

Исмаилова И.У.

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА
ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ЖЕНЩИН С ПОСЛЕРОДОВЫМ**

I.U. Ismailova

**PHARMACOEPIDEMIOLGIC ANALYSES OF ANTIBACTERIAL THERAPY QUALITY
IN WOMEN WITH POSTPARTAL ENDOMETRITIS**

УДК: 615/15

Установлено, что режимы дозирования и кратность применения антибактериальных препаратов зачастую не соответствовали их фармакокинетическим характеристикам и рекомендациям Клинического протокола МЗ КР по лечению послеродового эндометрита.

Основным недостатком при проведении антибактериальной терапии послеродового эндометрита является применение антибактериальных препаратов без учета их фармакокинетических характеристик, что влечет за собой ненадлежащее дозирование и кратность их применения и значительно повышает риск формирования бактериальной резистентности.

Ключевые слова: послеродовой эндометрит, антибактериальная терапия, рациональное использование лекарственных средств, клинические протоколы.

It was established that dosage regimen of antibacterials especially interval between doses was not adequately to their pharmacokinetic characteristics and recommendations of Clinical Protocol on postpartal endometritis reglamented by Ministry of Health of Kyrgyz Republic.

Main disadvantage of postpartal endometritis antibacterial therapy is the use of antibacterial drug excluding pharmacokinetic characteristics thereby producing incorrect dosage regimen and high risk of bacterial resistance.

Key words: postpartal endometritis, antibacterial therapy, rational drug use, clinical protocols.

Введение. Базисными ЛС для этиотропного лечения послеродового эндометрита (ПЭ) являются антибактериальные препаратов (АБП). Нерациональное применение АБП с профилактической и лечебной целями, достаточно быстро приводит к селекции резистентных штаммов бактерий, неэффективности проводимой лекарственной терапии, развитию нежелательных лекарственных реакций, нерациональному расходованию финансовых средств [1,2,3]. В связи с этим разработка оптимальных режимов применения АБП и изучение рациональности их применения в клинике септического акушерства продолжает оставаться актуальной проблемой фармакотерапии пuerпeральных гнойно-воспалительных осложнений.

Цель данного исследования – провести фармакоэпидемиологический анализ качества фармакотерапии при использовании антибактериальных лекарственных средств у пациенток с послеродовым эндометритом.

Материал и методы исследования. Изучение использования АБП при лечении послеродовых

эндометритов проводилось в период с 2009 по 2011 гг.в организациях здравоохранения г. Бишкек. Дизайн исследования - ретроспективное описательное исследование по данным, выкопированным из историй болезней пациенток с послеродовым эндометритом.

Медицинские карты пациенток с ПЭ, отвечающие требованиям «включения/ исключения», были выкопированы в индивидуальную регистрационную карту, в которой фиксировались применяемые АБП. Фармакоэпидемиологический анализ включал в себя анализ количества использованных групп АБП и схем их комбинированного использования, количества и частоты применения отдельных АБП и режимов их дозирования.

Результаты и их обсуждение. Из перечня АБП, наиболее часто используемых для лечения ПЭ, были выделены АБП, которые чаще использовались для лечения ПЭ у женщин с самопроизвольными родами и пациенток с ПЭ, родоразрешенных путем операции Кесарева сечения (КС), а также изучена рациональность их применения. Было выявлено, что чаще других при лечении ПЭ использовались 7 АБП: метронидазол, цефазолин, гентамицин, цефтриаксон, ампициллин, ципрофлоксацин, цефуроксим.

Как оказалось, рейтинг 7 АБП, наиболее часто использовавшихся при лечении ПЭ, примерно одинаков у всех пролеченных пациенток независимо от вида родоразрешения. Установлено, что по частоте использования метронидазола и ципрофлоксацина у родильниц после операции КС и пациенток после физиологических родов статистически значимых различий не имелось.

Однако дальнейший анализ показал, что удельный вес использования цефазолина (71,5% против 66,7%) и ампициллина (14,4% против 9%) был больше у пациенток с ПЭ, развившимся после физиологических родов.

Выявлялись и некоторые различия при выборе путей введения ЛП. Так, внутривенное введение метронидазола одинаково часто использовалось при лечении ПЭ у всех пациенток независимо от метода родоразрешения, при этом у женщин с ПЭ, возникшим после физиологических родов, этот ЛП сравнительно чаще применялся перорально ($p < 0,05$).

Гентамицин достоверно чаще использовался у женщин с ПЭ, родоразрешенных путем КС ($p < 0,01$), причем у рожениц этой группы для лечения ПЭ достоверно чаще предпочтение отдавалось внутривенному введению препарата ($p < 0,001$).

Цефтриаксон также достоверно ($p < 0,001$) чаще использовался у женщин с ПЭ после КС, при этом предпочтение отдавалось внутривенному введению. Цефуроксим достоверно чаще использовался при лечении ПЭ у женщин после КС, с преимущественным использованием внутримышечного введения ЛП.

Для получения необходимого эффекта от АБП терапии ПЭ, как и других септических осложнений, большое значение имеет не только схема применения АБП, но и режим их дозирования, кратность применения, способ введения антибактериального препарата. В связи с этим нами был проведен анализ качества назначения АБП всем женщинам с ПЭ независимо от способа родоразрешения.

В соответствии с КП по лечению послеродового эндометрита метронидазол, независимо от выбранного пути введения, должен применяться 3 раза в сутки с интервалом 8 часов, т.е. суточная доза данного ЛП должна составлять 1,5г. Максимальная суточная доза метронидазола составляет 4,0г, кратность приема – 3-4 раза в сутки [4].

Результаты анализа назначений инъекционной формы метронидазола показали, что необходимую суточную дозу метронидазола получали только 42,4% пролеченных рожениц. При пероральном назначении метронидазола надлежащую суточную дозу ЛП при приеме 3-4 раза в день получали только 14,3% пролеченных пациенток. При применении метронидазола соответствие назначения этого ЛП рекомендациям КП по лечению ПЭ составило 40,7%.

Цефазолин в комбинации с гентамицином и/или метронидазолом использовался при лечении ПЭ как у рожениц после физиологических родов (52,4%) так и пациенток после оперативного родоразрешения (33,4%). Следует отметить, что Цефазолин не входит ни в одну из схем фармакотерапии, рекомендованных КП по лечению ПЭ. В соответствии с фармакокинетическими свойствами ЛП, Цефазолин вводится внутримышечно или внутривенно (струйно и капельно). Средняя суточная доза для взрослых – 1 г; кратность введения – 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 6 г (в редких случаях – 12 г); кратность введения может быть увеличена до 3-4 раз в сутки [5]. Установлено, что из 347 пациенток, пролеченных Цефазолином, у 213 (61,4%) ЛП вводился внутримышечно, внутривенное введение ЛП использовалось в 1,6 раза реже - у 134 больных (38,6%). 36,6% пролеченных пациенток получали Цефазолин 1 раз в сутки, в то время как суточная доза ЛП должна вводиться в 2-3 приема. Величина средней суточной дозы Цефазолина независимо от

метода введения ЛП составила 3,2г и колебалась от 1,0 до 6,0. Максимальная суточная доза 6,0 была введена 2 пациенткам (по 2,0 3 раза в сутки).

Таким образом, было установлено, что при использовании Цефазолина этот ЛП у 36,6% пролеченных рожениц применялся с нарушением кратности введения. Поскольку Цефазолин не входит в КП по лечению ПЭ, оценить соответствие его использования рекомендациям КП не представляется возможным.

При анализе рациональности использования Гентамицина при лечении ПЭ было установлено, что внутривенное введение гентамицина использовалось у 199 (87,7%) пациенток, 28 рожениц (12,3%) получали Гентамицин внутримышечно.

Гентамицин входит в три схемы лечения ПЭ, рекомендованные КП:

амокцициллин + клавулановая кислота 1,2 г 3 раза в сутки + *гентамицин* 240 мг/сутки в/в 1 раз + *метронидазол* 100 мл (500 мг) в/в капельно через 8 часов.

ИЛИ

Цефуроксим 1 г в/в с интервалом 8 часов + *гентамицин* 240 мг/сут в/в 1 раз + *метронидазол* 100 мл (500 мг) в/в капельно через 8 часов.

ИЛИ

Цефотаксим 1 г 2 раза в сутки в/в + *гентамицин* 240 мг/сутки 1 раз + *метронидазол* 100 мл (500 мг) в/в капельно через 8 часов.

Комбинации ЛП в этих схемах активны в отношении практически всех микроорганизмов, которые вызывают развитие ПЭ, и предложенные в КП схемы лечения ПЭ с использованием гентамицина являются целесообразными.

Суточную дозу гентамицина можно вводить в 2-3 приема или однократно. Имеются убедительные данные, что однократное введение гентамицина не уступает по эффективности трехкратному, но приводит к более высокой концентрации антибиотика в сыворотке крови, требует меньших трудозатрат и, следовательно, является менее дорогим [6, 7]. Следовательно, рекомендованное в КП однократное введение гентамицина тоже следует признать рациональным.

Таблица 1

Анализ качества назначения Гентамицина пациенткам с ПЭ независимо от способа родоразрешения (в/в и в/м введение)

| Кратность введения в сутки | Доза разовая (г) | Доза суточная (г) | Количество пациентов | |
|----------------------------|------------------|-------------------|----------------------|------------|
| | | | Абс. | % |
| 1 | 0,08 | 0,08 | 1 | 0,4 |
| | 0,24 | 0,24 | 199 | 87,7 |
| 2 | 0,08 | 0,16 | 2 | 0,9 |
| | 0,24 | 0,48 | 1 | 0,4 |
| 3 | 0,08 | 0,24 | 20 | 8,8 |
| | 0,24 | 0,72 | 4 | 1,8 |
| Итого: | | | 227 | 100 |

Как видно из таблицы 1, 87,7% пациенток с ПЭ, пролеченных с применением гентамицина, получали ЛП 1 раз сутки в дозе 240мг, что соответствует рекомендациям КП. Максимальная разовая доза гентамицина составляет 0,8-1,2 мг/кг, а максимальная суточная доза – 5 мг/кг [5]. Из данных таблицы 1 видно, что из 227 родильниц с ПЭ, пролеченных с использованием гентамицином, только 3 пациенткам гентамицин был назначен в недостаточной суточной дозе (80 мг и 160 мг в сутки). Одной родильнице гентамицин был назначен в суточной дозе 480мг, и 4 пациентки (1,8%) получали гентамицин по 240мг 3 раза в сутки (720мг/сутки), что существенно превышает суточную дозу гентамицина, рекомендованную КП по лечению ПЭ.

Обычная доза Цефтриаксона для взрослого при лечении инфекций, вызванных чувствительными к ЛП микроорганизмами, составляет 1-2 г 1 раз или 2 раза в сутки, в зависимости от вида и тяжести инфекции. Максимальная суточная доза ЛП составляет 4 г. [5]. Цефтриаксон для лечения послеродового эндометрита использовался в виде внутривенных инъекций у 95 из 110 (86,4%) пациенток, и у 15 из 110 родильниц (13,0%) вводился внутримышечно. Суточная кратность и внутривенного и внутримышечного введения ЛП колебалась от 1 до трех раз. 4,5% пациенток получали Цефтриаксон с нарушением кратности введения – 3 раза в сутки. Суточная кратность и внутривенного и внутримышечного введения ЛП колебалась от 1 до трех раз, а суточная доза от 1,0 до 6,0. Из 110 родильниц с ПЭ, у которых в схему лечения ПЭ включался цефтриаксон, 2 пациенткам (1,8%) ЛП был назначен в завышенной суточной дозе (6г в сутки).

Следующим часто используемым АБП для лечения ПЭ был ампициллин. Обычно назначают 500 мг ампициллина каждые 4-6 часов внутримышечно или внутривенно. Суточная доза ампициллина составляет 2–3 г. При фармакотерапии тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний ампициллин может назначаться взрослым в дозе 150-200 мг/кг массы тела внутривенно капельно, и затем внутримышечно, разделив суточную дозу на 4-6 приемов [5]. В этом случае суточная доза ампициллина может достигать 10,0–15,0 (в зависимости от массы тела пациента). В соответствии с КП по лечению ПЭ ампициллин входит в схему эмпирической антибактериальной терапии:

ампициллин 2 г в/в на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия через 6 часов + гентамицин 5-7 мг в/в 1 раз в сутки + метронидазол 100 мл (500 мг) в/в капельно через 8 часов (не более 3суток). Следовательно, рекомендованная в КП суточная доза ампициллина составляет 8г.

Как оказалось, ампициллин был использован в схеме лечения ПЭ у 64 пациенток. Результаты проведенного анализа использования Ампициллина

при лечении ПЭ свидетельствуют, что внутривенное введение ампициллина использовалось у 16 из 64 (25%) пролеченных пациенток, 48 из 64 пролеченных родильниц (75%) получали ампициллин внутримышечно.

Анализ кратности введения ампициллина выявил, что при внутривенном введении 100% пролеченных родильниц и 32,8% родильниц при внутримышечном введении получали ампициллин с нарушением кратности приема: 16 пациенткам ампициллин вводился внутривенно один раз в сутки и 21 пациентка получали ампициллин внутримышечно 3 раза в сутки.

При внутримышечном введении ампициллина кратность введения 4-6 раз в сутки была соблюдена у 27 (42,2%) родильниц, а при внутривенном ни у одной родильницы кратность введения ЛП не соблюдалась. Суточная доза ампициллина, используемая при лечении ПЭ, колебалась от 1 г до 6 г.

63 пациентки (98,4%) из 64 родильниц, у которых в схеме лечения ПЭ был использован ампициллин, получали данный ЛП в суточной дозе 3,0 – 6.0. В то же время следует отметить, что ни одна из пролеченных пациенток с ПЭ не получала ампициллин в суточной дозе, рекомендованной в КП по лечению ПЭ, которая составляет 8г.

Таким образом, анализ качества применения ампициллина при лечении ПЭ показал, что кратность введения данного ЛП не соблюдалась ни у одной родильницы, получавшей ампициллин внутривенно; при внутримышечном введении этого ЛП кратность введения не соблюдалась более чем у половины пролеченных родильниц (57,8%). Суточная доза ампициллина соответствовала необходимой минимальной суточной дозе у 63 из 64 пролеченных родильниц, но при этом не соответствовала суточной дозе ампициллина, рекомендованной в КП по лечению ПЭ.

Следующим часто используемым АБП для лечения ПЭ был ципрофлоксацин - синтетический АБП широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Высоко активен в отношении большинства Гр- и ГР+ аэробных микроорганизмов. Важным свойством ципрофлоксацина является то, что он не вызывает перекрестную устойчивость к пенициллину, цефалоспорином, аминогликозидам и тетрациклином. Следует также учитывать, что содержание препарата в грудном молоке может достигать 75% от концентрации препарата в крови матери, поэтому при лечении ПЭ ципрофлоксацин необходимо использовать строго по жизненным показаниям.

При фармакотерапии гинекологических инфекций, в т.ч. эндометрита, (уровень доказательности В), рекомендуется использовать ЛП в/в в дозе 200 мг 2 раза в день в сочетании с метронидазолом; или в варианте ступенчатой терапии: в/в 200 мг, затем – внутрь 750 мг каждые 12 ч., курс лечения до 14 дней [5]. В КП по лечению ПЭ

рекомендована следующая схема лечения с использованием ципрофлоксацина *Цефотаксим* 1 г 2 раза в день в/в + *ципрофлоксацин* 500 мг 2 раза в день перорально.

Установлено, что ципрофлоксацин для лечения ПЭ использовался у 48 родильниц, причем, исключительно в виде внутривенных инфузий. Надлежащая кратность введения ципрофлоксацина была обеспечена только у 47,9% (23 родильницы) пролеченных этим ЛП пациенток. Ровно столько же родильниц получали ципрофлоксацин 1 раз в сутки. Учитывая то, что $T_{1/2}$ ципрофлоксацина при в/в введении составляет 5-6 часов, однократное введение ЛП не позволяет поддерживать необходимую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) данного ЛП, что неизбежно приводит к снижению его эффективности. Необходимая суточная доза 400мг – 800мг ципрофлоксацина использовалась при лечении 45,9% пролеченных данным ЛП родильниц. Почти половина (47,9%) пациенток с ПЭ получали ципрофлоксацин в дозе 200мг 1 раз в сутки. Одной больной ципрофлоксацин был введен по 1,2 г в виде двух инъекций в сутки, суточная доза в этом случае достигала 2,4 г, что превышало суточную дозу ципрофлоксацина в 2 раза.

Далее мы провели анализ рациональности использования Цефуросима при лечении ПЭ. В КП по лечению ПЭ рекомендована следующая схема лечения: *Цефуросим* 1 г в/в с интервалом 8 часов + *гентамицин* 240 мг/сут в/в 1 раз + *метронидазол* 100 мл (500 мг) в/в капельно через 8 часов.

Проведенный анализ использования цефуросима при лечении ПЭ показал, что данный ЛП использовался для лечения ПЭ у 28 пациенток, пяти из них (27,8%) он вводился внутривенно, восьми (44,4%) – внутримышечно и пяти (27,8%) – перорально. Установлено, что ни у одной из родильниц, пролеченных цефуросимом, не была обеспечена надлежащая кратность введения данного ЛП - 3 раза в сутки, обусловленная его фармакокинетическими свойствами. Для лечения ПЭ цефуросим для приема внутрь использовался у 5 из 18 больных; препарат вводился от 1 до 2 раз в сутки, при разовой дозе 0,75 - 1,5. Внутривенно цефуросим вводился пяти пациенткам, одной - однократно в сутки, четырем – двукратно. Внутримышечно препарат вводился 7 пациенткам по 2 раза в сутки, 1 пациентке – однократно. Как показал анализ, ни одна из пациенток с ПЭ, пролеченных цефуросимом, не получала данный ЛП не только в суточной дозе, рекомендованной в КП (3г), но и даже в минимальной суточной дозе (750мг x 3 раза в сутки = 2,25г).

Результаты проведенного нами фармакоэпидемиологического анализа качества фармакотерапии при использовании антибактериальных лекарственных средств у женщин с послеродовым эндометритом, родоразрешенных через естественные родовые

пути и абдоминальным путем в условиях стационара, позволили сделать следующие выводы.

1. Режимы дозирования и кратность применения АБП зачастую не соответствовали их фармакокинетическим характеристикам и рекомендациям КП по лечению ПЭ. Так, метронидазол применялся в соответствии с рекомендациями КП в 40,7% случаев; цефазолин у 36,6% пролеченных родильниц применялся с нарушением кратности введения ЛП; при внутривенном введении ампициллина у 100% пролеченных и у 32,8% родильниц, получавших ЛП внутримышечно, выявлено несоблюдение кратности введения; при применении ципрофлоксацина надлежащую дозу ЛП получали только 45,9% пролеченных пациенток, кратность введения соблюдалась у 47,9% пролеченных родильниц.

2. Самые худшие результаты выявлены при применении для лечения ПЭ цефуросима: ни у одной из родильниц не была обеспечена надлежащая кратность введения этого АБП в суточной дозе, рекомендованной в КП по лечению ПЭ.

3. Наибольший процент соответствия рекомендациям КП по лечению ПЭ выявлен при применении гентамицина: надлежащая кратность применения ЛП была обеспечена у 87,7% пролеченных, у 98,8% родильниц данный АБП применялся в дозах, рекомендованных в КП.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что реальная клиническая практика применения АБП при лечении ПЭ в условиях стационара г. Бишкек значительно отличается от стандартов, рекомендованных КП МЗ КР по лечению ПЭ.

Анализ существующей практики использования АБП показал, что структура лекарственных средств, применяемых у родильниц с ПЭ, в целом, соответствует современным рекомендациям по лечению ПЭ, однако качество их использования оставляет желать лучшего. Основным недостатком при проведении антибактериальной терапии ПЭ является применение АБП без учета их фармакокинетических характеристик, что влечет за собой ненадлежащее дозирование и кратность их применения и значительно повышает риск формирования бактериальной резистентности.

Литература:

1. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика // Росс. вестник акушер-гинеколога. – 2007. - №5. –С. 76—81.
2. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная анти-микробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей. Т.2. М.: Литтерра, 2003. – 1008с.
3. Зурдинов А.З., Сабирова Т.С., Зурдинова А.А., Муратова М.М. О проблемах рационального использования лекарств в Кыргызской Республике // Известия вузов. – Бишкек, 2010. - №3. – С. 29-33.

4. Клинические протоколы по акушерству-гинекологии для первичного, вторичного и третичного уровней здравоохранения, сборник №3. -Бишкек, 2010. – С.117-119.
5. Формуляр основных лекарственных средств Кыргызской Республики. – Бишкек: «Салам», 2011. – 676с.
6. Del Priore G., Jackson-Stone M., Shim E. K., Garfinkel J., Eichmann M.A., Frederiksen M.C. A comparison of once-daily and 8-hour gentamicin dosing in the treatment of postpartum endometritis // Am. J. Obstet Gynecol. - 1996. - V.87, №6. - P. 994-1000.
7. Livingston J.C., Llata E., Rinehart E., Leidwanger C., Mabie B., Haddad B. et al. Gentamicin and clindamicin therapy in postpartum endometritis: the efficacy of daily dosing versus dosing every 8 hours. // Am. J. Obstet. Gynecol. – Jan., 2003. – 188 (1). – P. 149-52.

Рецензент: д.м.н., профессор Рыбалкина Л.Д.
