

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАЗНАЧЕНИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В УСЛОВИЯХ ТИПИЧНОЙ ПРАКТИКИ Г.КУРСКА И Г.КИШИНЕВА

© Поветкин С.В.¹, Гиравый В.И.², Левашова О.В.¹, Корнилов А.А.¹, Бачински Н.Г.², Подгурски Л.А.²,
Цуркан Л.М.², Сараев И.А.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану (ГУМФ им. Н. Тестемицану)

Республика Молдова, 2004, г. Кишинев, пр-т Штефан чел Маре ши Сфынт, д. 165

Цель: изучить структуру врачебных назначений антибактериальных лекарственных средств, применяемых у больных с различными вариантами инфекции бронхолегочной системы в условиях типичной практики г. Курска (Российская Федерация) и г. Кишинева (Республика Молдова).

Материалы и методы. Для оценки структуры назначения различных классов антибактериальных средств, используемых для терапии больных с инфекцией респираторной системы, проводили анкетирование врачей медицинских организаций г. Курска и г. Кишинева в период с октября 2019г. по январь 2020г. как одномоментное описательное исследование. В качестве модельных заболеваний взяты: острый бронхит с гнойной мокротой, обострение хронической обструктивной болезни легких с гнойной мокротой, нетяжелая внебольничная пневмония.

Результаты. Лидерами по назначению при остром бронхите с гнойной мокротой были цефалоспорины: в г. Курске их доля составила 24,0% (чаще всего назначался цефиксим), а в г. Кишиневе – 26,8% (лидерами были цефиксим и цефтриаксон). У больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и гнойной мокротой врачи обеих когорт также чаще рекомендовали цефалоспорины: 29,4% и 36,1% для г. Курска и г. Кишинева, соответственно; среди них – цефиксим, цефтриаксон и цефотаксим были лидерами в г. Курске, в то время как в г. Кишиневе были приоритетны цефтриаксон, цефотаксим и цефуроксим аксетил. При нетяжелой внебольничной пневмонии в г. Курске врачи предпочитали макролиды (чаще – азитромицин и кларитромицин), ингибиторозащищенные пенициллины (чаще – амоксициллин/клавуланат) и цефалоспорины (преимущественно 3-го поколения), в г. Кишиневе чаще назначали цефалоспорины (в основном 3-го поколения) и пенициллины (в том числе ингибиторозащищенные), доля макролидов была существенно меньше.

Заключение. Врачи г. Кишинева и г. Курска реализуют фармакотерапию данного контингента больных в соответствии с современными клиническими рекомендациями; вместе с тем, фиксируются случаи нерационального применения отдельных лекарственных средств.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология; фармакотерапия; острый бронхит; хроническая обструктивная болезнь легких; внебольничная пневмония; антибиотики.

Поветкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

Гиравый Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент Академии Наук Республики Молдова, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГУМФ им. Н. Тестемицану, г. Кишинев. ORCID iD: 0000-0002-1412-5184. E-mail: pharmclin@yahoo.com

Левашова Оксана Васильевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4536-6263. E-mail: levashovaov@kursksmu.net

Корнилов Арсен Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-0197-9826. E-mail: kornilovaa@kursksmu.net (автор, ответственный за переписку)

Бачински Николай Георгиевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГУМФ им. Н. Тестемицану, г. Кишинев. ORCID iD: 0000-0003-4854-5715. E-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Подгурски Лилия Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГУМФ им. Н. Тестемицану, г. Кишинев. ORCID iD: 0000-0002-5922-7838. E-mail: pharmclin@yahoo.com

Цуркан Лучия Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГУМФ им. Н. Тестемицану, г. Кишинев. ORCID iD: 0000-0003-1904-9464. E-mail: pharmclin@yahoo.com

Сараев Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: saraevia@kursksmu.net

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) относятся к важнейшим нозологиям по распространенности, определяемой как ведущее место в структуре заболеваемости и преждевременной смертности населения. Например, внебольничная пневмония (ВП) в середине текуще-

го десятилетия в странах Европы выявлялась у более чем 3 млн человек ежегодно, в Российской Федерации – у около 1,5 млн человек ежегодно [1]. В Республике Молдова заболеваемость внебольничной пневмонией составляет

за последнее десятилетие 4-5,9 случаев на 1000 населения [2].

Среди неспецифических ИНДП лидирующие позиции по заболеваемости, длительности периода нетрудоспособности занимают острый бронхит (ОБ), ВП и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а среди них две последние играют существенную роль и в структуре смертности [2–4]. В современной литературе накапливается все больше данных об увеличении в популяции доли тяжелых и затяжных форм этих нозологий с сопутствующей неблагоприятной тенденцией к повышению частоты осложнений: нагноительных процессов в плевральных полостях, абсцессов легкого, присоединения тяжелой дыхательной недостаточности, а в некоторых случаях – инфекционно-токсического шока. С точки зрения микробиологии в качестве этиологической особенности ИНДП следует отметить расширение спектра потенциальных возбудителей, что выдвигает особые требования к выбору рациональной фармакотерапии инфекционного процесса [5].

Не менее сложной проблемой остается частота нерациональных назначений при фармакотерапии ИНДП. Эти инфекции остаются не только наиболее частым поводом к назначению антибиотиков, но и главной ситуацией необоснованного или неоптимального их назначения. По данным статистики нерациональные терапевтические решения в выборе антибактериального препарата у больных ИНДП относятся к едва ли не самым частым ошибкам, возникающих в реальной клинической практике [6, 7].

В этом плане особенно важно осознавать необходимость рационального выбора антибактериальной терапии с учетом действующих клинических рекомендаций и протоколов лечения больных. Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований, положенные согласно принципам доказательной медицины в основу современных рекомендаций, с каждым годом существенно расширяют имеющиеся данные об этиологической структуре ИНДП и резистентности антибактериальных препаратов к возбудителям [8, 9].

Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что важным компонентом мониторинга рациональности выбора антибиотиков при ИНДП являются неинтервенционные исследования, в частности сравнительные межрегиональные фармакоэпидемиологические работы, позволяющие оценить на популяционном уровне рациональность назначаемой терапии и степень следования практикующими врачами положений действующих клинических рекомендаций [10–12].

Цель исследования: изучить структуру врачебных назначений антибактериальных лекарственных средств, применяемых у больных с различными вариантами инфекции бронхолегочной системы в условиях типичной практики г. Курска (Российская Федерация) и г. Кишинева (Республика Молдова).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки структуры назначения различных классов антибактериальных средств, используемых для терапии больных с инфекцией респираторной системы, проводили анкетирование врачей медицинских организаций г. Курска и г. Кишинева в период с октября 2019 г. по январь 2020г. как одномоментное описательное исследование. В качестве моделей клинических ситуаций были выбраны следующие нозологии: ОБ с гнойной мокротой, обострение ХОБЛ с гнойной мокротой, нетяжелая ВП.

Каждому врачу предлагали анкету, включавшую общую информацию о респондентах и перечень вопросов, направленных на выяснение ряда фармакоэпидемиологических аспектов использования лекарственных препаратов, применяемых у больных с инфекцией бронхолегочной системы:

- специальность (терапевт, пульмонолог, другая специальность);
- место работы (стационар, поликлиника);
- стаж работы;
- частота использования различных классов антибактериальных средств, применяемых в определенных клинических ситуациях;
- частота назначения отдельных представителей каждого класса исследуемых препаратов, в зависимости от варианта рассматриваемой нозологии.

С помощью анкетирования мониторировали назначение следующих классов препаратов: пенициллины, цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины и цефалоспорины, карбапенемы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды, тетрациклины, гликопептиды, препараты других групп.

Условиями исследования не предусматривалось достижение однородности респондентов г. Курска и г. Кишинева по стажу, месту работы и специальности.

Общее число опрошенных врачей составило 160, из них 128 терапевтов в Курске и 32 врача (26 терапевтов, 5 пульмологов и 1 кардиолог) – в Кишиневе. Распределение респондентов по месту работы было следующим: в г. Кишиневе – 25 (78,1%) и 7 (21,9%) докторов работали со-

ответственно в стационарных и амбулаторных учреждениях; все врачи г. Курска были сотрудниками поликлиник. Средний стаж работы у врачей г. Кишинева составил $18,9 \pm 11,2$ лет, у коллег из г. Курска – 5 [2-10] лет.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [13, 14]. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 , последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. При наличии в одном из полей таблицы 2×2 значения признака менее 5, использовали точный критерий Фишера. Результаты представляли в зависимости от характера распределения данных в виде $M \pm SD$ или Me [25-75 квартили]. Относительные показатели выражали в процентах. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа общих характеристик включенных в исследование врачей установили, что среди респондентов г. Курска и г. Кишинева имело место достоверное ($p < 0,001$) отличие по соотношению терапевтов и специалистов другого профиля (100/0% и 81,2/18,8% соответственно), а также врачей стационарной и амбулаторной службы (0/100% и 78,1/21,9%, соответственно). Средний стаж работы респондентов г. Кишинева был достоверно больше ($p < 0,001$), чем у коллег из г. Курска.

Результаты проведенного исследования показали, что у врачей г. Курска и г. Кишинева в большинстве случаев отсутствуют статистически значимые отличия в структуре назначений исследуемых классов антибактериальных препаратов, но при этом имеются определенные особенности использования отдельных групп антимикробных средств (табл. 1). Лидирующую позицию при всех трех рассматриваемых нозологиях в обоих регионах занимали цефалоспорины, достигая статистически значимых ($p < 0,05$) различий между г. Курском и г. Кишинева при сравнении тактики лечения ВП.

Пенициллины и макролиды чаще делили между собой 2-ое и 3-е места в структуре назначений врачами г. Курска и г. Кишинева. Пенициллины практически в равной степени использовались при ОБ и ВП, в то время как при обострении ХОБЛ приоритет был отдан ингибиторозащищенным формам. Различие по частоте выбора последней группы препаратов было достоверным ($p < 0,05$) между регионами. Макролиды при ВП значительно чаще использовали

доктора г. Курска по сравнению с коллегами из г. Кишинева ($p < 0,01$), при ОБ и ХОБЛ показатели были сопоставимы между собой.

В структуре назначений антибактериальных средств фторхинолоны чаще занимали четвертую позицию, однако частота их применения была больше в г. Курске и достигала достоверного уровня ($p < 0,01-0,001$) при анализе тактики выбора данной группы при обострении ХОБЛ и ВП.

Следует также отметить выявленные достоверные различия по уровню использования карбапенемов – чаще ($p < 0,01-0,001$) назначались врачами г. Кишинева при ОБ с гнойной мокротой и ХОБЛ, а также аминогликозидов – более высокая ($p < 0,01$) частота применения в условиях г. Кишинева, что может быть обусловлено различием тактики лечения в стационарном и амбулаторном режимах.

Рассмотрение структуры назначения отдельных представителей в каждой из исследуемых групп антибактериальных препаратов выявило следующие особенности (табл.2). Лидером среди пенициллинов во всех случаях был амоксициллин, который чаще использовали врачи г. Курска, причем при ОБ и ВП отличия от аналогичного показателя в практике коллег из г. Кишинева были достоверными ($p < 0,001$). Ампициллин при тех же нозологиях значимо чаще применяли доктора г. Кишинева. Из ингибиторозащищенных пенициллинов приоритетом у врачей обоих регионов пользовался амоксициллин с клавулановой кислотой, назначаемый в 52,6-75,5% случаев (в зависимости от рассматриваемой нозологии).

Из числа цефалоспоринов курские доктора наиболее часто применяли цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефуоксим (суммарно в 3/4 случаев). У коллег из г. Кишинева указанный перечень препаратов нередко дополнялся цефоперазоном. Достоверные различия между регионами выявили при сравнении структуры применения цефуоксима и цефтриаксона при ВП (чаще в условиях г. Кишинева, $p < 0,01$), а также при обострении ХОБЛ курские врачи значимо реже ($p < 0,001$) назначали цефоперазон и чаще ($p < 0,01$) цефиксим по отношению к своим коллегам из г. Кишинева.

Среди макролидов наиболее востребованными в обоих регионах были азитромицин и кларитромицин, в г. Курске значимую часть назначений занимал джозамицин (при всех исследуемых нозологиях). Статистически значимые ($p < 0,05$) различия были выявлены для эритромицина (более часто использовался в г. Кишинева при ОБ с гнойной мокротой), джозамицина (чаще применяли в г. Курске при ОБ с гнойной мокротой и ВП).

Таблица 1

Table 1

Структура (в %) назначения различных классов антибактериальных средств, применяемых для фармакотерапии заболеваний респираторного тракта врачами медицинских организаций г. Курска и г. Кишинева

The structure (in %) of various classes of antibacterial agents prescribing used for pharmacotherapy of respiratory tract diseases by doctors of medical organizations in Kursk and Chisinau

Группы антибактериальных средств Groups of antibacterial agents	ОБ с гнойной мокротой AB with purulent sputum		Обострение ХОБЛ с гнойной мокротой Exacerbation of COPD with purulent sputum		Нетяжелая ВП Non-severe community-acquired pneumonia	
	Курск Kursk	Кишинев Chisinau	Курск Kursk	Кишинев Chisinau	Курск Kursk	Кишинев Chisinau
Пенициллины Penicillins	18.2	22.5	6.9	9.5	12.8	17.6
Ингибиторозащитные пенициллины Inhibitor-protected penicillins	20.5	14.4	22.1	15.8*	18.7	17.2
Цефалоспорины Cephalosporins	24.0	26.8	29.4	36.1	24.7	32.3*
Карбапенемы Carbapenems	0.7	3.8**	0.4	5.0***	0.9	2.9
Макролиды Macrolides	19.3	16.3	14.7	15.4	20.5	11.8**
Фторхинолоны Fluoroquinolones	13.4	8.2	24.8	10.0***	17.8	7.4***
Аминогликозиды Aminoglycosides	0.7	1.4	0.5	3.7**	1.7	2.9
Тетрациклины Tetracyclines	1.2	1.4	0.3	1.2	0.8	2.0
Гликопептиды Glycopeptides	0.2	1.4	0.2	1.2	0.4	1.5
Препараты других групп Other drugs	1.8	3.8	0.7	2.1	1.7	4.4

Примечание. Здесь и в таблице 2 – достоверность различий показателей между регионами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Note. Here and in table 2 – the reliability of differences in indicators between regions: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$. AB – acute bronchitis, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Лидером в группе фторхинолонов в условиях фармацевтического рынка г. Курска был левофлоксацин (39,6-46,2% назначений в зависимости от нозологии), в то время как у врачей г. Кишинева ведущим препаратом оказался ципрофлоксацин (35,3-40,0% назначений, соответственно). Достоверные различия между регионами по указанным препаратам были отмечены при анализе структуры назначений при ВП. Офлоксацин и моксифлоксацин доктора обоих городов применяли с варьирующей частотой, зависящей от конкретной нозологии, но не достигавшей уровня статистической значимости.

Представляя обсуждение результатов, полученных для когорты пациентов с ОБ, следует напомнить, что действующими клиническими рекомендациями при отсутствии дополнительных показаний применение антимикробных препаратов при ОБ не показано. С одной стороны, антибиотики при ОБ не оказывают достоверного влияния на динамику заболевания, с другой – способствуют повышению резистентности бактерий к антимикробной фармакотерапии. Тем не менее, многими авторами признается, что кашель с гнойной мокротой у больных ОБ может являться показанием,

Таблица 2

Table 2

Структура (в %) назначения врачами медицинских организаций г. Курска и г. Кишинева представителей (наиболее востребованных) различных классов лекарственных средств, для фармакотерапии заболеваний респираторного тракта

The structure (in %) of prescribing by doctors of medical organizations in Kursk and Chisinau representatives of (the most popular) various classes of drugs for the pharmacotherapy of respiratory tract diseases

Группы антибактериальных средств Groups of antibacterial agents	Антибактериальные препараты Antibacterial agents	ОБ с гнойной мокротой AB with purulent sputum		Обострение ХОБЛ с гнойной мокротой Exacerbation of COPD with purulent sputum		Нетяжелая ВП Non-severe community-acquired pneumonia	
		Курск Kursk	Кишинев Chisinau	Курск Kursk	Кишинев Chisinau	Курск Kursk	Кишинев Chisinau
Пенициллины Penicillins	Ампициллин Ampicillin	5.7	25.6***	10.0	13.0	3.0	27.8***
	Амоксициллин Amoxicillin	88.7	57.5***	80.0	65.2	89.5	55.6***
Ингибиторозащищенные пенициллины Inhibitor-protected penicillins	Амоксициллин + сульбактам Amoxicillin + sulbactam	21.7	20.0	11.7	13.2	14.3	17.1
	Амоксициллин + клавулановая кислота Amoxicillin + clavulanic acid	67.5	60.0	70.3	52.6	75.5	60.0
Цефалоспорины Cephalosporins	Цефуроксим аксетил Cefuroxime axetil	10.7	8.9	10.6	19.5	10.7	16.7*
	Цефотаксим Cefotaxime	23.6	10.8	23.0	19.5	24.0	12.1
	Цефтриаксон Ceftriaxone	20.7	19.6	23.5	23.0	20.7	30.3*
	Цефиксим Cefixime	24.3	19.6	27.0	11.5**	24.0	18.2
	Цефоперазон Cefoperazone	5.0	12.5	2.9	14.9***	5.0	7.6
Макролиды Macrolides	Эритромицин Erythromycin	4.4	17.7*	5.8	8.1	4.7	4.2
	Джозамицин Josamycin	23.9	5.9*	31.8	8.1	24.3	4.2*
	Кларитромицин Clarithromycin	40.7	38.2	36.5	43.3	32.7	54.1
	Азитромицин Azithromycin	31.0	38.2	25.9	40.5	38.3	37.5
Фторхинолоны Fluoroquinolones	Офлоксацин Ofloxacin	11.4	29.4	16.0	4.2	7.5	20.0
	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	14.0	35.3	19.4	37.5	9.7	40.0**
	Левифлоксацин Levofloxacin	43.0	17.6	39.6	29.1	46.2	13.3*
	Моксифлоксацин Moxifloxacin	17.7	5.9	14.6	20.8	20.4	6.7

для стартового назначения антибактериальной терапии [15-18], поэтому в настоящее исследование включали рекомендации респондентов по назначению антибактериальных лекарственных средств именно этим пациентам.

На сегодняшний день нет согласованной позиции клинических рекомендаций относительно выбора АБП у больных ОБ, поскольку проведенные рандомизированные клинические исследования не выявили статистически значимых отличий между основными классами препаратов (пенициллинами, цефалоспорины, макролидами и респираторными фторхинолонами) по показателю излечения или улучшения при ОБ. Имеющиеся в литературе данные позволяют рекомендовать таким больным амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин и кларитромицин [19].

В нашем исследовании препаратами-лидерами по назначению при ОБ с гнойной мокротой были цефалоспорины: в г. Курске их доля составила 24,0% (чаще всего назначался цефиксим), а в г. Кишиневе – 26,8% (лидерами были цефиксим и цефтриаксон). Второе место в г. Курске заняли ингибиторозащищенные пенициллины – 20,5% назначений (чаще всего назначался амоксициллин/клавуланат), в то время как в г. Кишиневе – незащищенные формы пенициллинов – 22,5% назначений (лидером был амоксициллин). Третье место осталось за макролидами – 19,3% и 16,3% для г. Курска и г. Кишинева, соответственно (курские врачи чаще всего предпочитали кларитромицин, Кишиневские – кларитромицин и азитромицин).

В аналогичном по дизайну фармакоэпидемиологическом исследовании Филатовой К.А., 2016 при анализе историй болезни пациентов с диагнозом острый бронхит среди антибактериальных препаратов также лидировали цефалоспорины (39% от всех назначений), второе место занимали ингибиторозащищенные пенициллины (21%) и различные фторхинолоны (21%); макролиды были назначены в 11% случаев, соответственно [20]. Особенно следует учесть тот факт, что при назначении фармакотерапии врачами в этом исследовании не были оценены вышеназванные показания к назначению антибактериальной терапии при ОБ и ее получали 100% пациентов. Интересен также зарубежный опыт в отношении этих больных. Так, в проведенных ранее в Испании исследованиях АБП по поводу ОБ получали более чем 80% пациентов, аналогичные подходы демонстрировали врачи из США и других стран [21, 22].

В качестве противомикробной фармакотерапии у больных с обострением ХОБЛ и гнойной мокротой врачи обоих исследуемых когорт чаще всего рекомендовали цефалоспорины:

29,4% и 36,1% для г. Курска и г. Кишинева, соответственно; среди них – цефиксим, цефтриаксон и цефотаксим были лидерами в г. Курске, в то время как в г. Кишиневе были приоритетны цефтриаксон, цефотаксим и цефуроксим аксетил. Второе и третье места в г. Курске заняли фторхинолоны и ингибиторозащищенные пенициллины (24,8% и 22,1%, соответственно), в г. Кишиневе – ингибиторозащищенные пенициллины и макролиды (15,8% и 15,4%, соответственно).

Действующие клинические рекомендации по ХОБЛ [3, 23] и зарубежные авторы [24, 25] рекомендуют выбор терапии у таких пациентов согласовывать с тяжестью течения заболевания и наличием факторов риска. С учетом дизайна исследования под эти рамки в клинических рекомендациях попадают: категория больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска (в этом случае рекомендованы пенициллины, макролиды и цефалоспорины 3-го поколения), а также категория пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения с наличием факторов риска (препараты выбора – ингибиторозащищенные пенициллины и респираторные фторхинолоны). Обновленные в 2022г. Международные рекомендации GOLD [26] предлагают выбор ингибиторозащищенных аминопенициллинов, макролидов, в некоторых случаях – тетрациклинов.

Сопоставляя полученные результаты с данными литературы, следует привести результаты исследования Видякиной Е.Э., Мальчиковой С.В., 2016, по результатам которого 23,9% больных на амбулаторном этапе получали ингибиторозащищенные пенициллины, 13,4% – макролиды, 16,4% – цефалоспорины 3-го поколения, соответственно [27]. Также авторы отмечают назначение фармакотерапии, не имеющей доказательной базы у этого контингента больных: витамин Е, глюконат кальция и др.

Следует отметить, что во многих случаях фармакоэпидемиологические исследования были проведены для стационарных случаев назначения антибиотиков, а сама структура их назначений претерпевала изменения в ответ на оптимизацию клинических рекомендаций. Так. Бочанова Е.Н. и соавт., 2015 продемонстрировали, что приоритет в назначениях принадлежал цефтриаксону, левофлоксацину и азитромицину, что соответствовало действующим на тот момент клиническим рекомендациям [28].

При анализе когорты больных с нетяжелой ВП было установлено, что в г. Курске практикующие врачи предпочитали назначать макролиды (чаще – азитромицин и кларитромицин), ингибиторозащищенные пенициллины (чаще – амоксициллин/клавуланат) и цефалоспорины

(преимущественно 3-го поколения). Их Кишиневские коллеги чаще назначали цефалоспорины (в основном 3-го поколения) и пенициллины (в том числе ингибиторозащищенные), доля макролидов была существенно меньше.

Клинические рекомендации предусматривают разделение пациентов с нетяжелой ВП на две категории. К первой отнесены больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 месяца системные антибиотики 2 дня и более и не имеющие дополнительных факторов риска (к ним относятся пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение 2-х суток и более в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней). В этом случае препарат выбора – амоксициллин внутрь, альтернатива – азитромицин или кларитромицин внутрь. Ко второй категории относят больных, имеющих вышеперечисленные критерии, повышающие риск инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями. В этом случае препараты выбора – пероральные ингибиторозащищенные пенициллины, альтернатива – пероральные респираторные фторхинолоны [29].

В исследовании Дерюшкина В.Г. и соавт., 2019, проведенному в г. Москва у больных с внебольничной пневмонией в амбулаторной практике лидерами антибактериальной терапии были амоксициллин/клавуланат (49,0%), амоксициллин (25,5%) и различные цефалоспорины (15,7%) [30]. Авторы исследования пришли к выводу, что предпочитаемая терапия не полностью соответствовала действующим клиническим рекомендациям.

Эти же авторы в другом, фармакоэкономическом исследовании [31] также отмечают, что существенная доля расходов (около 50%) была связана с назначением цефалоспоринов, не указанных в рекомендациях в числе препаратов первого выбора, из них 30,54% приходилось на цефтриаксон. Доля макролидов составила 18,67%, амоксициллина – всего 5,23%. Опыт ряда зарубежных исследований демонстрирует аналогичную тенденцию. Так, в работе Trinh НТ и соавт., 2015 [32] 29,3% больных ВП получали цефалоспорины третьего поколения, среди получавших комбинацию антибиотиков (в большинстве случаев необоснованную) доля этих препаратов достигала 40,4%.

Таким образом, сопоставление структуры назначений различных классов антибактериальных препаратов, применяемых для терапии больных с инфекцией респираторной системы, с действующими клиническими рекомендация-

ми, свидетельствует о том, что врачи г. Кишинева и г. Курска реализуют фармакотерапию данного контингента больных в соответствии с требованиями современных протоколов и рекомендаций по ведению пациентов с указанной патологией. Вместе с тем, фиксируются случаи нерационального назначения отдельных лекарственных средств, не имеющих приоритетного положения в схемах фармакотерапии пациентов с рассматриваемыми нозологиями.

Учитывая, что средний стаж работы анкетированных врачей г. Кишинева достоверно превалировал над аналогичным показателем у коллег из г. Курска, кроме того, имело место отличие по числу респондентов, имеющих различную специализацию, а также работающих в амбулаторных и стационарных учреждениях, это могло, в определенной мере, повлиять на выбор препаратов, назначаемых для фармакотерапии больных с инфекцией респираторной системы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Поветкин С.В. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; Гикавый В.И. – разработка дизайна исследования, критический пересмотр текста статьи; Левашова О.В. – набор и систематизация материала, написание текста статьи; Корнилов А.А. – набор и систематизация материала, систематизация и анализ данных литературы, сопоставление полученных и литературных данных; Бачински Н.Г. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; Подгурски Л.А. – набор и систематизация материала, систематизация и анализ данных литературы, сопоставление полученных и литературных данных; Цуркан Л.М. – набор и систематизация материала, формулировка заключения; Сараев И.А. – статистическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зайцев А.А. Современный взгляд на режимы антимикробной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2016;24(12):786–790 [Zaitsev A.A. Modern view on antimicrobial therapy regimens for community-acquired infections of the lower respiratory tract. *Russian medical inquiry*. 2016;24(12):786–790 (in Russ.)]. EDN: WHKNON.
2. *Pneumonia comunitară la adult. Protocol clinic național*. Chișinău. 2020. 39p. [Community-acquired Pneu-

- monia in the adult. *National clinical Protocol*. Chisinau. 2020. 39 p. [(in Rom.)].
3. *Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Protocol clinic national*. Chișinău. 2020. 39p. [*Chronic obstructive bronchopneumopathy. National clinical Protocol*. Chisinau. 2020. 39 p. [(in Rom.)].
4. Белевский А.С., под ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) перевод. Москва: Российское респираторное общество, 2014:92. [Belevsky A.S., ed. *Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014)* translated. Moscow: Russian Respiratory Society, 2014: 92. (in Russ.)].
5. Мавзютова Г.А., Кузовкина О.З., Галиева Г.А., Хасанова Г.Ф., Мавзютова А.А. Этиологические и иммунологические особенности инфекций нижних дыхательных путей. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019;(3):10 [Mavzyutova G.A., Kuzovkina O.Z., Galieva G.A., Khasanova G.F., Mavzyutova A.A. Etiological and immunological features of lower respiratory tract infections. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2019;(3):10 (in Russ.)]. DOI:10.24411/2304-9081-2019-13019. EDN: PXSAQB.
6. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: подходы к рациональной антибактериальной терапии. *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;(1):45–51 [Sinopalnikov A. I. Community-acquired infections of the lower respiratory tract: approaches to rational antibacterial therapy. *Bolezni organov dykhaniya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum*. 2017;(1):45–51 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.1.45-51. EDN: ZSMBFN.
7. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;26(5):47–60 [Sinopalnikov A. I. Antibiotics and community-acquired infections of the lower respiratory tract. To whom? Which one? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019;26(5):47–60 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.47-60. EDN: FXUBVI.
8. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей у взрослых: диагностика и антимикробная химиотерапия. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(40):28–43 [Sinopalnikov A.I., Romanovskikh A.G. Community-acquired lower respiratory tract infections in adults: diagnosis and antimicrobial chemotherapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;(40):28–43 (in Russ.)]. EDN: SXMYVL.
9. Лазарева Н.Б. Амбулаторная терапия инфекций нижних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2012;(3):8–11 [Lazareva N.B. Outpatient therapy of lower respiratory tract infections. *Medical council*. 2012;(3):8–11 (in Russ.)]. EDN: OYGCWL.
10. Зайцев А.А. Эпидемиология и фармакотерапия инфекций нижних дыхательных путей: место «защищенных» аминопенициллинов. *Медицинский совет*. 2018;(15):76–81 [Zaitsev A. A. Epidemiology and pharmacotherapy of lower respiratory tract infections: the place of "protected" aminopenicillins. *Medical council*. 2018;(15):76–81 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-76-81. EDN: VBMBQX.
11. Крамарев С.А., Гречуха Е.О. Аспекты лечения инфекций нижних дыхательных путей с точки зрения клинических руководств разных стран (бронхиолит, бронхит, внебольничная пневмония). *Актуальная инфектология*. 2019;7(4):181–188 [Kramarev S. A., Grechukha E.O. Aspects of the treatment of lower respiratory tract infections from the point of view of clinical guidelines from different countries (bronchiolitis, bronchitis, community-acquired pneumonia). *Aktual'naya infektologiya*. 2019;7(4):181–188 (in Russ.)]. DOI: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178878. EDN: IKNLWSW
12. Bacinschi N., Pleșca C., Caracaș A., Vasilache E., Știrba D., Guțu I. Terapia antibacteriană a pneumoniilor comunitare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2021;1(69):116–120. [Bacinschi N., Plesca C., Caracas A., Vasilache E., Shtirba D, Gutu I. antibacterial therapy of community pneumonias. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*. 2021;1(69):116–120 (in Rom.)]. DOI: 10.52692/1857-0011.2021.1-69.
13. Боровиков, В. П., Боровиков И.П. *Statistica: стат. анализ и обработка данных в среде Windows*. Москва: Информационно-издательский дом «Филинъ», 1998. 608 с. [Borovikov, V. P., Borovikov I.P. *Statistica: stat. data analysis and processing in the Windows environment*. Moscow: Informatsionno-izdatel'skiy dom «Filin'», 1998. 608 p. (in Russ.)].
14. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Москва: Практика, 1998. 459 с. [Glants S. *Medico-biological statistics*. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (in Russ.)].
15. *Острый бронхит у взрослых. Клинические рекомендации*. Москва, 2022. 40с. [*Acute bronchitis in adults. Clinical recommendations*. Moscow. 2022. 40p. (in Russ.)].
16. Wark P. *Bronchitis (acute)*. BMJ Clin Evid. 2015:1508.
17. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Фармакотерапия острого бронхита. *Consilium medicum*. 2012;(14): 16–21 [Zaitsev A.A., Kulagina I.T. Pharmacotherapy of acute bronchitis. *Consilium medicum*. 2012;(14): 16–21 (in Russ.)]. EDN: RAIFPJ.
18. Mainous A.G. 3rd, Saxena S., Hueston W.J., Everett C.J., Majeed A. Ambulatory antibiotic prescribing for acute bronchitis and cough and hospital admissions for respiratory infections: time trends analysis. *J R Soc Med*. 2006;99(7):358–362. DOI: 10.1177/014107680609900719.
19. Дворецкий Л.И. Пожилой больной острым и хроническим бронхитом: Ключевые вопросы антибактериальной терапии. *Фарматека*. 2015;6(299):39–45 [Dvoretzky L.I. Elderly patient with acute and chronic bronchitis: Key issues of antibacterial therapy. *Pharmateca*. 2015;6(299):39–45 (in Russ.)]. EDN: TQANER.

20. Филатова К.А. Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии острого бронхита в амбулаторной практике. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6(5):935 [Filatova K. A. Pharmacoepidemiological analysis of antibacterial therapy of acute bronchitis in outpatient practice. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2016;6(5):935 (in Russ.)]. EDN: XCYYPB.
21. Picazo J.J., Perez-Cecilia E., Herreras A., Grupo DIRA en Atencion Primaria. Respiratory infections outside the hospital. DIRA study. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:410–416. DOI: 10.1016/s0213-005x(03)72978-4.
22. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997;278:901–904.
23. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации*. Москва, 2021. 60с. [*Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations*. Moscow, 2021. 60p. (in Russ.)].
24. Wilson R., Anzueto A., Miravittles M., Arvis P., Alder J., Haverstock D., Trajanovic M., Sethi S. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J*. 2012;40(1):17–27. DOI: 10.1183/09031936.00090311.
25. Yoon H.I., Lee C.H., Kim D.K., Park G.M., Lee S.M., Yim J.J., Kim J.Y., Lee J.H., et al. Efficacy of levofloxacin versus cefuroxime in treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:329–334. DOI: 10.2147/COPD.S41749.
26. *The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (updated 2022), the Pocket Guide (updated 2022)*. 2022. 177p.
27. Видякина Е.Э., Мальчикова С.В. Изучение типичной практики ведения больных хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторном этапе. *Практическая медицина*. 2016;3(95):22–24 [Vidyakina E.E., Malchikova S.V. The study of the typical practice of managing patients with chronic obstructive pulmonary disease at the outpatient stage. *Prakticheskaya meditsina*. 2016;3(95):22–24 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-158-160. EDN: WAIBUX.
28. Бочанова Е.Н., Зырянов С.К., Демко И.В., Гордеева Н.В., Головина Н.И. Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов в пульмонологии (на примере отделения пульмонологии краевой клинической больницы). *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(4):95–98 [Bochanova E.N., Zyryanov S.K., Demko I.V., Gordееva N.V., Golovina N.I. Pharmacoepidemiology of antibacterial drugs in pulmonology (on the example of the Department of pulmonology of the regional clinical hospital). *Clinical pharmacology and therapy*. 2015;24(4):95–98 (in Russ.)]. EDN: VPRAPL.
29. *Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации*. Москва, 2021. 96с. [*Community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations*. Moscow. 2021. 96p. (in Russ.)].
30. Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Ульянова Е.А., Гацура С.В. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии – результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики. *Качественная клиническая практика*. 2019;(4):50–54 [Deryushkin V.G., Ternavsky A.P., Ulyanova E.A., Gatsura S.V. The choice of an antibiotic for community-acquired pneumonia - the results of a survey of doctors and an analysis of real outpatient practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(4):50–54 (in Russ.)]. DOI 10.1016/2588-0519-2019-4-50-54. EDN: IPOVEA.
31. Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Гацура С.В. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13 (4):329–336 [Deryushkin V.G., Ternavsky A.P., Gatsura S.V. Pharmacoeconomical analysis of the appointment of antimicrobial drugs of the first choice for outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13 (4):329–336 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.048. EDN: BJOU ME.
32. Trinh H.T., Hoang P.H., Cardona-Morrell M., Nguyen H.T., Vu D.H., Dong P.T., Cao T.T., Nguyen S.T., et al. Antibiotic therapy for inpatients with community-acquired pneumonia in a developing country. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(2):129–136. DOI: 10.1002/pds.3614.

Поступила в редакцию 14.09.2022

Подписана в печать 23.12.2022

Для цитирования: Поветкин С.В., Гикавый В.И., Левашова О.В., Корнилов А.А., Бачински Н.Г., Подгурски Л.А., Цуркан Л.М., Сараев И.А. Сравнительная фармакоэпидемиологическая характеристика назначений антибактериальных препаратов, применяемых у больных с инфекцией нижних дыхательных путей в условиях типичной практики г. Курска и г. Кишинёва. *Человек и его здоровье*. 2022;25(4):44–53. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/05. EDN: LRXAUQ

COMPARATIVE PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANTIBACTERIAL DRUGS PRESCRIPTIONS USED IN PATIENTS WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION IN A TYPICAL PRACTICE IN KURSK AND CHISINAU

© Povetkin S.V.¹, Gikavy V.I.², Levashova O.V.¹, Kornilov A.A.¹, Bachinsky N.G.², Podgursky L.A.²,
Tsurkan L.M.², Saraev I.A.¹

¹ **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² **Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy (N. Testemițanu USMF)**

165, Stefan cel Mare si Sfint av., Chisinau, 2004, Republic of Moldova

Objective: to study the structure of medical prescriptions for antibacterial drugs used in patients with various types of infection of the bronchopulmonary system in the conditions of typical practice in Kursk (Russian Federation) and Chisinau (Republic of Moldova).

Materials and methods. In order to assess the structure of prescribing various classes of antibacterial agents used to treat patients with infections of the respiratory system, a survey of doctors from medical organizations in Kursk and Chisinau was conducted in the period from October 2019. to January 2020 as a one-time descriptive study. As model diseases are taken: acute bronchitis with purulent sputum, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum, non-severe community-acquired pneumonia.

Results. The leaders in prescription for acute bronchitis with purulent sputum were cephalosporins: in Kursk, their share was 24% (cefixime was most often prescribed), and in Chisinau, 26.8% (leaders were cefixime and ceftriaxone). In patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and purulent sputum, doctors from both cohorts also more often recommended cephalosporins: 29.4% and 36.1% for Kursk and Chisinau, respectively; among them, cefixime, ceftriaxone and cefotaxime were leaders in Kursk, while ceftriaxone, cefotaxime and cefuroxime axetil were the priorities in Chisinau. For non-severe community-acquired pneumonia, doctors in Kursk preferred macrolides (more often – azithromycin and clarithromycin), inhibitor-protected penicillins (more often - amoxicillin/clavulanate) and cephalosporins (mainly of the 3rd generation), in Chisinau, cephalosporins (mainly of the 3rd generation) and penicillins (including inhibitor-protected) were more often prescribed, the proportion of macrolides was significantly less.

Conclusion. Doctors from Chisinau and Kursk implement pharmacotherapy for this group of patients in accordance with modern clinical guidelines; at the same time, cases of irrational use of certain medicines are recorded.

Keywords: pharmacoepidemiology; pharmacotherapy; acute bronchitis; chronic obstructive pulmonary disease; community-acquired pneumonia; antibiotics.

Povetkin Sergey V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

Ghicavii Victor I. – Dr. Sci. (Med.), University Professor, Correspondent of ASM, Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, N. Testemițanu USMF, Chisinau, Republic of Moldova. ORCID iD: 0000-0002-1412-5184. E-mail: pharmclin@yahoo.com

Levashova Oksana V. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4536-6263. E-mail: levashovaov@kursksmu.net

Kornilov Arsen A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0197-9826. E-mail: kornilovaa@kursksmu.net

Batchinschi Nicolae G. – Dr. Sci. (Med.), University Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, N. Testemițanu USMF, Chisinau, Republic of Moldova. ORCID iD: 0000-0003-4854-5715. E-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Podgurschi Lilia A. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, N. Testemițanu USMF, Chisinau, Republic of Moldova. ORCID iD: 0000-0002-5922-7838. E-mail: pharmclin@yahoo.com

Turcan Lucia M. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, N. Testemițanu USMF, Chisinau, Republic of Moldova. ORCID iD: 0000-0003-1904-9464. E-mail: pharmclin@yahoo.com

Saraev Igor A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Internal Diseases No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: saraevia@kursksmu.net

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Povetkin S.V. – development of the research concept, editing of the article text; Gikavy V.I. – development of research design,

critical revision of the text of the article; Levashova O.V. – collection and systematization of the material, writing the text of the article; Kornilov A.A. – collection and systematization of material, systematization and analysis of literature data, comparison of received and literary data; Bachinsky N.G. – development of the research concept, editing the text of the article; Podgursky L.A. – collection and systematization of material, systematization and analysis of literature data, comparison of received and literary data; Tsurkan L.M. – collection and systematization of material, formulation of conclusion; Saraev I.A. – statistical data processing.

Received 14.09.2022
Accepted 23.12.2022

For citation: Povetkin S.V., Gikavy V.I., Levashova O.V., Kornilov A.A., Bachinsky N.G., Podgursky L.A., Tsurkan L.M., Saraev I.A. Comparative pharmacoepidemiological characteristics of antibacterial drugs prescriptions used in patients with lower respiratory tract infection in a typical practice in Kursk and Chisinau. *Humans and their health*. 2022;25(4):44–53. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/05. END: LRXAUQ