

На правах рукописи

Паравина Елена Викторовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – пульмонология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Жестков Александр Викторович

Официальные оппоненты:

Игнатова Галина Львовна - доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Челябинск), Институт дополнительного профессионального образования, кафедра терапии, заведующий;

Песков Андрей Борисович - доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, кафедра последиplomного образования и семейной медицины.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (Благовещенск)

Защита состоится «___» ___ 2017 г. в ___ час. на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии и здравоохранения во всем мире. Актуальность обусловлена распространенностью, ранней инвалидизацией и ростом смертности, влиянием на многие аспекты жизни человека.

В России официальная регистрация больных ХОБЛ в амбулаторной сети не превышала 1 млн. человек, но по отдельным эпидемиологическим данным, их число может приближаться к 11 млн. [Чучалин А.Г., 2008]. По заключению ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ, за период с 2005 до 2012 г., заболеваемость ХОБЛ в Российской Федерации увеличилась на 27% и составила 668,4 на 100 тыс. населения [Стародубов В. И., Леонов С. А., Вайсман Д. Ш., 2013].

По данным проведенного в 2015 году систематического анализа найдены 123 публикации, которые посвящены распространенности ХОБЛ среди населения в возрасте 30 лет и старше, за период с 1990 до 2010 г. распространенность ХОБЛ в мире увеличилась с 10,7% до 11,7% (или с 227,3 млн. до 297 млн. больных ХОБЛ) [Adeloye D., Chua S., Lee C., et al., 2015].

ХОБЛ представляет собой медико-социальную и общечеловеческую проблему, характеризуясь следующими особенностями: с одной стороны, неуклонно прогрессирует обструкция дыхательных путей, которая, несмотря на современные методы лечения, обратима лишь частично, вследствие этого нарастает выраженность респираторных симптомов, снижается толерантность к физической нагрузке, что ведет к ограничению трудоспособности, снижению качества жизни и уменьшению ее продолжительности. С другой стороны, болезнь влияет и на другие аспекты жизни больного человека – эмоциональный, психологический, социальный статус.

В результате проведенного Всемирным банком и ВОЗ исследования «Глобальный ущерб от болезни» введена комплексная единица измерения ущерба DALY. Сравнение различных заболеваний по DALYs показывает, что ХОБЛ в 1990 году занимала 12-е место, составляя 2,1% от общего количества «потерь лет жизни». К 2020 году для ХОБЛ прогнозируют место в первой пятерке потерь DALYs в мире после ИБС, цереброваскулярных заболеваний и несчастных случаев, что может привести к более чем 6 млн. смертей [European Lung White Book, 2003; GOLD, 2017]. А к 2030 можно ожидать увеличения смертности от ХОБЛ вдвое [Зарембо И.А., 2006; Чучалин А.Г., 2009; World Health Organization, 2010].

Неблагополучной тенденцией является поздняя диагностика ХОБЛ. Специалисты Европейского Респираторного общества подчеркивают, что только в 25% случаях заболевание диагностируется своевременно. Несвоевременность диагностики и неадекватность лечения приводят к потере трудоспособности и ранней инвалидизации, что ведет к печальной статистике - через 10 лет инвалидом оказывается каждый четвертый больной ХОБЛ [Чучалин А.Г. и др., 2005].

Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые являются характерной чертой

течения ХОБЛ и часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных. Частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ.

Согласно современным представлениям, ведущая природа обострений ХОБЛ – бактериальные и вирусные инфекции [Чучалин А.Г., 2009, 2014; GOLD, 2014]. Это является основанием для назначения антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ. Использование антибиотиков позволяет снизить бактериальную нагрузку в дыхательных путях, предотвратить прогрессирование заболевания, снизить летальность больных и длительность госпитализации [Чучалин А.Г., 2008, 2009; Авдеев С.Н., 2013].

Антимикробная терапия, таким образом, не только ускоряет разрешение обострения, но и способна позитивно влиять на прогноз больных с тяжелым обострением ХОБЛ [Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н. и др., 2016].

Не существует «идеального» антиинфекционного препарата, который действовал бы на весь спектр потенциальных возбудителей при обострении ХОБЛ, и в большинстве случаев терапия назначается эмпирически. Но такая терапия не может осуществляться бессистемно и хаотически, что ведет к формированию резистентности микрофлоры к антимикробным химиопрепаратам и повышению риска проявления побочных эффектов, а должна основываться на конкретных данных о структуре патогенных микроорганизмов и их чувствительности к антимикробным химиопрепаратам. Таким образом, выбор антибиотика важен для успешной терапии обострения ХОБЛ.

Проведение данного исследования основано на необходимости расширить представления о структуре типичных бактериальных возбудителей при обострении ХОБЛ, оценить уровень их резистентности и тактику антиинфекционной терапии у пациентов в условиях стационара. Это позволит разработать рекомендации, направленные на улучшение результатов фармакотерапии обострения ХОБЛ вследствие рационального применения антимикробных препаратов, обеспечивающего снижение экономических затрат, уменьшающего риск селекции и распространения резистентных штаммов микроорганизмов, улучшающего клинические проявления и качество жизни пациентов [Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества, 2016]. Данные аспекты определили цель и задачи исследования.

Цель исследования - Повысить эффективность лечения обострения хронической обструктивной болезни лёгких в стационарных условиях путём оптимизации использования антимикробных препаратов на основе клинических, функциональных, микробиологических методов исследования и клинико-экономического анализа.

Задачи исследования

1. Выявить с помощью клинических, функциональных, лабораторных методов особенности течения обострений хронической обструктивной болезни легких, приводящих к госпитализации.

2. Провести анализ структуры возбудителей обострения хронической обструктивной болезни легких и чувствительности к антимикробным химиопрепаратам.

3. Рассчитать экономические затраты на ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Самарской области.

4. Разработать и обосновать мероприятия, улучшающие результаты антимикробной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях стационара.

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях структуры возбудителей и их чувствительности к антибиотикам у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни лёгких, госпитализированных в стационары Самарской области. Лидирующие позиции занимают грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae* (17,8%), *Moraxella catarrhalis* (11,0%), а также «неферментирующие бактерии» (*Pseudomonas aeruginosa* – 9,3%, *Acinetobacter* spp. – 7,6%). Среди грамположительных микроорганизмов преобладали штаммы *Streptococcus pneumoniae* (26,3%).

Проанализирована практика антибактериальной терапии пациентов с обострением хронической обструктивной болезни лёгких в условиях стационара на региональном уровне.

Предложены мероприятия для улучшения результатов антимикробной терапии обострений хронической обструктивной болезни.

Оценено влияние оптимизации антибактериальной терапии обострения хронической обструктивной болезни на показатели функции внешнего дыхания и сатурации кислорода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные об особенностях состава возбудителей и их чувствительности к антибиотикам при обострениях хронической обструктивной болезни лёгких позволят усовершенствовать структуру закупок антибиотиков в Самарской области.

Предложенные рекомендации позволяют оптимизировать тактику антимикробной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких.

Пересмотр подходов к антимикробной терапии позволяет добиться у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни лёгких более высокого уровня ремиссии, а также способствует снижению финансовых затрат на оказание стационарной помощи пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и, следовательно, уменьшению расходов на ХОБЛ в целом.

Полученные данные могут быть использованы в работе пульмонологических, терапевтических, отделений реанимации и интенсивной терапии, а также в практической работе организаторов здравоохранения и клинических фармакологов многопрофильных стационаров.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы по хронической обструктивной болезни легких, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали истории болезни пациентов многопрофильного стационара с обострением ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени. Исследование особенностей обострения ХОБЛ у пациентов, находящихся на стационарном лечении, проводилось по клиническим данным и результатам дополнительных методов исследования в два этапа: в группе «сравнения» и группе «исследования». Для сбора данных использовались специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК).

ИРК включала: номер истории болезни, инициалы пациента, демографические данные (пол, возраст), диагноз (основной, осложнения, сопутствующий, степень дыхательной недостаточности), медицинский анамнез, физикальные данные, а также результаты рентгенологического, функциональных методов исследования (ЭКГ, пульсоксиметрия, спирография), общий анализ крови, результаты микроскопии окрашенного по Граму мазка мокроты, посева мокроты для выделения возбудителя и оценки его чувствительности к антибиотикам, данные бронхоскопии и диагностического бронхоальвеолярного лаважа с последующим выделением патогена и оценки его чувствительности к антимикробным препаратам.

В процессе исследования использованы следующие методы.

Проведен фармакоэпидемиологический анализ применения АМП при обострении ХОБЛ в многопрофильном стационаре. Применена методика оценки общих затрат на заболевание в Российской Федерации с учетом экономического и социального бремени для государства «Анализ стоимости болезни».

Проведен ABC/VEN-анализ потребления ЛС с использованием автоматизированной программы «ФармКомпайл», разработанной НИИ КЭЭФ РНИМУ им. Н.И.Пирогова (2010).

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3).

Положения, выносимые на защиту:

1. Анализ микробного спектра мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа при обострении хронической обструктивной болезни легких является основой для включения или исключения антибиотиков в лекарственный формуляр лечебно-профилактических учреждений.

2. Для оценки эффективности антибактериальной терапии у пациентов с обострением тяжёлой и крайне тяжёлой хронической обструктивной болезни

легких целесообразно использовать данные пульсоксиметрического контроля и спирографии.

3. Затраты, связанные с госпитализацией по поводу лечения обострений хронической обструктивной болезни легких, занимают лидирующее положение в структуре прямых затрат на хроническую обструктивную болезнь легких в Самарской области, достигая 80% и более, и имеют тенденцию к росту.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Материалы диссертации получены лично автором, участвовавшим во всех этапах исследования и обработки результатов. Результаты статистических расчетов полностью соответствуют данным, приведённым в таблицах, иллюстрирующих диссертационное исследование. Данные, приведённые в диссертационной работе, полностью отражены в опубликованных научных статьях и тезисах.

Обоснованный объём первичного материала в диссертации, выполненной с использованием современных методов исследований; наличие полной первичной документации, достаточная статистическая обработка результатов подтверждают их достоверность. Полнота и глубина собранного материала в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVII Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010); XIX, XXI Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2009; Уфа, 2011), XIV международном конгрессе по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID (Москва, 2012), научном заседании кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (2016).

Апробация диссертации проведена на совместном научном заседании кафедр: фармакологии; общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии; инфекционных болезней с эпидемиологией; фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии; профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 15 марта 2017 года.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились при непосредственном участии автора совместно с научным руководителем, дизайн исследования разработан лично диссертантом.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях и конгрессах осуществлялись соискателем лично.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные теоретические и практические положения, сформулированные в диссертации, внедрены в рабочие программы учебного процесса на кафедрах

общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Программа оптимизации антимикробной терапии и критерии эффективности антимикробной терапии при лечении обострений ХОБЛ внедрены в работу клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4».

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Тема диссертации включена в план научных работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации 01200405622.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 14.01.25 – пульмонология.

Публикации

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. 4 работы опубликованы в материалах российских и международных конференций и симпозиумов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах, иллюстрирована 29 таблицами и 36 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, собственных наблюдений, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 237 источников, из них 134 представлены отечественными и 103 иностранными авторами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика изучаемых групп пациентов

Исследование выполнено в соответствии с поставленными в работе целью и задачами, для их решения проведено два этапа: изучены особенности течения обострений ХОБЛ у пациентов, находящихся на стационарном лечении, по клиническим данным и результатам дополнительных методов исследования; проведен анализ структуры возбудителей обострения хронической обструктивной болезни легких и чувствительности патогенных микроорганизмов к антимикробным химиопрепаратам, а также фармакоэпидемиологический анализ применения АМП при обострении ХОБЛ в стационаре.

Исследование проводилось в течение 2009-2015 гг. На первом и втором этапах исследования объектом для изучения послужили истории болезни пациентов многопрофильного стационара с обострением ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени. Настоящее исследование выполнено на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ «Самарская городская

больница №4», на базе кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, отделения пульмонологии и аллергологии клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

При проведении второго этапа исследования в «группу сравнения» вошли пациенты с обострением ХОБЛ, проходившие лечение в ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» и клиниках ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В течение данного периода больным назначались антибиотики, исходя из сложившейся практики назначения; выбор лекарственного средства осуществлялся в зависимости от наличия препаратов в аптеке стационара и наработанных стереотипов.

В «группу исследования» включены пациенты, которые проходили лечение в ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» в 2011 г. и клиниках ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2013 г., больным в этой группе назначались АМП после реализации программы по оптимизации антибиотикотерапии. Назначение препаратов на всех этапах заинтересованными специалистами (лечащий врач, заведующий отделением) проводилось согласно рекомендациям, разработанным по результатам исследования.

С целью изучения клинических особенностей обострения ХОБЛ обследовано 182 пациента. Из них было преобладающее число мужчин 142 (78%) и 40 (22%) женщин. В соответствии с критериями отбора пациентов в исследование были включены 136 (74,73%) пациентов с обострением ХОБЛ тяжелого течения и 46 (25,27%) больных с обострением ХОБЛ крайне тяжелого течения. Средний возраст составил $58,3 \pm 13,3$ лет, мужчин было 142 человек (78%), женщин – 40 человек (22%). Группы «сравнения» и «исследования» были репрезентативны по всем исследуемым параметрам (возраст, пол, частота и структура сопутствующих заболеваний) ($p > 0,05$).

С целью изучения рациональности выбора АМП для лечения обострения ХОБЛ в стационаре, разработки рекомендаций по стартовой или эмпирической терапии инфекционных осложнений изучена микробиологическая картина обострения ХОБЛ у пациентов в периоды «сравнения» и «исследования».

Полученные данные стали основой для включения или исключения антибиотиков в лекарственный формуляр медицинского учреждения, отделений. Профиль резистентности значимых патогенных микроорганизмов к АМП повлиял на обоснование выбора препаратов для стартовой или эмпирической терапии.

Для анализа практики применения АМП у больных изучались показания к назначению, форма и режим использования, среднее число АМП, назначаемых одному пациенту, продолжительность и количество курсов антибактериальной терапии, среднее количество одновременно применяемых антибиотиков, назначение антибиотиков с учетом или без учета сопутствующей патологии, с учетом или без учета микробиологической характеристики обострений ХОБЛ. В каждой из исследуемых групп проводилась оценка клинической эффективности

стартовой схемы назначенной антибактериальной терапии. Использовался критерий отсутствия недостаточной клинической эффективности при проведении терапии - смена АМП, кроме возникновения НПР на ЛС.

Также рассматривались рациональность выбора антибиотиков и режима их применения, наличие антибиотиков, равно эффективных, но профиль безопасности которых лучше; обоснованность использования АМП с точки зрения сопутствующей патологии, влияющей на выбор антибиотика, современных стандартов терапии, существующих рекомендаций.

Выявленные проблемы нерациональной практики применения антимикробных химиопрепаратов стали основой для разработки стратегических мероприятий, направленных на повышение качества антибиотикотерапии.

При реализации мероприятий по оптимизации антимикробной терапии был проведен анализ динамики данных сатурации кислорода, а также скоростных и объёмных показателей спирограммы групп «сравнения» и «исследования».

Согласно задачам исследования проведен клинико-экономический анализ применения лекарственных средств для лечения пациентов в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара за период с 2010 г. по 2012 г., данные сопоставлялись с профильной структурой нозологий отделения.

В ходе исследования проведен фармакоэкономический анализ стоимости ХОБЛ в Самарской области - расчет прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи по заболеванию «хроническая обструктивная болезнь легких» за год в динамике за 2013-2015 г.г., который основывался на совокупности расходов: на госпитализацию всех пациентов с обострением ХОБЛ; на амбулаторно-поликлиническую помощь пациентам с ХОБЛ; на оказание неотложной скорой медицинской помощи пациентам с ХОБЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких является медицинской и социальной проблемой, обусловленной многими факторами, ведущие из которых – табакокурение, изменение возрастной структуры – «постарение населения». Вклад ХОБЛ в структуру заболеваемости, инвалидизации и смертности является значительным.

Проведенные многочисленные исследования по эпидемиологии, в области диагностики и терапии ХОБЛ демонстрируют, в зависимости от природно-климатических и социально-экономических различий, региональные особенности распространенности, клинических проявлений, микробного пейзажа обострений заболевания.

Следует выделить следующие особенности тяжелого и крайне тяжелого течения обострения заболевания, выявленные автором исследования. Всего обследовано 182 пациента, характерно преобладающее количество мужчин (72%), доминирующая возрастная категория – старше 50 лет.

Особенности популяции пациентов с ХОБЛ выявлены в результате международных исследований PLATINO [Menezes A.M. et al., 2005] и BOLD [Schirnhofen I. et al., 2007], в значительной большей степени ХОБЛ распространена

среди мужчин, пожилых людей, с высокой экспозицией курения [Бабанов С.А., 2008; Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др., 2014; Fuhrman С, Delmas М., 2010]. Так, среди людей старше 60 лет распространенность ХОБЛ составляет 18,4% - 32,1%.

Исследования, проведенные в Иркутской области, показали, что распространенность ХОБЛ значительно увеличивается с возрастом, причем эта закономерность выражена в большей степени у мужчин [Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзизинский А.А., Черняк Б.А., 2006].

В результате анализа клинической симптоматики обострения ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в Самарской области выявлены ведущие проявления заболевания: усиление одышки и интенсивности кашля на фоне внелегочных симптомов (общая слабость, усталость).

Самой характерной жалобой при обострении ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения являлся нарастающий по интенсивности кашель, часто непродуктивный – в 38,97% случаев при тяжелом и в 36,95% - при крайне тяжелом обострении. Кроме того, при крайне тяжелом обострении ХОБЛ экспекторация мокроты была затруднена у большей части пациентов (77,6% случаев).

Типичный для инфекционного обострения ХОБЛ гнойный характер мокроты наблюдался только в 39,70% и 38,09% случаев – при тяжелом и крайне тяжелом течении, соответственно. Клиническая картина обострения заболевания сопровождалась одышкой, от ощущения нехватки воздуха при минимальной физической нагрузке до тяжелой дыхательной недостаточности при крайне тяжелом обострении ХОБЛ (таблица 1).

Повышение температуры тела до субфебрильных цифр зафиксировано только в 38,23% (тяжелое течение) и в 33,33% случаев (крайне тяжелое течение), в половине случаев температура тела была в пределах нормотермии.

Характерными признаками тяжести течения при физикальном обследовании являются свистящие хрипы при форсированном выдохе на фоне ослабления везикулярного дыхания (81,25% случаев), отеки на нижних конечностях (85,41% случаев), признаки цианоза (78,64% случаев).

Параллельно измеряемые пульсоксиметрические показатели сатурации кислорода у большинства пациентов зафиксированы в интервале 89-95%, при IV степени тяжести ХОБЛ преобладала гипоксемия.

Изменения лабораторных показателей крови (лейкоцитоз) зафиксированы менее чем у половины пациентов с обострением ХОБЛ (43,75%), подтверждение воспалительного процесса при цитологическом исследовании зарегистрировано у большинства пациентов (82,29%). Клиническая картина обострения ХОБЛ сопровождалась проявлением такого частого осложнения заболевания как формирование хронического легочного сердца (61,45% случаев), признаками эмфиземы (92,70% случаев) и пневмосклероза (79,61%).

Микробиологические исследования при обострении ХОБЛ позволили определить микробный спектр и его особенности в Самарской области (рисунок 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с обострением ХОБЛ в группах исследования

Признак	Группа «сравнения» n=93		Группа «исследования» n=89		Группа «сравнения» n=93		Группа «исследования» n=89	
	тяжелое течение n=68		крайне тяжелое течение n=25		тяжелое течение n=68		крайне тяжелое течение n=21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одышка в покое	55	80,88	22	88,00	56	82,35	18	85,71
Одышка, возникающая при физической нагрузке	68	100,00	25	100,00	68	100,00	21	100,00
Кашель непродуктивный	28	41,17	9	36,00	25	36,76	8	38,09
Кашель с трудноотделяемой мокротой	31	45,58	12	48,00	33	48,52	11	52,38
Мокрота слизисто-гнойного характера	17	25,00	5	20,00	16	23,52	5	23,80
Мокрота гнойного характера	23	33,82	11	44,00	27	39,70	8	38,09
Повышение температуры: до верхней границы нормотермии	35	51,47	12	48,00	33	48,52	11	52,38
до субфебрильной	23	33,82	8	32,00	22	38,23	7	33,33
до фебрильной	-	-	1	4,00	1	1,47	-	00,00
Слабость	68	100,00	25	100,00	68	100,00	21	100,00
Цианоз	53	77,94	20	80,00	51	75,00	17	80,95
Ослабление везикулярного дыхания	58	85,29	22	88,00	57	83,82	19	90,41
Значительное увеличение числа дыхательных движений	68	100,00	25	100,00	68	100,00	21	100,00
Отеки на нижних конечностях	60	88,23	23	92,00	61	89,70	20	95,23
Акцент 2-го тона в зоне легочной артерии	54	79,41	21	84,00	57	83,82	17	80,95

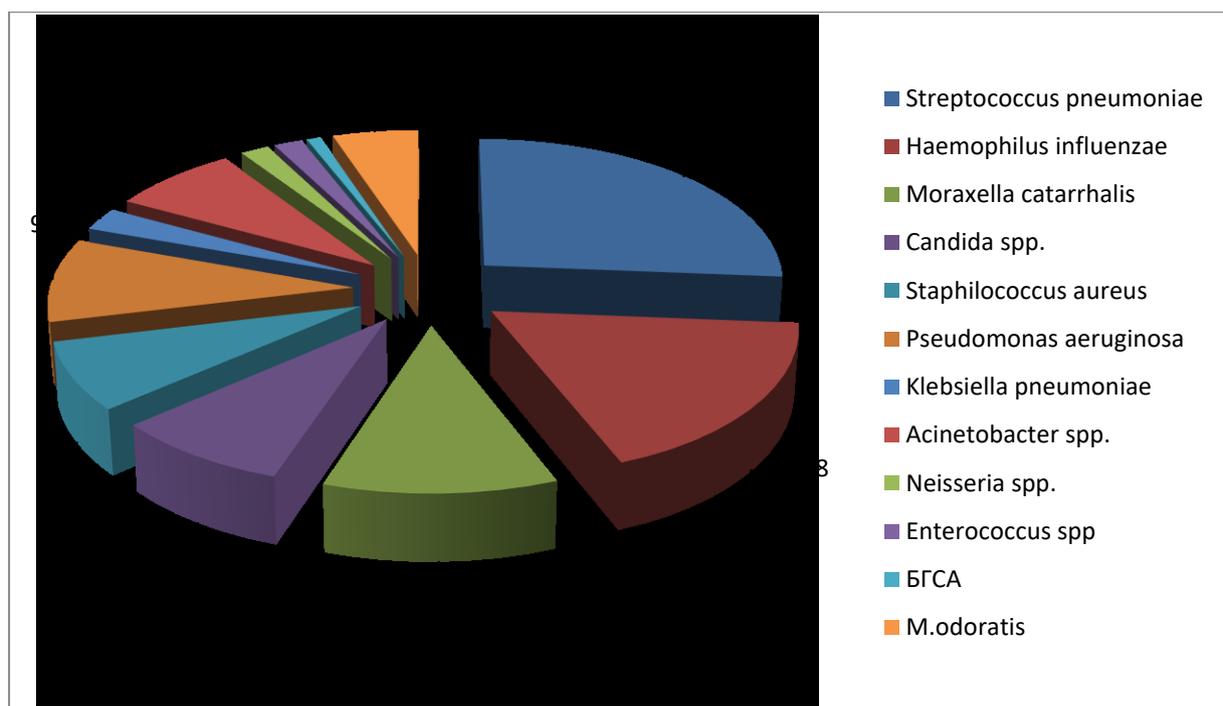


Рисунок 1 - Этиологически значимые возбудители, выделенные из дыхательных путей у больных с обострением ХОБЛ в период «исследования» (% , n=118)

Лидирующие позиции заняли грамотрицательные микроорганизмы, среди которых идентифицированы «типичные» возбудители инфекционного обострения ХОБЛ – *Haemophilus influenzae* (17,8%), *Moraxella catarrhalis* (11,0%), «неферментирующие бактерии» (*P.aeruginosa* – 9,3%, *Acinetobacter spp* – 7,6%). Среди грамположительных микроорганизмов преобладали штаммы *Streptococcus pneumoniae* (26,3%) и *Staphylococcus aureus* (7,6%). Моноинфекция подтвердилась у 44,94% пациентов, в 32,58% случаев выявлены ассоциации микроорганизмов.

Проведенный в период «исследования» анализ чувствительности к антибиотикам этиологически значимых патогенных микроорганизмов стал основой для коррекции формуляра антибиотиков отделений и всего стационара, в целом. Обоснованием выбора препаратов для стартовой/эмпирической терапии послужил профиль резистентности значимых патогенных микроорганизмов к АМП.

Практически все штаммы *Streptococcus pneumoniae* были чувствительны к фторхинолонам (100% случаев), макролидам (93,6% случаев), защищенным пенициллинам (100% случаев). Наиболее активными против штаммов *Moraxella catarrhalis* оказались амоксициллин/клавуланат, фторхинолоны: левофлоксацин и моксифлоксацин (резистентность не выявлена). Резистентность к ампициллину выявлена в 32,3% случаев, к ко-тримоксазолу – в 35,0% случаев.

При анализе чувствительности штаммов *Haemophilus influenzae* выявлена высокая активность фторхинолонов, амоксицилина/клавуланата, цефиксима (100%, 99,7% и 99,6% случаев, соответственно), наименьшая активность выявлена у ко-тримоксазола (69,8%).

Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* оказались наиболее чувствительными к цефоперазону/сульбактаму и тобрамицину (88,9% и 88,9%, соответственно), цефепиму и имипенему/циластатину (86,2% и 86,2%, соответственно). К препаратам группы фторхинолонов чувствительность составила 83,3% (ципрофлоксацин) и 70,0% (левофлоксацин), к препаратам группы аминогликозидов – 82,8% случаев. Штаммы *Acinetobacter* spp., этиологически значимые в природе инфекционных обострений тяжелой ХОБЛ, показали высокую резистентность к применяемым антибиотикам, за исключением нетилмицина и тобрамицина.

Была изучена практика назначения антибиотиков в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара. Было выявлено, что почти в 60% случаев микробиологическому исследованию предшествовала эмпирическая антибиотикотерапия. Выявленные проблемы нерациональной практики применения антимикробных химиопрепаратов стали основой для разработки стратегических мероприятий, направленных на повышение качества антибиотикотерапии: обязательное определение микробного спектра при обострениях ХОБЛ; анализ регулярной фармакотерапии; целевое обучение врачей - анализ клинических ситуаций, семинары и лекции; совершенствование формуляра и формулярного справочника противомикробных средств, разработка клинических протоколов антибиотикотерапии в отделениях, совершенствование взаимодействия с бактериологической лабораторией и оптимизация работы последней; возможные административные меры.

В группе «сравнения» были изучены данные 93 пациентов с обострением ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени. Исследование практики назначения антибиотиков выявило абсолютного лидера по частоте назначений в группе «сравнения» - препарат цефтриаксон (31,0% случаев применения), затем следуют цефтазидим (18,5%) и спарфлоксацин (8,7%) с доксициклином (8,0% случаев назначения). Прочие препараты представлены имипенемом, левофлоксацином, противогрибковыми препаратами – проканазолом и амфотерицином В.

Более чем в половине случаев назначались препараты группы цефалоспоринов разных поколений (56,0% назначений), фторхинолоны (14,0%) и защищенные аминопенициллины (9,6%). Преимущественный способ введения препаратов – парентеральный, ступенчатая терапия не осуществлялась. Лечение наиболее часто назначаемыми препаратами в первой линии при тяжелом обострении ХОБЛ – цефтриаксоном и цефтазидимом оказалось эффективным в 75,0% и 78,3% случаев, спарфлоксацином – в 84,2% случаев, ципрофлоксацин показал свою неэффективность. Продолжительность терапии АМП не зависела от их клинической эффективности (динамика клинических и лабораторных показателей) – значимой разницы не выявлено, минимальные сроки назначения, вне зависимости от эффекта, составляли 2 суток, максимальные – 14 суток.

При анализе назначений АМП выявлены ошибки в режимах дозирования препаратов, которые могли повлиять на их эффективность, на проявление побочных эффектов. Так, у 33% пациентов, получающих цефтриаксон, необоснованно был сокращен интервал между введением препарата – 2 раза в

сутки, несмотря на рекомендуемый режим однократного введения через 24 часа. В 27% случаев препарат необоснованно назначался в максимальной дозировке – 4 г в сутки (изменение режима применения возможно при генерализации инфекции, при увеличении у пациента клиренса креатинина). При назначении цефтазидима не были отражены показания к назначению в максимальной суточной дозировке – 6 г, кроме того, не учитывались особенности взаимодействия с другими применяемыми лекарственными средствами – амикацином, фуросемидом. Пациенты, принимающие доксициклин, в 10% случаев необоснованно получали завышенную дозу препарата – 0,2 г 2 раза в сутки или 0,1 г 3 раза в сутки, в то время как рекомендуемый режим назначения – стартовая доза 0,2 г в сутки, затем по 0,1 г 1 раз в сутки.

АМП назначались без учета базисной терапии и коморбидности. Так, у пациентов с ИБС, стенокардией применялись, в том числе, препараты группы фторхинолонов и макролидов, оказывающие влияние на процессы проведения электропотенциала в проводящей системе сердца. Больным с заболеваниями нервной системы назначались аминогликозиды и фторхинолоны, с риском отрицательного влияния на ЦНС.

Таким образом, в группе «сравнения» выявлен нерациональный, не соответствующий национальным клиническим рекомендациям [Чучалин А.Г., 2008, 2011] выбор стартовой терапии инфекционного обострения ХОБЛ, что приводит к неэффективности лечения и увеличению проводимых пациентам курсов антибиотикотерапии. Кроме того, выявлены ошибки в режиме назначения и дозирования АМП, отсутствие своевременной коррекции антибиотикотерапии в зависимости от ее эффективности, фармакокинетики антимикробных средств и проводимой базисной терапии ХОБЛ, коморбидности. Выявленные в результате исследования проблемы при назначении АМП, данные микробной картины обострения ХОБЛ и чувствительности патогенов к антибиотикам, клинико-лабораторные особенности проявления обострения заболевания позволили разработать мероприятия для повышения эффективности применения антимикробных средств в стационаре (рисунок 2). Согласно цели исследования изучена практика назначения антибиотиков в стационаре в периоде «исследования» в 2013 г. – после внедрения программы по оптимизации антимикробной химиотерапии. Пациентам антибиотики назначались в соответствии с разработанным и утвержденным формулярным перечнем АМП для лечения обострений ХОБЛ. Назначения антибиотиков осуществлялись лечащим врачом, заведующими отделениями, клиническим фармакологом; антимикробная терапия проводилась согласно разработанным и предложенным алгоритмам и протоколам.

В группе «исследования», представленной 89 пациентами, отмечен более рациональный выбор стартовой терапии инфекционного обострения ХОБЛ, в соответствии с современными национальными клиническими рекомендациями, с учетом проводимой базисной терапии заболевания, сопутствующей патологии у пациентов и особенностями клинической фармакологии применяемых АМП. Применение ступенчатой терапии, своевременная коррекция при неэффективности

АБТ позволили повысить клиническую и микробиологическую эффективность антибиотикотерапии, минимизировать риски возникновения НПР.

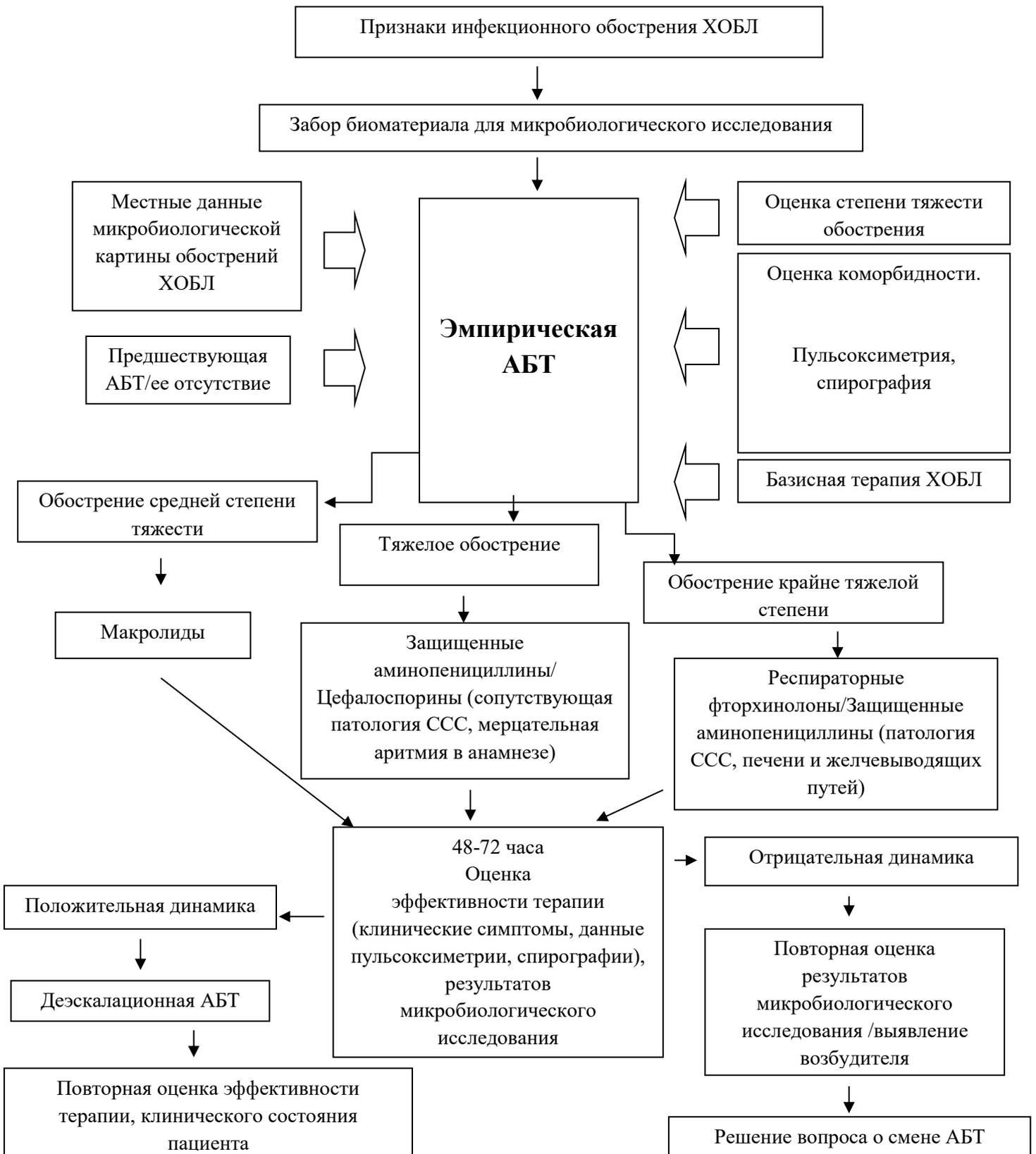


Рисунок. 2 - Алгоритм антимикробной терапии обострений ХОБЛ в стационаре

При реализации мероприятий по оптимизации антимикробной терапии был проведен анализ исходных данных сатурации кислорода, а также скоростных и объёмных показателей спирограммы в группах «сравнения» и «исследования». Достигнутые в результате проведённого лечения позитивные сдвиги изучаемых функциональных показателей внутри каждой группы подтвердили их статистическую значимость, при этом показатели в группе «исследования» в абсолютном выражении выглядели более предпочтительно, чем в группе «сравнения» - при рутинном назначении антимикробной терапии. Исследование методом парного теста показало сопоставимость (отсутствие статистически значимых различий) между исходными значениями сатурации кислорода и показателями спирограммы двух изучаемых групп. Это позволяет использовать их на старте исследований. Внутри каждой группы позитивные сдвиги функциональных показателей достигли уровня статистической значимости, что свидетельствует о правильной постановке лечения обострения ХОБЛ в целом. Вместе с тем уровни сатурации кислорода, а также объёмных и потоковых показателей спирограммы в большей степени улучшились в группе пациентов, где использовалась оптимизированная антимикробная терапия, причём разница конечных и начальных значений между группами достигла уровня статистической значимости (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 - Оценка динамики показателей спирограммы и пульсоксиметрии у пациентов ХОБЛ в процессе лечения с использованием двухвыборочного Т-критерия Стьюдента

Оцениваемые показатели	Исходное значение	Конечное значение	Δ	p
SaO ₂	88,08±0,34	92,73±0,11	4,65±0,34	<0,001
FVC	56,25±0,32	65,93±0,19	9,68±0,34	<0,001
FEC ₁	39,07±0,22	55,42±0,16	16,36±0,26	<0,001
FEC ₁ /FVC	55,52±0,18	60,21±0,20	4,68±0,18	<0,001
MEF ₂₅	47,92±0,21	53,70±0,21	5,77±0,14	<0,001
MEF ₅₀	48,10±0,23	54,77±0,27	6,67±0,17	<0,001
MEF ₇₅	51,10±0,16	57,84±0,23	6,74±0,18	<0,001

Таблица 3 - Оценка динамики показателей спирограммы и пульсоксиметрии у пациентов ХОБЛ в процессе лечения с использованием двухвыборочного Т-критерия Стьюдента

Оцениваемые показатели	Исходное значение	Конечное значение	Δ	p
SaO ₂	88,00±0,36	96,16±0,12	8,16±0,34	<0,001
FVC	56,09±0,31	70,98±0,21	14,89±0,40	<0,001
FEC ₁	38,97±0,22	60,68±0,19	21,72±0,26	<0,001
FEC ₁ /FVC	55,41±0,18	65,30±0,16	9,89±0,21	<0,001
MEF ₂₅	47,89±0,21	59,68±0,21	11,80±0,21	<0,001
MEF ₅₀	47,99±0,22	59,86±0,25	11,88±0,16	<0,001
MEF ₇₅	51,10±0,16	63,92±0,21	12,82±0,12	<0,001

Поскольку исходные функциональные показатели в группах были сопоставимы, а все методы лечения (кроме антибактериального компонента лечебного протокола) были максимально унифицированы, то становится очевидным: достигнутые статистически значимые позитивные сдвиги важнейших интегральных показателей лёгочной функции обеспечены оптимизацией антибактериальной терапии.

Комплексная оценка закупки и потребления препаратов (клинико-экономический анализ, программа по оценке использования лекарственных средств) позволяет выявить недостатки в лекарственном обеспечении и использовании медикаментов в ЛПУ. Анализируя объемы лекарственных затрат при помощи ABC-методики, можно предполагать, что около половины антимикробных химиопрепаратов могут применяться для лечения инфекционного обострения ХОБЛ, что составляет значимую долю прямых затрат на лекарственное обеспечение ХОБЛ. Во время нашего исследования при проведении ABC/VEN-анализа применения лекарственных средств для лечения пациентов в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара за период с 2010 г. по 2012 г. данные сопоставлялись с профильной структурой нозологий отделения.

В результате проведенного исследования выявлено, что расходы на лекарственное обеспечение отделения пульмонологии выросли за 3 года в 1,5 раза, несмотря на уменьшение количества наименований лекарственных средств в общем перечне. Вместе с этим выросли и расходы на антимикробные химиопрепараты в 1,86 раза к 2012 году. Менялись и доли расходов на лекарственные средства категорий VEN, преимущественно позитивно: увеличились затраты на лекарственные средства категории V с 60,1% в 2010 г. до 82,7% в 2012 г. в группе А, в тоже время, затраты на второстепенные лекарственные средства в этой группе уменьшились с 12,1% в 2010 г. до их полного отсутствия в 2012 г.

Общая доля лекарственных средств категории N также уменьшилась в 2012 г. в 1,16 раза в сравнении с 2010 г. Применение методики ABC/VEN-анализа в динамике позволило оценить использование лекарственных средств в отделении пульмонологии как достаточно рациональное в 2012 году. Следует отметить, что увеличение расходов на антибиотики произошло за счет расширения их ассортимента. Вероятно, это объясняется увеличением в структуре госпитализаций отделения количества случаев обострения ХОБЛ, в том числе инфекционного, а также инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей. Лидерами по уровню затрат среди всех лекарственных средств являются препараты группы защищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов III поколения на протяжении 2010-2012 г.г.

Если исключить из класса А лекарственные средства, применение которых, по результатам проведенного исследования, оказалось нерациональным – полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения, ципрофлоксацин, можно добиться уменьшения финансовых затрат на ЛС. Расчеты показали, что возможная экономия в 2010 г. могла составить 235113,27 руб. (16,65% затрат), в 2012 г. – 436875,16 руб. (19,85% затрат). Сэкономленные

средства можно было потратить на закупку лекарственных средств с доказанной эффективностью, в том числе антимикробных химиопрепаратов. Структура получившейся экономии представлена на рисунке 3.

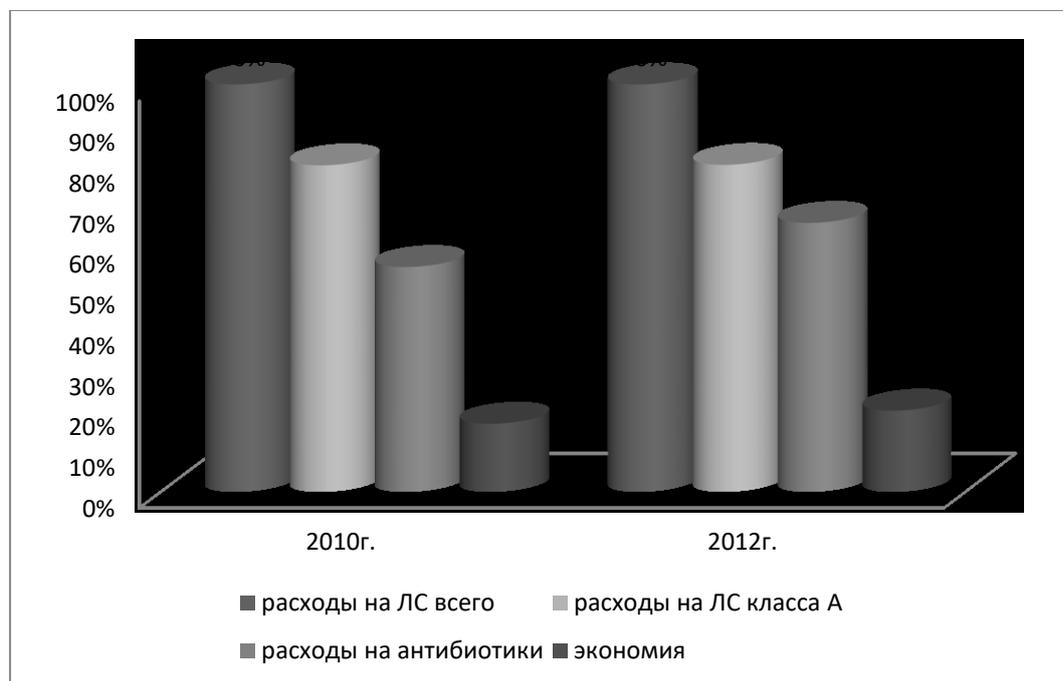


Рисунок 3 - Сравнительная картина затрат на ЛС и возможной экономии за 2010-2012 гг.

В ходе исследования проведен фармакоэкономический анализ стоимости ХОБЛ в Самарской области. Структура прямых медицинских затрат на ХОБЛ в Самарской области представлена на рисунке 4.

Расчет прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи по заболеванию «хроническая обструктивная болезнь легких» за год в Самарской области основан на совокупности расходов: на госпитализацию всех пациентов с обострением ХОБЛ; на амбулаторно-поликлиническую помощь пациентам с ХОБЛ; на оказание неотложной скорой медицинской помощи пациентам с ХОБЛ.

Исследование показало, что отмечается неуклонное увеличение расходов на ХОБЛ в Самарской области и в 2015 году прямые медицинские затраты выросли в 2,7 раза (185,3 млн. руб.) в сравнении с 2011 годом (68,6 млн. руб.), причем, преимущественно за счет оказания стационарной помощи – лечения обострений заболевания. Очевидно, что затраты, связанные с госпитализацией, занимают лидирующее положение в структуре прямых затрат на ХОБЛ в регионе и имеют тенденцию к росту: в 2011 г. - это 52,8 млн. руб., что составляет 77% от всех затрат на заболевание, в 2015 году – 153,7 млн. руб., что составило 82,9%. Доли затрат на амбулаторно-поликлиническую помощь и на оказание скорой медицинской помощи, несмотря на абсолютный рост, все же несколько снизились в период с 2011 г. (12,4% и 10,6%, соответственно) по 2015 г. и составили 9,7% и 7,4%, соответственно.

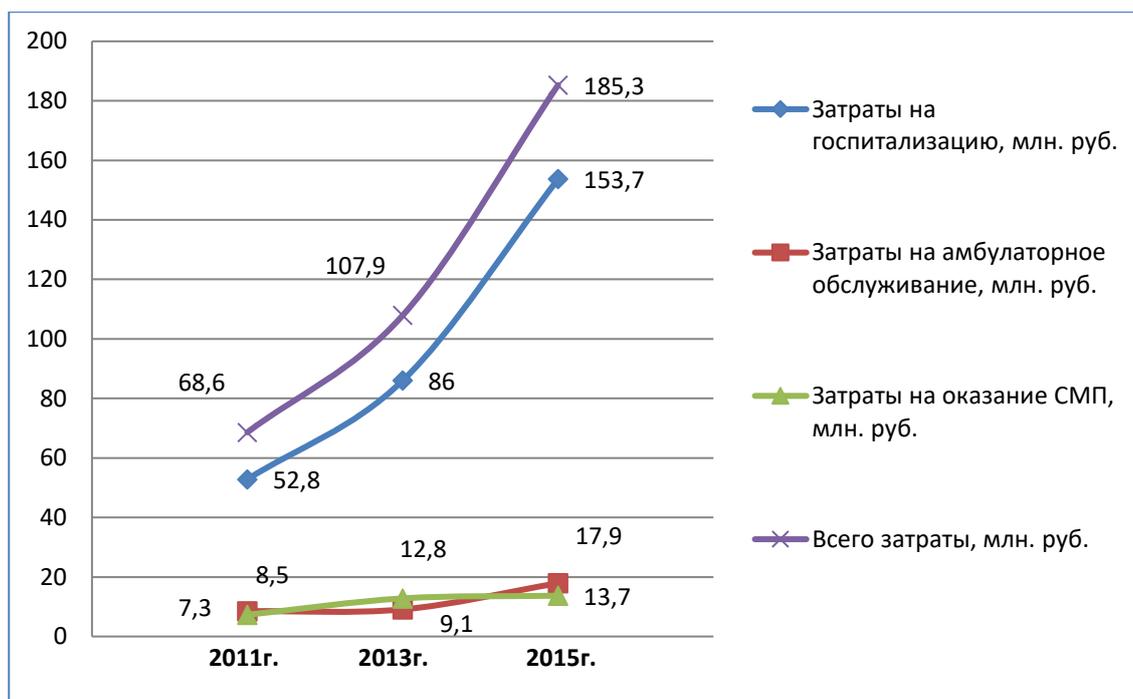


Рисунок 4 - Структура прямых медицинских затрат на ХОБЛ в Самарской области

Таким образом, после реализации разработанных нами мероприятий по оптимизации антибиотикотерапии отмечается рациональный выбор стартовой терапии ХОБЛ, с учетом выявленных клинических и микробиологических особенностей обострений заболевания и в соответствии с требованиями современных национальных и международных рекомендаций, что позволяет уменьшить затраты на ХОБЛ в системе оказания медицинской помощи населению и для экономики Самарской области в целом. Внедрение предлагаемых по результатам проведенных исследований рекомендаций позволяет улучшить результаты лечения обострения хронической обструктивной болезни лёгких в стационарных условиях.

Выводы

1. В результате анализа клинической симптоматики обострения ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести в Самарской области выявлены ведущие проявления заболевания: усиление одышки и интенсивности кашля на фоне внелегочных симптомов. Самой характерной жалобой при обострении хронической обструктивной болезни легких тяжелой и крайне тяжелой степени являлся нарастающий по интенсивности кашель, часто непродуктивный – в 39% при тяжелом и в 37% при крайне тяжелом обострении. При обострении крайне тяжелой степени хронической обструктивной болезни легких экспекторация мокроты была затруднена у 78% пациентов. Гнойный характер мокроты наблюдался в 40% случаев при тяжелой и в 38% случаев при крайне тяжелой степени. Клиническая картина обострения заболевания сопровождалась одышкой,

от ощущения нехватки воздуха при элементарной физической нагрузке до тяжелой дыхательной недостаточности при обострении ХОБЛ крайне тяжелой степени.

2. Выявлены следующие особенности микробного пейзажа. Лидирующие позиции в этиологии заняли грамотрицательные микроорганизмы – *Haemophilus influenzae* (17,8%), *Moraxella catarrhalis* (11,0%), «неферментирующие бактерии» (*P.aeruginosa* – 9,3%, *Acinetobacter* spp – 7,6%). Среди грамположительных микроорганизмов преобладали штаммы *Streptococcus pneumoniae* (26,3%) и *S.aureus* (7,6%).

Практически все штаммы *Streptococcus pneumoniae* были чувствительны к фторхинолонам, макролидам, защищенным пенициллинам. Наиболее активными против штаммов *Moraxella catarrhalis* оказались амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин и моксифлоксацин, выявлена резистентность к ампициллину - в 32% случаев, к ко-тримоксазолу – в 35% случаев. Штаммы *Haemophilus influenzae* проявили высокую активность в отношении фторхинолонов, амоксициллина/клавуланата, цефиксима, наименьшая активность выявлена у ко-тримоксазола.

Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* оказались наиболее чувствительными к цефоперазону/сульбактаму и тобрамицину, цефепиму и имипенему/циластатину. Штаммы *Acinetobacter* spp. показали высокую резистентность к применяемым антибиотикам, за исключением нетилмицина и тобрамицина.

3. Разработанные мероприятия для оптимизации применения antimикробных препаратов в многопрофильном стационаре у пациентов с обострением тяжелой и крайне тяжелой хронической обструктивной болезни легких обеспечивает статистически значимую положительную динамику сатурации на 9,3% и статистически значимую положительную динамику как объемных (в среднем на 33,6%), так и потоковых показателей спирограммы (в среднем на 25,0%).

4. В структуре прямых затрат на оказание медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких в Самарском регионе 83% составляют затраты на лечение обострений хронической обструктивной болезни легких в стационаре, ежегодный прирост доли затрат составляет 1,06%.

5. Определены возможности для экономии и перераспределения ресурсов на лекарственное обеспечение на 16-20% в рамках отдельного лечебного учреждения за счет уменьшения финансовых средств на закупку antimикробных химиопрепаратов, применение которых является нерациональным при лечении пациентов с обострением тяжелой и крайне тяжелой хронической обструктивной болезни легких. Разработанная поэтапная программа оптимизации применения antimикробных препаратов в многопрофильном стационаре с обострением тяжелой и крайне тяжелой хронической обструктивной болезни легких позволит снизить затраты на госпитализацию на 8% и более, тем самым уменьшая бремя заболевания для экономики здравоохранения Самарской области.

Практические рекомендации

1. При поступлении в стационар пациентов с обострением тяжелой и сверхтяжелой хронической обструктивной болезни легких необходимо осуществлять своевременное микробиологическое исследование биоматериала (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость) – до начала проведения антибиотикотерапии.

2. Целесообразно осуществлять коррекцию формулярного перечня антимикробных препаратов, формировать ассортимент закупаемых препаратов для лечения обострения хронической обструктивной болезни легких, проводить антибиотикотерапию необходимо на основании данных микробного пейзажа и чувствительности выявленных патогенов к антибиотикам.

3. Исследование функции внешнего дыхания и определение сатурации кислорода целесообразно проводить не только с целью объективного контроля бронхообструктивного синдрома и степени кислородной задолженности у пациентов с обострением тяжелой и крайне тяжелой хронической обструктивной болезни легких, но и в качестве критерия эффективности проводимой антибиотикотерапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Мы считаем перспективным создание подобной региональной модели оптимизации антибиотикотерапии при ХОБЛ в сочетании с внебольничной пневмонией, тяжелой бронхиальной астмой, с туберкулезной инфекцией, а также с различной внелегочной патологией.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Паравина Е.В.** Клинико-экономический, фармакоэпидемиологический анализ в работе служб клинической фармакологии по оптимизации системной антимикробной терапии. // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2009. - № 7-8 . – С. 54-59.

2. Жестков А.В., Кулагина В.В., Шанина И.Ю., Исаева С.Ю., Козлова О.С., Петровская Е.В., Маркелова Т.Н., Сабитова Р.Я., **Паравина Е.В.** Клеточные и гуморальные факторы иммунитета при заболеваниях легких различного генеза. // Сборник трудов 19-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. / Москва. – 10-13 ноября 2009. - № 224. – С.199.

3. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л., Оськина Е.А. Возможности рационализации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. // *Вестник современной клинической медицины*. – 2010. – Том 3, № 4. – С. 53-57.

4. Паравина Е.В., Кулагин О.Л., Жестков А.В. Клинико-экономический и фармакоэпидемиологический анализ системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. // *Сборник материалов 17-го Российского Национального конгресса «Человек и лекарство»*. / Москва, 2010. – С. 537.

5. Оськина Е.А., Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Возможности совершенствования антимикробной химиотерапии в условиях гериатрического стационара. // *Сборник научных трудов «Клинические и*

фундаментальные аспекты геронтологии». – Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ». - 2010. – С. 316-324.

6. **Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ и возможности оптимизации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2010. - Том 12 (38), № 1(7). – С. 1865-1870.**

7. Паравина Е.В. Антимикробная химиотерапия ХОБЛ. // Сборник трудов 21-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. // Уфа, 2011. - № 453. – С. 372.

8. **Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ антимикробной химиотерапии в многопрофильном стационаре. // Казанский медицинский журнал. – 2011. - № 4. – С. 581-584.**

9. **Штейнер М.Л., Жестков А.В., Устинов М.С., Брыляева Е.В., Паравина Е.В., Протасов А.Д. Вопросы лечения тяжелой хронической обструктивной болезни легких журнал. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. - том 13 (39), № 1(7). – С. 1767-1769.**

10. Оськина Е.А., Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ антимикробной химиотерапии у пациентов с бактериальными инфекциями дыхательных путей в гериатрическом стационаре. // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Том 4, № 1. – С. 32-37.

11. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л., Оськина Е.А., Штейнер М.Л. Терапия обострений ХОБЛ - анализ антимикробной химиотерапии в многопрофильном стационаре. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. – Том 14, № 2. – приложение 1. – С. 40.

12. **Паравина Е.В., Жестков А.В., Штейнер М.Л., Протасов А.Д. Влияние оптимизации антибактериальной терапии на качество достигаемой ремиссии при тяжёлой хронической обструктивной болезни лёгких. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. - № 56. – С. 26-31.**

13. **Штейнер М.Л., Жестков А.В., Протасов А.Д., Паравина Е.В., Чигищев А.П. Причины атипичного течения инфильтрации легочной ткани у пациентов пульмонологического стационара. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. - № 55. – С. 44-47.**

14. **Паравина Е.В., Жестков А.В., Штейнер М.Л. Интегральные показатели функции легких как критерии эффективности антибактериальной терапии при тяжёлой хронической обструктивной болезни лёгких. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. - № 5-6 - С. 37-42.**

15. Паравина Е.В., Жестков А.В., Штейнер М.Л. Влияние оптимизации антибактериальной терапии на качество ремиссии у пациентов с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких. // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. - 10-13 апреля 2017. – С. 20/192.

16. Паравина Е.В., Жестков А.В., Штейнер М.Л. Оптимизация антибактериальной терапии как фактор качественной ремиссии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких. // Сборник материалов IV съезда терапевтов Приволжского федерального округа. – Нижний Новгород. – 20-21 апреля 2017. – С. 65-66.

Список сокращений

АМТ	антимикробная терапия
АМП	антимикробные препараты
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИРК	индивидуальные регистрационные карты
ЛС	лекарственные средства
МАКМАХ	Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
НПР	неблагоприятные побочные реакции
ОАБТ	оптимизированная антибиотикотерапия
СОКБ	Самарская областная клиническая больница
ХАБТ	хаотичная антибиотикотерапия
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
DALY	Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
FVC	форсированная жизненная ёмкость лёгких
FEC1	объём форсированного индекса за первую секунду
FEC1/FVC	индекс Тиффно
MEF75	мгновенные объёмные скорости, скорости в момент выдоха 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких
MEF50	мгновенные объёмные скорости, скорости в момент выдоха 50% форсированной жизненной ёмкости лёгких
MEF25	мгновенные объёмные скорости, скорости в момент выдоха 25% форсированной жизненной ёмкости лёгких

Статистические показатели

p	значимость различий
Δ (дельта)	разность значений