тактика особливо виправдана в разі інфекцій, спричинених полірезистентними бактеріями, такими як MRSA.

Обмеження використання супутніх лікарських засобів, що сприяють підвищенню ризику ендогенного інфікування

Ризик інфікування нижніх дихальних шляхів мікрофлорою ротоглотки й травного тракту неминуче зростає за умови порушення свідомості, пригнічення кашльового рефлексу, підвищення pH шлунка.

Раціональне призначення снодійних і седативних засобів, наркотичних анальгетиків, міорелаксантів, антацидів значно знижує частоту розвитку НП за рахунок обмеження транслокації мікрофлори в дихальні шляхи. Зниженню ризику НП суттєво сприяє використання сучасних допоміжних режимів ШВЛ і ненаркотичних анальгетиків, усунення парезу кишечнику. З метою профілактики розвитку стресових виразок травного тракту перевагу варто надавати H_2-блокаторам і сукральфату, причому перші є препаратами вибору.

Епідеміологічний контроль

Епідеміологічний контроль полягає в спостереженні за пацієнтами групи ризику розвитку нозокоміальних інфекцій; в обліку поширеності цих інфекцій; аналізі етіологічної структури збудників, характеру та рівня антибіотикорезистентності. З метою контролю поширеності НП слід орієнтуватися на стандартизовані показники – розраховувати її на 100 днів госпіталізації чи на 1000 днів ШВЛ.

Селективна деконтамінація ротоглотки й травного тракту

Класична схема селективної деконтамінації (СДК) травного тракту базується на поєднанні ентерального (через зонд) введення антибіотиків, що не адсорбуються (аміноглікозидів і поліміксину), з амфотерицином В, обробки ротоглотки 2% пастою, що містить ці препарати, і парентеральному введенні антибіотиків широкого спектра дії (цефалоспорину III покоління або ципрофлоксацину). Основна роль СДК полягає в запобіганні надмірної колонізації ротоглотки й кишечнику грамнегативними аеробами і, отже, у профілактиці первинного й вторинного ендогенного інфікування.

Комбінація системного призначення антибіотиків із СДК забезпечує статистично значуще зниження поширеності інфекцій нижніх відділів дихальних шляхів і летальності в загальній популяції пацієнтів ВРІТ, які знаходяться на ШВЛ.

Вплив СДК на зниження летальності у хворих терапевтичного профілю не доведений.

Загалом проведення СДК можна рекомендувати окремим категоріям хірургічних хворих із високим ризиком розвитку ВАП, але потенційно оборотним основним патологічним процесом (наприклад, з політравмою, ізольованою черепно-мозковою травмою, абдомінальним сепсисом). Застосування СДК як обов'язкового стандарту профілактики не виправдано з економічної точки зору та з позицій епідеміологічних наслідків для ВРІТ.

Ризик розвитку НП може бути знижений за допомогою проведення антисептичної деконтамінації зубних пластинок 0,2% хлоргексидиновим гелем (тричі на добу) протягом усього періоду проведення ШВЛ.

Профілактичне призначення антибактеріальних препаратів

На сьогодні відсутні аргументовані докази ефективності системного призначення антибактеріальних препаратів з метою профілактики НП у пацієнтів із факторами ризику, зокрема у тих, що перебувають на ШВЛ.

Призначення цефалоспоринів I-III покоління знижує ризик ранньої НП, однак сприяє розвитку пізньої НП, що викликана неферментуючими грамнегативними бактеріями і MRSA. Рішення про призначення антибактеріальної терапії слід приймати індивідуально, ураховуючи характер основної та супутньої патології, прогнозовану тривалість ШВЛ і наявність ризику аспірації на догоспітальному етапі за наявності порушень свідомості.

Багато експертів також пропонують інші заходи профілактики, проте доказів їх ефективності наразі недостатньо:

- скорочення передопераційного періоду;
- адекватну санацію позалегеневих вогнищ інфекції;
- своєчасне видалення всіх інвазивних пристроїв;
- запобігання спонтанній екстубації та реінтубації;
- оротрахеальну інтубацію (замість назотрахеальної через ризик синуситу);
- постійну аспірацію секрету з надманжеточного простору;
- застосування ендотрахеальних трубок із манжетами досконалої конструкції;
- контроль за тиском у манжеті ендотрахеальної трубки: оптимальний тиск – 25-30 см вод. ст.;
- видалення секрету з ротоглотки й надманжеточного простору перед екстубацією;
- ранній перехід на ентеральне харчування (зменшує кількість ускладнень, пов'язаних із центральним венозним катетером, забезпечує ентеропротекторну дію і запобігає транслокації мікроорганізмів).
- ранню мобілізацію, глибоке дихання, стимуляцію відкашлювання.

Таблиця 7. Найпоширеніші діагностичні помилки

Характер помилки	Коментар
Неправильна інтерпретація вогнищево-інфільтративних змін у легенях	Можливими неінфекційними причинами є: новоутворення, тромбоемболія легеневої артерії й інфаркт легені, застійна серцева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, ателектаз, медикаментозна пневмопатія. Головним визначальним моментом є оцінка динаміки клініко-лабораторних ознак, загального стану пацієнта і мікробіологічна діагностика
Неправильна оцінка результатів мікробіологічного дослідження	Діагностичне значення виділених мікроорганізмів визначається їх концентрацією і способом забору матеріалу
Технічні помилки	Уведення катетера чи «захищеної щітки» в інтактні відділи легень спотворює дійсну мікробіологічну картину

Таблиця 8. Помилки, пов'язані з проведенням антибактеріальної терапії хворих на НП

Характер помилки	Коментар
На етапі вибору препарату	
Призначення препаратів для ерадикації етіологічно незначущих мікроорганізмів	S. epidermidis і Enterococcus spp. не є збудниками НП
Призначення препаратів з антианаеробною активністю	Роль анаеробів у розвитку НП залишається невизначеною
Призначення гентаміцину, карбеніциліну	В Україні високий рівень резистентності збудників до гентаміцину й карбеніциліну
Використання цефалоспоринів I-III покоління без антисиньогнійної активності для стартової емпіричної терапії ВАП у пацієнтів ВРІТ	Високий рівень стійкості найбільш імовірних збудників ВАП (P. aeruginosa, Acinetobacter spp., K. pneumoniae) до цих препаратів
На етапі вибору режиму дозування препарату	
Призначення ципрофлоксацину в низьких дозах	Через збільшення резистентності збудників НП ципрофлоксацин необхідно призначати в дозах ≥800-1200 мг/добу
Перед призначенням антибактеріальних препаратів не враховується стан печінки та нирок, наявність масивних набряків	Може призвести до токсичного впливу внаслідок підвищеної концентрації або недостатньої концентрації діючої речовини в тканинах і крові
Низька доза антибіотика у випадку НП, викликаної P. aeruginosa	У зв'язку з високим значенням МПК для більшості АБП і ризиком розвитку резистентності слід призначати рекомендований режим дозування
На етапі визначення тривалості терапії	
Невиправдано часта зміна антибіотиків у процесі лікування	Показаннями до зміни АБП є: • відсутність клінічної ефективності протягом 72 год; • розвиток серйозних небажаних явищ; • зміна збудника НП
Продовження антибіотикотерапії до нормалізації клініко-рентгенологічних та лабораторних ознак НП	Тенденція до нормалізації окремих клініко-лабораторних (субфебрилітет, виділення гнійного мокротиння, паличкоядерний зсув >10%) чи рентгенологічних змін не збігається за часом із ерадикацією збудника і не є показанням до продовження антибіотикотерапії. Основний критерій відміни антибіотикотерапії – зворотний розвиток комплексу клінічної симптоматики, який включає регрес дихальної недостатності

Типові помилки ведення пацієнтів з НП

Помилки, що допускаються під час ведення пацієнтів із НП, можна умовно розділити на дві групи: помилки діагностики та терапії (табл. 7, 8).

Найважливішими складовими, що має враховувати лікар під час прийняття рішення щодо вибору препарату та режиму його дозування, є інформація про пацієнта, яка стосується основного захворювання, тяжкості й динаміки патологічних розладів, факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень, відповіді на терапію, а також дані про поширеність госпітальних інфекцій, їх етіологічну структуру, рівень і характер антибіотикорезистентності збудників.

У зв'язку з відсутністю аргументованих доказів, отриманих у контрольованих дослідженнях, недоцільно використовувати в терапії хворих на НП імуномодулятори, інгібітори протеаз, синтетичні ендорфіни, імуноглобуліни та ін.

!!!ZU_2012_05.qxd 21.03.2012 14:08 Page 50

Алгоритмы ведения острого мастоидита у детей

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность алгоритма ведения острого мастоидита у детей.

Методы. Проведено ретроспективное изучение медицинских карт всех детей (n=167), направленных с диагнозом острого мастоидита в детский госпиталь г. Афины (Греция) за период 2002-2010 гг. Анализировались медицинский анамнез, симптоматика, данные лабораторных и визуализирующих исследований, наличие осложнений, методы лечения и клинических исходы. Всем детям в день поступления назначались антибиотики парентерально и проводилась миринготомия. При субпериостальных абсцессах первичное хирургическое вмешательство включало дренирование или простую мастоидэктомию; последняя также осуществлялась при внутричерепных осложнениях и использовалась как вторая линия терапии у детей с недостаточным ответом на первичное консервативное ведение.

Результаты. У всех детей наступило излечение при средней длительности госпитализации 9,8 дня. Частота внутричерепных осложнений при поступлении составила 6,5%, мастоидэктомия выполнена у 42% из 167 пациентов. При следовании вышеуказанному алгоритму не было зарегистрировано ни одного случая дополнительных осложнений как в период пребывания в стационаре, так и во время лечения после выписки.

Выводы. Простая мастоидэктомия является наиболее надежным и эффективным хирургическим подходом к лечению острого мастоидита, однако у всех детей с неосложненным заболеванием изначально можно применять более консервативный подход, состоящий из парентерального назначения антибиотиков и проведения миринготомии. При отсутствии ответа на консервативное лечение в течение 3-5 дней должна быть выполнена простая мастоидэктомия с целью профилактики дальнейших внутрибольничных осложнений. Это вмешательство также должно проводиться во всех случаях безуспешного дренирования субпериостальных абсцессов и при наличии внутричерепных осложнений.

Psaommatis I.M. et al. Algorithmic management of pediatric acute mastoiditis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. Опубликовано онлайн 9 марта 2012 г.

Резистентность к фторхинолонам при неосложненном остром пиелонефрите: эпидемиология и клинические последствия

Цель исследования – изучить антибиотикорезистентность уропатогенов при неосложненном остром пиелонефрите (НОПН) и определить влияние резистентности к фторхинолонам (ФХ) на клинических исходы пациентов с НОПН, получавших в качестве стартовой терапии ФХ.

Методы. Проведен ретроспективный анализ клинических и микробиологических данных всех пациентов с НОПН, поступивших в 14 клиник Южной Кореи в 2008 г.

Результаты. Уропатогены были идентифицированы в 719 случаях, при этом наиболее частым возбудителем была Escherichia coli (661/719; 91,9%). Чувствительность E. coli к ципрофлоксацину составила 84,1%, к триметропиму/сульфаметоксазолу – 67,2%. В качестве стартовой терапии чаще всего назначались ФХ (45,3% внутривенно и 53,9% перорально). У пациентов, получавших эмпирическую терапию ФХ, выявлено 32 штамма ФХ-резистентной и 173 штамма ФХ-чувствительной E. coli. Клиническое излечение чаще достигалось в группе ФХ-чувствительной E. coli (78 vs 91%; p=0,027), а длительность пребывания в стационаре была выше в группе ФХ-резистентной E. coli (9,6±5,5 vs 7±3,5 дня; p=0,001).

Выводы. Чувствительность E. coli, выделенной от пациентов с НОПН, к ФХ составила 84,1%. У больных НОПН, вызванным ФХ-резистентной E. coli, лечение ФХ обеспечивало более низкую частоту излечения и ассоциировалось с более продолжительным пребыванием в стационаре по сравнению с этими показателями в случаях НОПН, обусловленного ФХ-чувствительной E. coli.

Shin J. et al. Fluoroquinolone Resistance in Uncomplicated Acute Pyelonephritis: Epidemiology and Clinical Impact. Microbial Drug Resistance. Опубликовано онлайн 8 марта 2012 г.

Эффективность амбулаторной и пероральной антибиотикотерапии у детей с фебрильной нейтропенией низкого риска: метаанализ проспективных исследований

Цель исследования – оценить различия в эффективности между амбулаторным и стационарным ведением, а также между пероральной и парентеральной анибиотикотерапией у детей с фебрильной нейтропенией низкого риска (ФННР).

Методы. По электронным базам данных Ovid Medline, Embase и Cochrane Central Register of Controlled Trials проведен поиск проспективных клинических исследований у детей с ФННР.

Результаты. Из 7281 найденной статьи в метаанализ были включены 16 исследований. Неэффективность терапии, в том числе необходимость замены антибиотика, реже наблюдалась при амбулаторном лечении по сравнению с ведением в условиях стационара (15 vs 28%; p=0,04) и не отличалась при пероральной и парентеральной антибиотикотерапии (20 vs 22%; p=0,68). Среди 953 пациентов, получавших лечение амбулаторно, и 676 больных, принимавших антибиотики per os, ни одного случая смерти, связанной с инфекцией, не зарегистрировано.

Выводы. У детей с ФННР амбулаторная и пероральная антибиотикотерапия является эффективной и безопасной и может считаться стандартным подходом к ведению таких больных.

Manji A. et al. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children-a systematic review of prospective trials. Supportive Care in Cancer. Опубликовано онлайн 9 марта 2012 г.

Приверженность к лечению амоксициллином /клавуланатом при пероральном приеме 2 или 3 раза в сутки

Цель исследования – сравнить приверженность пациентов к лечению стандартным препаратом амоксициллина/клавуланата, назначаемым 3 р/сут, и фармакокинетически улучшенной лекарственной формой этого антибиотика, которая принимается 2 р/сут.

Методы. В исследование включали пациентов с инфекциями респираторного тракта и зубов. Комплайенс оценивали с помощью электронного мониторинга, который регистрировал каждое открывание флакона с таблетками.

Результаты. В группу «3 р/сут» вошли 167 пациентов, в группу «2 р/сут» – 73 больных. Процент принятых доз (из 240) был значительно выше при лечении по схеме 2 р/сут (84,5±22,8%) по сравнению со схемой 3 р/сут (72,7±20,1%; p<0,001), при этом более 80% доз приняли 72,6 и 47,3% пациентов соответственно (p<0,001). В группе «2 р/сут» открывание флакона каждые 12±6 ч на протяжении ≥80% курса лечения осуществляли 54,8% пациентов; в группе «3 р/сут» эту манипуляцию каждые 8±4 ч выполняли всего 19,6% больных (p<0,0001). Процент пациентов, открывших флакон достаточное количество раз, был значительно выше в группе «2 р/сут» по сравнению с таковым в группе «3 р/сут» на 3-й день (82,2 vs 66,5%; p<0,05), 4-й день (76,7 vs 51,8%; p<0,01), 5-й день (73,9 vs 42,8%; p<0,001), 6-й день (68,5 vs 33,7%; p<0,001) и 7-й день (52,1 vs 28,3%; p<0,001). Кроме того, пациенты, получавшие препарат 2 р/сут, реже забывали принять вечернюю дозу.

Выводы. Приверженность к лечению новой лекарственной формой амоксициллина/клавуланата, принимаемой 2 р/сут, значительно лучше, чем к терапии стандартной лекарственной формой.

Llor C. et al. Comparison of adherence between twice and thrice daily regimens of oral amoxicillin/clavulanic acid. Respirology. Опубликовано онлайн 5 марта 2012 г.

Эффективность кларитромицинсодержащих схем эрадикации H. pylori в регионе с высокой распространенностью кларитромицинрезистентности

Цель исследования – оценить эффективность двух кларитромицинсодержащих схем эрадикации Helicobacter pylori (Hp) в Турции – регионе с высокой распространенностью штаммов Hp, резистентных к кларитромицину и метронидазолу.

Методы. Пациентов с неязвенной диспепсией, ассоциированной с Hp, рандомизировали для получения терапии по одной из двух схем: лансопразол 30 мг 2 р/сут и амоксициллин 1 г 2 р/сут 1-ю неделю, затем лансопразол 30 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут и метронидазол 500 мг 3 р/сут 2-ю неделю (группа LA-CM) либо то же, но вместо метронидазола – тетрациклин 500 мг 4 р/сут (группа LA-CT). Инфекцию Hp определяли с помощью дыхательного теста с мочевиной и гистологического исследования перед включением и через 6 нед после завершения терапии.

Результаты. Участие приняли 200 пациентов, из них 179 завершили лечение согласно протоколу. Кумулятивная частота эрадикации Hp в целом составила 74,3 и 66,5% (PP- и ITT-анализ). Эрадикация чаще достигалась в группе LA-CT по сравнению с группой LA-CM, однако разница была статистически незначимой. Обе схемы хорошо переносились.

Выводы. В Турции схемы с включением метронидазола или тетрациклина не позволяют достигать приемлемой частоты эрадикации Hp.

Kadayifci A. et al. Low efficacy of clarithromycin including sequential regimens for helicobacter pylori infection. Helicobacter 2012; 17 (2): 121-126

Влияние азитромицина на гастроинтестинальную моторику у пациентов с ее нарушениями

Цель исследования – изучить влияние азитромицина на активность желудка и тонкой кишки у пациентов с нарушениями гастроинтестинальной моторики.

Методы. В исследование включили 21 больного с гастропарезом и/или нарушениями моторики тонкой кишки по данным антродуоденальной манометрии. Манометрические профили регистрировали до, во время и после приема пищи после назначения эритромицина или азитромицина. Анализировались количество фронтов активности и мигрирующих моторных комплексов (ММК) и их характеристики, в т. ч. продолжительность, амплитуда и частота.

Результаты. По сравнению с эритромицином азитромицин индуцировал больше ММК в двенадцатиперстной кишке, происходящих из фронтов активности антрального отдела желудка. По амплитуде ММК и количеству циклов в минуту препараты не различались. Средняя продолжительность фронтов активности была больше для азитромицина, чем для эритромицина (18,5 vs 9,7 мин соответственно; p<0,02).

Выводы. У пациентов с нарушениями гастроинтестинальной моторики азитромицин индуцирует фронты активности в антральном отделе желудка, которые распространяются на двенадцатиперстную кишку, более выраженно по сравнению с эритромицином и может рассматриваться как прокинетик в лечении таких больных.

Chini P. et al. Effect of azithromycin on small bowel motility in patients with gastrointestinal dysmotility. Scandinavian Journal of Gastroenterology. Опубликовано онлайн 27 февраля 2012 г.

Влияние амлодипина на пероральную биодоступность цефалексина и цефуроксима аксетила у здоровых добровольцев

Цель исследования – изучить влияние блокатора кальциевых каналов амлодипина на биодоступность цефалексина и цефуроксима аксетила.

Методы. Здоровых мужчин (n=24) рандомизировали на 4 группы с использованием перекрестного дизайна и 14-дневного периода «вымывания». Утром натощак пациентам назначали цефалексин 500 мг или цефуроксим аксетил 500 мг в мотонотерапии либо через 2 ч после приема амлодипина 5 мг.

Результаты. Исследование завершили все участники, ни одного побочного эффекта не наблюдалось. Для цефуроксима аксетила площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальный уровень препарата в сыворотке (C_{max}) от назначения амлодипина не зависели, однако для цефалексина эти показатели значительно увеличивались (p<0,05).

Выводы. Амлодипин способен улучшать биодоступность β-лактамных антибиотиков (в данном случае цефалексина), и этот эффект может быть специфичным для β-лактамов-пептидомиметиков.

Ding Y. et al. Effects of Amlodipine on the Oral Bioavailability of Cephalexin and Cefuroxime Axetil in Healthy Volunteers. Journal of Clinical Pharmacology. Опубликовано онлайн 24 января 2012 г.

Подготовил ***Алексей Терещенко***