

Антибиотикотерапия внебольничных инфекций дыхательных путей: рациональный выбор препарата в условиях постоянного роста устойчивости микроорганизмов

В настоящее время антибактериальные препараты (АБП) являются самой большой группой лекарственных средств. Только в Украине представлено более 120 антибиотиков без учета генериков, а их количество на мировом фармацевтическом рынке еще больше. С одной стороны, такой арсенал АБП открывает перед врачами очень широкие возможности, но с другой – существенно повышает риск врачебной ошибки. Сегодня, по мнению экспертов, приблизительно в половине случаев АБП назначают необоснованно, что приводит к росту устойчивости микроорганизмов.

Рост антибиотикорезистентности – глобальная мировая проблема, которая уже сегодня создает серьезные трудности в лечении инфекционных заболеваний. Поэтому рациональное использование АБП считается одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. Огромное внимание данной проблеме уделяется на медицинских форумах. Не стал исключением и IV Национальный конгресс «Человек и лекарство – Украина» (2011 г., г. Киев), в рамках которого проходил симпозиум, посвященный вопросам антибиотикорезистентности и рационального использования АБП. В этой статье мы предлагаем читателям ознакомиться с докладами, которые были посвящены антибиотикотерапии внебольничных инфекций дыхательных путей.

Доцент кафедры клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии (СГМА), старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, доктор медицинских наук Людмила Павловна Жаркова рассказала о современном состоянии проблемы антибиотикорезистентности респираторных возбудителей.



– Наиболее частыми бактериальными возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей и среднего уха являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, однако роль каждого из них в этиологической

структуре отдельно взятых заболеваний может значительно варьировать. Кроме того, следует помнить о том, что каждый из этих микроорганизмов обладает природной и приобретенной устойчивостью к одному или нескольким классам антибиотиков. Таким образом, выбор АБП должен быть в первую очередь основан на данных относительно этиологической структуры конкретного заболевания и чувствительности потенциальных возбудителей к антибиотикам, в том числе на уровне их приобретенной устойчивости на современном этапе.

Атипичные микроорганизмы (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), являясь внутриклеточными патогенами, обладают природной чувствительностью лишь к некоторым классам АБП (макролидам, тетрациклинам, фторхинолонам), что обязательно следует учитывать при выборе антибиотика в случае вызванных этими микроорганизмами инфекций. Что касается приобретенной устойчивости атипичных микроорганизмов к АБП, к которым они обладают природной чувствительностью, то до настоящего времени она не достигла клинически значимого уровня и, следовательно, может не учитываться в рутинной практике. Совершенно иная ситуация сложилась с приобретенной антибиотикорезистентностью типичных возбудителей, о чем обязательно должен знать каждый врач и учитывать в своей повседневной работе.

Пневмококк считается наиболее частым возбудителем инфекций дыхательных путей и среднего уха, в том числе острого бактериального риносинусита (ОБРС), острого среднего отита (ОСО) и внебольничной пневмонии (ВП).

Основной механизм антибиотикорезистентности этого микроорганизма заключается в модификации мишени действия антибиотика – пенициллинсвязывающих белков. Таким образом *S. pneumoniae* приобрел резистентность к природным и полусинтетическим пенициллинам и другим β-лактамам, в частности цефалоспорином. Кроме того, у пневмококков есть и другие механизмы устойчивости (модификация других мишеней действия антибиотиков, эфлюкс и др.), что обеспечивает

их резистентность к другим классам АБП (макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу, фторхинолонам и др.). Серьезной клинической проблемой является перекрестная устойчивость пневмококка к пенициллину и некоторым другим антибактериальным препаратам, прежде всего макролидам и доксициклину. Кроме того, сегодня все чаще встречаются полирезистентные штаммы пневмококка, устойчивые к трем и более классам препаратов.

Первым большим эпидемиологическим исследованием, позволившим оценить уровень антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и еще двух наиболее распространенных респираторных патогенов – *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – в мировом масштабе, стал Alexander Project. Это международное многоцентровое исследование проводилось с 1992 по 2001 г. в 26 странах мира. Его результаты свидетельствуют о глобальном характере проблемы антибиотикорезистентности пневмококка. Так, по данным Alexander Project, среди всех штаммов пневмококка, выделенных в период с 1998 по 2000 г., доля пенициллинустойчивых составила в среднем 36,2%. Очень высокие показатели резистентности пневмококка к пенициллину были зарегистрированы в США (40,5%), Мексике (53,2%), Франции (62,5%), Гонконге (79,8%) и еще ряде стран. В этом же исследовании был показан еще более высокий уровень резистентности пневмококка к макролидам, который варьировал в разных странах от 3,9 до 82,1% и приблизительно в 2/3 стран превышал 20%.

Динамика антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекций дыхательных путей на территории РФ изучается уже более 10 лет в исследовании ПЕГАС. По данным ПЕГАС II (2004–2005 гг.), пневмококк обладал высокой устойчивостью к ко-тримоксазолу и тетрациклину (41 и 30% резистентных штаммов соответственно), относительно невысокой – к пенициллину и азитромицину (8 и 6% соответственно), очень низкой – к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, левофлоксацину (0–0,3%). Согласно результатам ПЕГАС III, опубликованным в 2010 г., в последние годы сохранился высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу и тетрациклину (41,3 и 27,3%), возросла резистентность пневмококка к пенициллину (до 14,5%), азитромицину и кларитромицину (до 10,8%), причем преимущественно за счет высокоустойчивых штаммов. Резистентность указанного возбудителя к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином, респираторным фторхинолонам продолжает оставаться на очень низком уровне, что делает целесообразным выбор этих АБП для лечения пневмококковых инфекций.

Еще одним масштабным международным эпидемиологическим исследованием по изучению уровня устойчивости респираторных патогенов к антибиотикам является проект SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), который был начат в 2002 г. и реализуется при поддержке компании GlaxoSmithKline. Объектом этого исследования являются

штаммы *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pyogenes*, выделенные у пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей. По данным, опубликованным в 2009 г., очень высокий уровень резистентности пневмококка к пенициллину отмечен в Кении (41%), Пакистане (34,1%), Сенегале (34%). Кроме того, согласно результатам исследования SOAR в странах Африки и Ближнего Востока наблюдается высокий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к азитромицину (22,3%), кларитромицину (22,9%). В то же время практически все штаммы пневмококка чувствительны к цефтриаксону и амоксициллину/клавуланату (доля резистентных штаммов 0,5 и 0,1% соответственно).

Упомянутые эпидемиологические исследования (Alexander Project, ПЕГАС III, SOAR) демонстрируют достаточно высокий уровень устойчивости пневмококка к макролидам с тенденцией к дальнейшему росту. Причиной этого, по мнению экспертов, является существенно возросшее в последние годы потребление макролидных антибиотиков с длительным периодом полувыведения, которые можно применять короткими курсами (1–3–5 дней). Согласно данным T.B. Hyde et al. (2001) количество назначений макролидов детям до 5 лет с 1995 по 1999 г. увеличилось более чем в 1,5 раза (со 110 до почти 200 назначений на 1 тыс. населения в год), и это сопровождалось двукратным ростом резистентности *S. pneumoniae* к данному классу препаратов (с 14 до 27,5%). В Гонконге и Японии, где количество назначений макролидов является очень высоким, резистентность пневмококка к этому классу АБП достигает 80%.

Важно, чтобы врачи знали об этих тенденциях, поскольку адекватное использование АБП может не только остановить рост антибиотикорезистентности, но и даже способствовать постепенному восстановлению чувствительности микроорганизмов. Например, в США с помощью ужесточения контроля назначения АБП в 1997–1999 гг. удалось снизить уровень резистентных пневмококков к пенициллину с 51 до 41%.

Гемофильная палочка является вторым по частоте возбудителем инфекций дыхательных путей и среднего уха – ОБРС, ОСО, ВП и инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких.

По данным ряда авторов, роль этого микроорганизма в этиологической структуре инфекций дыхательных путей и среднего уха в последнее время существенно возросла. Так, благодаря широкому внедрению антипневмококковой вакцины и ее включению в календарь вакцинации многих стран мира существенно уменьшилась доля гемофильной палочки в этиологической структуре ОСО – одного из наиболее частых инфекционных заболеваний у детей дошкольного возраста. По данным J.R. Casey et al. (2004), более половины случаев ОСО вызваны гемофильной палочкой, тогда как около 20 лет назад основным этиологическим фактором этого заболевания был пневмококк. Существенно изменилась и этиологическая структура

ОБРС. Согласно результатам российского многоцентрового исследования SSSR в период с 2000 до 2003 года основным возбудителем ОБРС был пневмококк (47% случаев заболевания), реже его возбудителями являлись гемофильная палочка (23,8%), сочетание пневмококка и гемофильной палочки (6,9%), β-гемолитический стрептококк (12,9%), не-β-гемолитический стрептококк (4,8%), пиогенный стрептококк (4,8%) и другие микроорганизмы (Л.С. Страчунский и соавт., 2005). Спустя 5 лет А.В. Колов и соавт. (2009) при обследовании военнослужащих с ОБРС получили совершенно иные данные – наиболее частым возбудителем была гемофильная палочка (47%), тогда как на долю пневмококка приходилось 26,5% случаев; оба микроорганизма выделили у 7,4% больных.

Около 40% штаммов *H. influenzae* продуцируют β-лактамазы, что обеспечивает резистентность к незащищенным пенициллинам. Согласно данным исследования ПЕГАС II гемофильная палочка, как и пневмококк, обладает высокой устойчивостью к ко-тримоксазолу (30%). Отсутствует или является очень низкой резистентность данного возбудителя к респираторным фторхинолонам, амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином. К азитромицину устойчивы 2% штаммов *H. influenzae*, к кларитромицину – 11%.

В другом российском исследовании (С.А. Рачина, С.Н. Козлов, 2004–2005 гг.), в котором изучали чувствительность штаммов гемофильной палочки, выделенных у молодых лиц с ВП, пребывающих в военном госпитале (n=919), были получены похожие результаты относительно активности макролидов. Так, доля штаммов *H. influenzae*, устойчивых к кларитромицину, достигла 10%, к азитромицину – 2,5%. Штаммы гемофильной палочки, устойчивые к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III поколения и респираторным фторхинолонам, не выявлены.

Согласно данным исследования SOAR (2007–2009 гг.) уровень резистентности гемофильной палочки к макролидам еще выше: к азитромицину – 14,3%, к кларитромицину – 15,3%. В то же время чувствительность *H. influenzae* к амоксициллину/клавуланату и цефтриаксону составляет 99,7 и 100% соответственно.

Моракселла – третий по частоте возбудитель ОБРС и ОСО, особенно часто встречающийся у детей. Следует отметить, что уже к 2-летнему возрасту у 78% детей носоглотка колонизирована этим возбудителем. И хотя у большинства из них моракселла не вызывает инфекционного заболевания, ее наличие может снижать эффективность антибактериальной терапии тонзиллофарингитов, вызванных другими бактериальными патогенами, за счет синтеза моракселлой β-лактамаз (их продуцируют 90% штаммов этого микроорганизма).

Пиогенный стрептококк (β-гемолитический стрептококк группы А, БГСА) – самый распространенный бактериальный возбудитель острого тонзиллофарингита (ОТФ). В детском возрасте БГСА вызывает около 28–40% случаев заболевания, в то время как во взрослом возрасте основными возбудителями ОТФ являются вирусы (на долю БГСА приходится 5–10% случаев). Таким образом, у детей при ОТФ рутинное назначение АБП целесообразно, а у взрослых нет.

Основной задачей антибиотикотерапии ОТФ у детей является эрадикация возбудителя и предупреждение рецидивов заболевания и тяжелых хронических осложнений. Препаратом первого выбора при этом заболевании согласно рекомендациям ВОЗ остается пенициллин. Однако следует еще раз отметить, что в последнее время значительно

увеличилось количество случаев клинической неэффективности антибактериальной терапии указанного заболевания пенициллинами, что связано с контаминацией носоглотки *M. catarrhalis*, продуцирующей β -лактамазу. Многие авторы отмечают, что более эффективными при ОТФ являются цефалоспорины и защищенные аминопенициллины. В исследовании J.R. Casey и M.E. Pichicho (2007) было показано, что частота как ранних, так и поздних рецидивов стрептококкового ОТФ у детей в несколько раз выше при использовании пенициллина, амоксициллина и цефалексина по сравнению с амоксициллином/клавуланатом или цефтриаксомом.

В РФ согласно результатам исследования ПеГАС II высокую активность в отношении БГСА сохраняют пенициллины, цефалоспорины, респираторные фторхинолоны; уровень устойчивости к макролидам варьирует: к азитромицину – 10%, эритромицину – 9%, кларитромицину – 5%, спирамицину и мидекамицину – 0,3%. Очень высок уровень резистентности к тетрациклинам – 47%.

Грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*) не являются типичными возбудителями инфекций верхних дыхательных путей, однако играют определенную роль как копатогены при ОТФ и ОБРС. Нередко эти микроорганизмы являются возбудителями нозокомиальных инфекций дыхательных путей, наружного отита («ухо пловца»), ретрофарингеального абсцесса, медиастинита.

Кишечная палочка и клебсиелла обладают высокой устойчивостью к пенициллину, тетрациклину и ко-тримоксазолу, а также природной устойчивостью к макролидам. Отсутствует резистентность этих патогенов к респираторным фторхинолонам и ингибиторзащищенным пенициллинам.

Проанализировав представленные данные, можно убедиться в том, что лишь немногие антибиотики активны в отношении всех основных возбудителей респираторных инфекций. Одним из АБП, оптимально перекрывающим спектр потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей и среднего уха, является амоксициллин/клавуланат (АугментинTM). Он обладает достаточно выраженной антибактериальной активностью в отношении многих грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и анаэробов (за исключением синегнойной палочки).

АугментинTM показан для лечения как легких, так и среднетяжелых и тяжелых инфекций дыхательных путей. Эффективность и безопасность оригинального амоксициллина/клавуланата подтверждены многочисленными исследованиями, а также 30-летним опытом применения в реальной клинической практике.

Заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, кандидат медицинских наук Елена Ивановна Коняева провела сравнительный анализ АБП, широко применяемых для лечения инфекций нижних дыхательных путей, с точки зрения клинической фармакологии.

При планировании антибактериальной терапии врач должен помнить о необходимости решения не только тактических, но и стратегических задач. Основной тактической задачей является выбор антибактериального препарата с максимальной терапевтической эффективностью в конкретной клинической ситуации и минимальным токсическим потенциалом. К сожалению, при выборе АБП врачи очень часто забывают о необходимости решения стратегической задачи – уменьшения селекции и распространения резистентных штаммов микроорганизмов в человеческой популяции.

По степени восприимчивости к тому или иному антибиотику микроорганизмы разделяют на чувствительные, умеренно чувствительные и устойчивые (резистентные). Чувствительные микроорганизмы прекращают свой рост при терапевтических концентрациях препарата в жидкостях и тканях

организма. Для угнетения роста умеренно чувствительных штаммов требуется применение максимальных доз АБП. В отношении устойчивых (резистентных) микроорганизмов бактериостатический эффект может быть достигнут только *in vitro*, так как требует применения очень высоких концентраций препарата, которые токсичны для организма человека.

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может быть природной (например, устойчивость вирусов к антибиотикам) и приобретенной (мутация у отдельных штаммов с селекцией устойчивых клонов или плазмидный обмен генетической информацией между бактерияльными клетками).



Выделяют следующие механизмы резистентности микроорганизмов: модификация мишени действия АБП, ферментативная инактивация, активное выведение (эффлюкс), снижение проницаемости внешних структур микробной клетки (модификация пориновых каналов), защита мишени (синтез белков, препятствующих взаимодействию препаратов с мишенями действия).

В зависимости от того, известен ли точный возбудитель заболевания, проводят этиотропную или эмпирическую антимикробную терапию. Если возбудитель установлен, то целенаправленно назначают АБП, который обладает природной активностью в отношении этого микроорганизма и характеризуется минимальным уровнем приобретенной устойчивости; в идеале препарат выбирают на основании результатов антибиотикограммы. Однако в клинической практике установление микробиологического диагноза часто затруднено и к тому же при многих заболеваниях не обязательно. Но, что особенно важно, для проведения бактериологической диагностики необходимо время, тогда как при многих острых бактериальных инфекциях задержка начала антибиотикотерапии недопустима. Поэтому значительно чаще в клинической практике АБП назначают эмпирически, то есть до идентификации возбудителя, но обязательно с учетом наиболее вероятных возбудителей конкретного инфекционного заболевания, данных о природной чувствительности и уровнях приобретенной резистентности этих микроорганизмов к противомикробным средствам.

Рассмотрим алгоритм выбора АБП для проведения эмпирической антибиотикотерапии ВП. Первое, что необходимо учесть, – это спектр потенциальных возбудителей. Наиболее частыми возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, следовательно, препарат должен обладать высокой активностью в отношении этих патогенов. Также важными требованиями к антибиотику при лечении ВП являются: создание терапевтической концентрации в очаге инфекции, минимальный потенциал индукции резистентности микроорганизмов, благоприятный профиль безопасности, оптимальное соотношение стоимость/эффективность и удобство применения, что обеспечивает лучший комплайенс и, соответственно, более высокую эффективность терапии. Перечисленным критериям соответствуют несколько групп препаратов – защищенные аминопенициллины, современные макролиды, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины II-III поколения. Каким из них отдать предпочтение? Чтобы ответить на этот вопрос, остановимся на основных преимуществах и недостатках наиболее широко применяемых в лечении ВП классов АБП.

Макролиды имеют достаточно широкий для лечения ВП спектр активности, эффективны в отношении атипичных патогенов, удобны в применении (1-2 раза в сутки перорально), хорошо переносятся. Однако следует отметить, что уровень устойчивости пневмококка *in vitro* к антибиотикам этого

класса, по данным литературы, уже достигает 20-30% и имеет тенденцию к увеличению. Около 50% штаммов пневмококка, устойчивых к пенициллину, обладают перекрестной устойчивостью к макролидам. Кроме того, эти антибиотики характеризуются достаточно низкой активностью в отношении гемофильной палочки. Установлено, что прием макролидов способствует формированию и селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Фторхинолоны первого поколения обладают низкой активностью в отношении пневмококков, что существенно повышает риск клинической неудачи при лечении ВП.

Респираторные фторхинолоны оказывают бактерицидное действие, обладают очень высокой антипневмококковой активностью, а также активны в отношении других типичных и атипичных возбудителей инфекций дыхательных путей. Однако следует отметить, что эти АБП характеризуются избыточно широким спектром противомикробной активности, выходящим за рамки актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей, в связи с чем их применение в рутинной клинической практике должно быть ограничено пациентами из групп риска. Кроме того, широкое использование фторхинолонов не рекомендовано из-за наличия серьезных побочных эффектов.

Цефалоспорины I поколения можно применять для этиотропного лечения ВП, вызванной грамположительными кокками, однако следует помнить о том, что они малоактивны в отношении грамотрицательной микрофлоры, неактивны в отношении гемофильной палочки и уступают пенициллинам по действию на пневмококк. Цефалоспорины I поколения разрушаются β -лактамазами. С учетом перечисленных недостатков они не являются препаратами выбора для эмпирической антибиотикотерапии ВП.

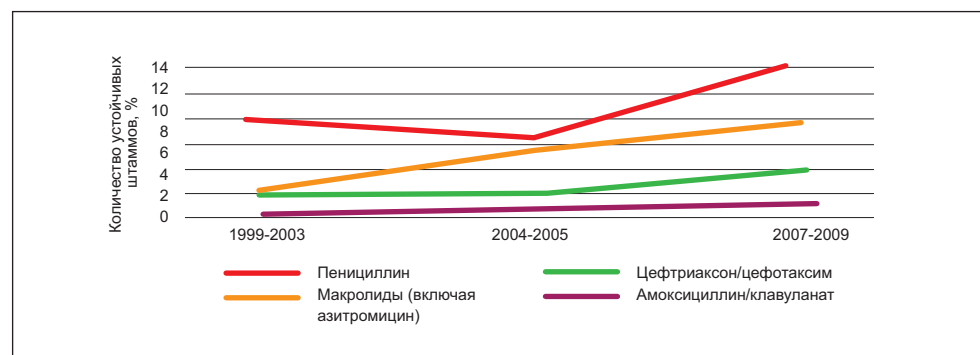


Рис. Рост устойчивости *S. pneumoniae* в России (23 города, 2449 штаммов)

Данные представлены проф. Р. Козловым в апреле 2010 г. на XX Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ECCMID) в Вене, Австрия

Цефалоспорины III поколения обладают более высокой активностью в отношении грамотрицательной микрофлоры, чем цефалоспорины I-II поколений, но менее активны в отношении грамположительных возбудителей. Рекомендуется применять эти АБП в схеме комбинированной антибиотикотерапии при тяжелых инфекциях нижних дыхательных путей (тяжелая ВП и нозокомиальная пневмония). Следует напомнить, что все цефалоспорины разрушаются β -лактамазами, а из-за бесконтрольного их применения неуклонно растет резистентность возбудителей к этому классу препаратов.

Пероральные цефалоспорины III поколения обладают низкой активностью против пневмококка, но при этом их стоимость выше, чем цефалоспоринов II поколения и аминопенициллинов. В Японии широкое применение пероральных цефалоспоринов в качестве препаратов первой линии для лечения респираторных инфекций привело к резкому росту резистентности к ним гемофильной палочки.

Доксициклин обладает природной активностью против *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и атипичных возбудителей. Однако устойчивость основного респираторного патогена – пневмококка – к тетрациклинам постоянно растет и на сегодняшний день уже составляет 18-20%.

Важно помнить о том, что одним из наиболее клинически значимых механизмов развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам в настоящее время является

синтез β -лактамаз (на него приходится около 80% случаев резистентности). В течение последних 20 лет наблюдается неуклонный рост уровня резистентности многих возбудителей инфекций дыхательных путей к пенициллину и другим незащищенным β -лактамам. В настоящее время до 90% штаммов *S. aureus* и *M. catarrhalis* продуцируют β -лактамазы, у *H. influenzae* этот показатель широко варьирует в разных странах, но также является очень высоким.

С целью преодоления этого механизма антибиотикорезистентности были синтезированы соединения, инактивирующие бактериальные β -лактамазы (клавулановая кислота – клавуланат, а также сульбактам, тазобактам), и созданы комбинированные препараты, содержащие β -лактамы (например, полусинтетический пенициллин) и один из ингибиторов β -лактамаз. Наиболее широко в клинической практике применяется комбинация амоксициллина с клавуланатом (препарат АугментинTM), продемонстрировавшая высокую клиническую и микробиологическую эффективность при многих инфекционных заболеваниях, а также высокий профиль безопасности. По данным масштабных эпидемиологических исследований, к амоксициллину/клавуланату чувствительны 94-100% штаммов *S. pneumoniae*, 99,6-99,9% штаммов *H. influenzae* и 100% штаммов *M. catarrhalis* (M.R. Jacobs, 2003). Стабильно высокий уровень чувствительности к пневмококку в отличие от других антибиотиков демонстрируют результаты исследования ПеГАС (рис.).

Как уже было отмечено, для обеспечения эрадикации возбудителя недостаточно только высокой активности антибиотика *in vitro*. Препарат должен создавать в очаге воспаления достаточную концентрацию для подавления возбудителя и поддерживать ее

в течение необходимого времени. Показателем эффективности пенициллинов, цефалоспоринов и макролидов является время поддержания минимальной подавляющей концентрации (МПК) в крови. Если концентрация препарата в крови превышает МПК₉₀ в течение более чем 40% временного интервала между приемом доз, то антибиотик будет эффективен у 80% пациентов. Амоксициллин/клавуланат (АугментинTM) – единственный пероральный β -лактамы, концентрация в сыворотке крови которого превышает МПК₉₀ для трех основных респираторных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) в течение более чем 40% временного интервала между приемами доз.

Важным преимуществом Аугментина является наличие как пероральных, так и инъекционных форм препарата. Это дает возможность проводить ступенчатую антибиотикотерапию – инъекционное введение препарата в течение первых трех суток с последующим переходом на прием его пероральной формы. Ступенчатая терапия позволяет уменьшить стоимость лечения, длительность госпитализации и риск развития осложнений, связанных с инъекционным введением.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Статья публикуется при поддержке ГласкоСмитКляйн.

AGMT/10/UA/29.06.2011/5050

