

УДК 616.24-036.12-085

Я. О. Дзюблик

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Дослідження ефективності диференційованих схем емпіричної антимікробної хіміотерапії у хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ без факторів ризику синьогнійної інфекції

Ключові слова: ХОЗЛ, інфекційне загострення, ефективність лікування, вартість.

Загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є основним фактором прогресування даної патології, госпіталізації пацієнтів, погіршення якості їх життя, зростання смертності та збільшення економічних витрат [1, 2].

Найбільш часта причина загострення ХОЗЛ – це інфекція трахеобронхіального дерева, яка в більшості випадків викликається бактеріальними збудниками [2].

Основою терапії хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ є антибактеріальні препарати, які призначають з урахуванням їх фармакодинаміки та фармакокінетики, а також доказів клінічної та бактеріологічної ефективності, отриманих у рандомізованих контрольованих дослідженнях [7]. Більшість лікарів у світі використовують ці лікарські засоби при будь-якому загостренні ХОЗЛ [3, 5, 6]. Такий принцип, на жаль, сприяє тому, що антибактеріальні препарати у понад 50 % випадків використовуються нерационально, що призводить до зростання резистентності бактеріальних збудників, підвищення частоти побічних і токсичних реакцій, подовження терміну лікування, а також збільшення його вартості [7].

Мета дослідження: оцінити ефективність диференційованих схем емпіричної антимікробної хіміотерапії хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ без факторів ризику синьогнійної інфекції та дослідити фармакоеконімічні аспекти їх застосування.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 78 пацієнтів із інфекційним загостренням ХОЗЛ без факторів ризику щодо інфекції, спричиненої синьогнійною паличкою (*P. aeruginosa*), до яких належали:

- нещодавні госпіталізації;
- часті (більше 4 разів на рік) або нещодавні (в останні 3 місяці) призначення антибіотиків;
- вкрай тяжкий перебіг ХОЗЛ (ОФВ₁ < 30 %);
- застосування системних глюкокортикостероїдів (більше 10 мг преднізолону на добу протягом останніх 2 тижнів).

Пацієнтів даної групи методом рандомізації було розподілено залежно від застосованої схеми антибіотикотерапії на 3 підгрупи у співвідношенні 1 : 1 : 1. Кожному із пацієнтів, включених у дослідження, надавався відповідний порядковий номер. Хворі з номерами 1, 4, 7 і т. д. увійшли до I підгрупи, з номерами 2, 5, 8 і т. д. – до II підгрупи, з номерами 3, 6, 9 і т. д. – до III підгрупи. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Вибір антибіотика здійснювався з урахуванням міжнародних та національних рекомендацій [4, 8]. Ефективність його оцінювали через 5 і 10 діб від моменту призначення. Якщо на 5-й день прийому антибактеріального препарату ефект був відсутнім

або спостерігалось погіршення стану пацієнта, антибіотик замінювали на іншій (альтернативний) засіб.

Хворі I підгрупи (26 пацієнтів) отримували перорально амоксицилін / клавуланат (аугментин, виробництва GSK, Велика Британія) в дозі 1000 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 5–10 діб (в середньому 7,8 доби).

Пацієнтам II підгрупи (26 пацієнтів) призначали перорально левофлоксацин (таванік, виробництва Авестіс Фарма, Франція) у дозі 500 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі протягом 5–10 діб (в середньому 7,4 доби).

В III підгрупі (26 осіб) використовували парентерально (внутрішньом'язово) ертапенем (інванз, виробництва MSD, США) у дозі 1 г 1 раз на добу протягом 5–7 діб (в середньому 5,6 доби).

Між підгрупами не було суттєвих відмінностей за складом бронхолітичної, протизапальної, муколітичної терапії, а також терапії супутніх захворювань, які могли б призвести до появи систематичної похибки.

Обстеження хворих включало в себе загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, проведення фізикального обстеження, застосування лабораторних методів дослідження, таких як загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія) та спеціальні (спірометрія) методи обстеження. Отримані дані обробляли із використанням стандартних методів варіаційної статистики.

При проведенні фармакоекономічного дослідження у хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ використовували метод «мінімізації вартості». Вибір цього методу аналізу був зумовлений відсутністю статистично

достовірних відмінностей у клінічній ефективності порівнюваних режимів антимікробної терапії та статистично достовірних відмінностей у їх безпечності та переносимості.

Робота виконана за кошти держбюджету.

Результати та їх обговорення

Клінічну характеристику хворих обох груп до початку антибактеріальної терапії наведено у таблиці 1.

Наведені в таблиці 1 дані свідчать про повну співставність всіх підгруп за усіма показниками дослідження. Супутні захворювання (хронічний гайморит, хронічний холецистит, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма тощо) виявили в усіх хворих.

В процесі лікування в усіх підгрупах спостерігали однакову позитивну динаміку основних клінічних проявів ХОЗЛ ($p > 0,05$). Позитивні зміни виявили у значній кількості хворих вже на 5-й день від початку антибактеріальної терапії. Так, в цей період спостереження температура тіла залишалася субфебрильною у $(15,4 \pm 7,1) \%$ хворих I підгрупи та у $(11,5 \pm 6,3) \%$ пацієнтів II підгрупи. Крім того, у переважній більшості випадків $(85,4 \%$ – у I підгрупі, $88,5 \%$ – у II підгрупі, $96,2 \%$ – у III підгрупі) зменшувалась інтенсивність кашлю та кількість гнійної мокроты.

Разом з тим, через 5 днів від початку лікування температура тіла не знизилась у 4 $(15,4 \%)$ хворих I, у 3 $(11,5 \%)$ – II та у 1 $(3,8 \%)$ – III підгрупи, що супроводжувалося деяким посиленням кашлю, збільшенням кількості гнійної мокроты та кількості лейкоцитів у загальному аналізі крові. Такий стан пацієнтів розцінили як неефективність призначеного антибіотика, що й стало приводом для заміни його

Клінічна характеристика хворих до початку лікування

Таблиця 1

Показник	Підгрупа хворих		
	I (n = 26)	II (n = 26)	III (n = 26)
Вік, роки	61,4 $\pm$ 4,9	66,3 $\pm$ 5,7	60,8 $\pm$ 5,0
Температура тіла < 37 °C, % хворих	65,4 $\pm$ 9,3	53,8 $\pm$ 9,8	50,0 $\pm$ 9,8
Температура тіла > 37 °C $\leq$ 38 °C, % хворих	34,6 $\pm$ 9,3	46,2 $\pm$ 9,8	50,0 $\pm$ 9,8
Задишка при звичайному фізичному навантаженні, % хворих	15,4 $\pm$ 7,1	23,1 $\pm$ 8,3	19,2 $\pm$ 7,7
Задишка при незначному фізичному навантаженні, % хворих	76,9 $\pm$ 7,1	73,1 $\pm$ 8,7	69,3 $\pm$ 9,0
Задишка у спокої, % хворих	7,7 $\pm$ 5,2	3,8 $\pm$ 3,7	11,5 $\pm$ 6,3
Кашель, % хворих	100	100	100
Виділення мокроты, % хворих	92,3 $\pm$ 5,2	96,2 $\pm$ 3,7	100
Хрипи в легенях, % хворих	88,5 $\pm$ 6,3	92,3 $\pm$ 5,2	96,2 $\pm$ 3,7
Кількість лейкоцитів у крові, $\times 10^9/\text{л}$	10,3 $\pm$ 1,1	9,7 $\pm$ 0,6	9,9 $\pm$ 1,2
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	21,3 $\pm$ 1,8	19,4 $\pm$ 1,6	18,3 $\pm$ 1,3

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих наприкінці лікування

Показник	Підгрупа хворих		
	I (n = 26)	II (n = 26)	III (n = 26)
Температура < 37 °C, % хворих	92,3 ± 5,2	96,3 ± 3,7	100
Температура > 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	7,7 ± 5,2	3,8 ± 3,7	0
Задишка при звичайному фізичному навантаженні, % хворих	76,9 ± 8,3	69,2 ± 9,1	65,4 ± 9,3
Задишка при незначному фізичному навантаженні, % хворих	23,1 ± 8,3	30,8 ± 9,1	34,6 ± 9,3
Кашель, % хворих	100	100	96,2 ± 3,7
Виділення мокроти, % хворих	84,6 ± 7,1	96,2 ± 3,7	80,8 ± 7,7
Хрипи в легенях, % хворих	76,9 ± 8,3	84,6 ± 7,1	69,2 ± 9,1
Кількість лейкоцитів в крові, × 10 ⁹ /л	5,1 ± 1,4	6,3 ± 1,1	5,5 ± 1,0
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	6,1 ± 1,3	7,2 ± 1,2	5,0 ± 0,7
Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено (p > 0,05).			

на альтернативний препарат. Як препарат другого ряду в I та II підгрупах призначали парентерально ертапеном по 1,0 г один раз на добу протягом 5 діб, а в III – додатково застосовували левофлоксацин по 500 мг один раз на добу протягом 5 діб.

Після лікування температура тіла була субфебрильною лише у (7,7 ± 5,2) % хворих I підгрупи та у (3,8 ± 3,7) % – II (табл. 2). Позитивною була динаміка задишки – в усіх обстежених вона суттєво зменшувалася після лікування. Динаміка кашлю, виділення мокроти та наявності хрипів у легенях була менш вираженою, однак після лікування ці симптоми також зменшувались у переважній більшості випадків.

Позитивна клінічна динаміка супроводжувалася покращенням показників загального аналізу крові. Після лікування достовірно (p < 0,05) зменшилася кількість лейкоцитів у крові у пацієнтів всіх підгруп: I – до (5,1 ± 1,4) × 10⁹/л; II – до (6,3 ± 1,1) × 10⁹/л; III – до (5,5 ± 1,0) × 10⁹/л (див. табл. 2). Такою ж позитивною була динаміка швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Після лікування цей показник достовірно (p < 0,05) знизився у хворих трьох підгруп: I – до (6,1 ± 0,5), II – до (7,2 ± 1,2) мм/год, III – до (5,0 ± 0,7) мм/год.

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не виявили достовірних відмінностей між підгрупами порівняння у частоті виникнення небажаних явищ, які зареєстрували під час лікування у (23,1 ± 8,3) % хворих I підгрупи, у (19,2 ± 7,7) % – II, у (15,4 ± 7,1) % – III (p > 0,05). Усі зареєстровані небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або корекції дози призначеної терапії. Найчастіше у хворих в усіх підгрупах виявляли транзиторне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), діарею, біль у шлунку тощо.

Аналіз динаміки клініко-лабораторних даних свідчить, що проведена антибактеріальна монотерапія сприяла досягненню однаково позитивних результатів (покращення) в усіх підгрупах: у (84,6 ± 7,1) % хворих I підгрупи, у (88,5 ± 6,3) % – II та у (96,2 ± 3,7) % – III (p > 0,05).

Фармакоекономічний аналіз провели у всіх пацієнтів, яких було включено у дослідження і які завершили антимікробну терапію згідно з протоколом, а також у хворих, лікування яких цими засобами призупинили у зв'язку з їх клінічною неефективністю.

В структурі загальної вартості лікування у хворих було виявлено такі особливості. У пацієнтів I підгрупи найбільш суттєвими були витрати на антибіотикотерапію (табл. 3). Частка цих витрат становила 73,1 % від загальної вартості лікування, витрати на всю медикаментозну терапію – 83,8 %, а загальна вартість лікування антибіотиком дослідження – 15,5 %. Водночас вартість антибіотика дослідження становила 21,2 % від вартості всієї антибіотикотерапії, яка, в свою чергу, становила 18,5 % від загальних витрат на всю медикаментозну терапію. Витрати на лабораторні і діагностичні дослідження та консультації спеціалістів були несуттєвими. Вони становили лише 16,2 % від загальної вартості лікування.

В II і III підгрупах також найбільш суттєвими були витрати на антибактеріальну терапію (78,1 % та 94,7 %, відповідно). Вартість всієї медикаментозної терапії становила в II і III підгрупах 86,6 % та 96,8 % відповідно, а вартість лікування антибіотиком дослідження – 46,1 % та 83,9 % від загальної вартості лікування. Вартість лабораторних і діагностичних досліджень в цих підгрупах становила меншу частку загальної вартості лікування (13,4 % та 3,2 % відповідно).

Необхідно вказати, що вартість антибіотика дослідження, витрати на всю антибіотикотерапію та загальна

Таблиця 3

Показники витрат на лікування одного хворого із інфекційним загостренням ХОЗЛ у гривнях

Види витрат	Підгрупа хворих		
	I (n = 26)	II (n = 26)	III (n = 26)
Вартість антибіотика дослідження	99,6 ± 5,2	398,7 ± 7,5*	2877,0 ± 12,3#*
Вартість засобів для введення антибіотика дослідження	–	–	0,9 ± 0,7
Вартість трудових витрат на введення антибіотика дослідження	–	–	1,6 ± 1,1
Вартість всієї антибіотикотерапії	468,8 ± 7,0	675,6 ± 8,2*	3246,7 ± 15,6#*
Вартість іншої медикаментозної терапії	68,9 ± 6,6	73,5 ± 7,4	72,5 ± 7,1
Вартість лабораторних і діагностичних досліджень	84,4 ± 6,8	93,7 ± 6,3	80,9 ± 6,5
Вартість консультацій спеціалістів	19,4 ± 5,2	22,6 ± 4,6	27,3 ± 4,7
Загальна вартість лікування	641,5 ± 8,0	865,4 ± 8,3*	3427,4 ± 16,1#*

Примітки: * – достовірна різниця між першою та другою підгрупами ($p < 0,05$); # – достовірна різниця між першою та третьою підгрупами ($p < 0,05$); * – достовірна різниця між другою та третьою підгрупами ($p < 0,05$).

вартість лікування в I підгрупі були достовірно нижчими, ніж у II та III підгрупах, а в II – достовірно нижчими, ніж в III. В свою чергу, вартість інших видів витрат суттєво не відрізнялися в усіх підгрупах ($p > 0,05$).

Висновки

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що у хворих із інфекційним загостренням ХОЗЛ за відсутності факторів ризику щодо *P. aeruginosa* пероральна монотерапія захищеним амінопеніциліном (амоксацилін / клавуланат), фторхінолоном III покоління (левофлоксацин) та парентеральна монотерапія карбапенемом (ертапенем) є однаково високоефективними та безпечними.

Результати фармакоекономічного аналізу дають підставу вважати, що у пацієнтів із інфекційним загостренням ХОЗЛ за відсутності факторів ризику щодо *P. aeruginosa* фармакоекономічно доцільно використовувати пероральну форму захищеного амінопеніциліну як антибіотика вибору. Альтернативою у цього контингенту хворих можуть бути пероральна форма респіраторного фторхінолону або парентеральна форма ертапенему.

Список літератури

1. Перцева, Т. А. Инфекционное обострение ХОЗЛ: подходы к терапии [Текст] / Т. А. Перцева, О. В. Плеханова // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 4. – С. 39–41.
2. Феценко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы [Текст] / Ю. И. Феценко // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 1 (47). – С. 21–23.
3. Феценко, Ю. И. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Феценко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 2. – С. 5–8.
4. Феценко, Ю. И. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія [Текст]: метод. посібник / Ю. И. Феценко [та ін.]. – К., 2013. – 50 с.

5. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / А. Г. Чучалин // Здоровье Украины. – 2010. – № 3. – С. 40–41.

6. Lopez, A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A. D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.

7. Saint, S. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis [Text] / S. Saint, S. Bent, E. Vittinghoff // JAMA. – 1995. – Vol. 273 (12). – P. 957–960.

8. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead [et al.] // Clin. microbiology and infection. – 2011. – Vol. 17, Suppl. 6. – P. E1–E59.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ СХЕМ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ ХОЗЛ БЕЗ ФАКТОРОВ РИСКА СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Я. А. Дзюблик

Резюме

Цель исследования. Оценка клинической и экономической эффективности дифференцированных схем антибактериальной терапии у больных с инфекционным обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) без факторов риска синегнойной инфекции.

Материалы и методы. Обследовано 78 больных с инфекционным обострением ХОЗЛ без наличия у них факторов риска инфекции, вызванной синегнойной палочкой. Пациентов рандомизировали в 3 подгруппы. Пациенты I, II и III подгрупп получали лечение амоксициллин / клавуланатом в дозе 1000 мг два раза в сутки перорально, левофлоксацином в дозе 500 мг один раз в сутки перорально и эртапенемом в дозе 1,0 г один раз в сутки внутримышечно соответственно. Всем больным проводили комплексное клиническое, лабораторное и функциональное обследование.

Результаты. Анализ динамики клинко-лабораторных данных свидетельствует о том, что проведенная антибактериальная

монотерапия способствовала достижению одинаковых положительных результатов во всех подгруппах: у ($84,6 \pm 7,1$) % больных I подгруппы, у ($88,5 \pm 6,3$) % больных II подгруппы и у ($96,2 \pm 3,7$) % больных III подгруппы ($p > 0,05$). Стоимость терапии пациентов I подгруппы была достоверно ниже стоимости терапии во II и III подгруппах.

Выводы. Применение эмпирической терапии с использованием амоксициллина / клавуланата, левофлоксацина и эртапенема у больных с инфекционным обострением ХОЗЛ без факторов риска синегнойной инфекции является одинаково высокоэффективным и безопасным.

Ключевые слова: ХОЗЛ, инфекционное обострение, эффективность лечения, стоимость.

Научнопрактический журнал «Астма и аллергия», 2014, № 2

Я. А. Дзюблик

канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

клинико-функционального отделения

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,

03680, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 10

тел./факс 275 2004

email: dzublik@yahoo.com

**EFFECTIVENESS OF DIFFERENTIATED REGIMENS
OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS
WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE WITHOUT RISK FACTORS
FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION**

Ya. A. Dziublyk

Abstract

The aim of the study was to evaluate the clinical and economical effectiveness of differentiated regimens of antibacterial therapy of patients

with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) without risk factors for *P. aeruginosa* infection.

Materials and methods. 78 patients with AECOPD were randomized in 3 groups to receive treatment with either oral amoxicillin / clavulanate 1000 mg twice daily, or lefloxacin 500 mg once daily, or i/m ertapenem 1,0 once daily. All patients were examined using physical and laboratory tests.

Results. The similar positive results of treatment were achieved in all groups. The rate of clinical and laboratory improvement was ($84,6 \pm 7,1$) % in 1st group, ($88,5 \pm 6,3$) % – in 2nd group and ($96,2 \pm 3,7$) % – in 3rd group of study patients. The lowest cost of treatment was registered in 1st group.

Conclusion. The use of empiric therapy with either amoxicillin / clavulanate, levofloxacin and ertapenem in AECOPD patients without risk factors for *P. aeruginosa* infection was equally effective and safe.

Key words: COPD, infectious exacerbation, effectiveness of treatment, cost.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2014, 2

Ya. A. Dziublyk,

PhD, senior research assistant,

SO «National institute of phthysiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine»

03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10

tel/fax 275 2004

email: dzublik@yahoo.com