

О. Я. Дзюблик, Р. Є. Сухін, О. О. Мухін, С. С. Сімонов, В. В. Дяченко, Н. М. Недлінська, В. Г. Слабченко, Г. Б. Капітан, В. Я. Клягін, М. Г. Собко, Т. М. Єнгаличева, Л. В. Чечель, Е. М. Тумарова, Л. І. Пархотик

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З НЕТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України
Головний військовий клінічний госпіталь, м. Київ*

Негоспітальна пневмонія (НП) залишається важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язано, в першу чергу, з досить високими захворюваністю та смертністю, а також значними економічними втратами від цієї патології. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення особливостей НП та питань раціональної антибіотикотерапії цього захворювання [1–7].

Неможливість бактеріологічної верифікації діагнозу НП в першу-другу добу від початку захворювання ускладнює вибір адекватного антибактеріального препарату [1, 9]. В реальних умовах етіотропна терапія хворих на НП практично завжди емпірична і базується на ймовірній етіології НП та даних про підтверджену в контрольованих клінічних дослідженнях ефективність препаратів при НП відомої етіології. Поряд із пригніченням процесів життєдіяльності мікробних клітин, антибіотики є потужними селективними агентами, які сприяють відбору і поширенню резистентних до них мікроорганізмів. Тому закономірною є необхідність періодичного перегляду тактики антибактеріальної терапії з урахуванням змін складу збудників інфекції, поширення стійких до антибіотиків штамів патогенних та умовно-патогенних бактерій та спектра дії нових протимікробних препаратів [1–7].

Мета роботи — визначення ефективності та безпечності антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За єдиним протоколом відкритого порівняльного проспективного рандомізованого IV фази дослідження обстежили 272 хворих на НП з нетяжким перебігом, яких лікували в пульмонологічному відділенні Головного військового клінічного госпіталю (ГВКГ) МО України. Усі пацієнти — чоловіки віком від 16 до 67 років, середній вік — $(30,44 \pm 1,85)$ років.

В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення антибактеріальної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів. Основні критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність клінічних та рентгенологічних ознак пневмонії, яка виникла у них в амбулаторних умовах та мала нетяжкий перебіг, відсутність попередньої антибактеріальної терапії.

Діагноз НП нетяжкого перебігу встановлювали на основі аналізу даних клінічного, рентгенологічного та лабораторних методів досліджень. Усіх пацієнтів розподілили на 2 групи. До складу 1-ї групи дослідження включили 132 хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують

госпіталізації, віком до 60 років, без супутньої патології. До складу 2-ї групи дослідження включили 139 хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології та/або у віці 60 років та більше. Причиною госпіталізації усіх хворих дослідження були соціальні обставини (проходження строкової служби, проходження служби у віддалених районах, проживання у гуртожитку і т.п.).

В залежності від застосованих схем антибактеріальної терапії (відповідно до рекомендацій ряду національних і міжнародних консенсусів) кожную групу хворих на НП розподілили на дві підгрупи порівняння: 1-шу групу — на підгрупи 1.1 та 1.2, 2-гу групу — на підгрупи 2.1 та 2.2.

До підгрупи 1.1 включили 71 хворого (середній вік $(24,70 \pm 2,93)$ років), які отримували перорально амоксицилін (Хіконцил, фірми "KRKA", Словенія — 41 особа та Флемоксин Солютаб, фірми "Yamanouchi Europe", Нідерланди — 30 осіб) у дозі 500 мг 3 рази на добу незалежно від прийому їжі. Середня тривалість антибактеріального лікування хворих цієї підгрупи складала $(8,49 \pm 1,10)$ дня.

До підгрупи 1.2 включили 61 хворого (середній вік $(23,35 \pm 2,99)$ року), які отримували перорально: азитроміцин (Сумамед, фірми "Pliva", Словенія — 25 пацієнтів) у дозі 500 мг 1 раз на добу впродовж 3 днів за 1 годину до або через 2 год після прийому їжі або мідекаміцин (Макропен, фірми "KRKA", Словенія — 20 пацієнтів) у дозі 400 мг 3 рази на добу за 1 год до або через 2 год після прийому їжі, або кларитроміцин (Фромілід, фірми "KRKA", Словенія — 16 пацієнтів) у дозі 500 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Середня тривалість антибактеріального лікування хворих цієї підгрупи складала $(5,92 \pm 0,76)$ дня.

До підгрупи 2.1 увійшли 72 хворих (середній вік $(37,33 \pm 4,4)$ років), які отримували перорально амоксицилін/клавуланат (Аугментин, фірми "GSK", Велика Британія) у дозі 625 мг 3 рази на добу незалежно від прийому їжі. Середня тривалість антибактеріального лікування хворих цієї підгрупи складала $(8,32 \pm 0,98)$ дня. У 62 (86,11 %) пацієнтів виявили супутні захворювання: хронічний гайморит, хронічний холецистит, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, хронічна обструктивна хвороба легень, бронхіальна астма.

До підгрупи 2.2 включили 68 хворих (середній вік $(36,21 \pm 4,39)$ років), яким призначили перорально фторхінолон III покоління левофлоксацин (Таванік, фірми "Авентіс Фарма", Франція) у дозі 500 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі протягом 5 днів. Супутні захворювання виявили у 52 (76,47 %) пацієнтів.

Оцінку загального стану та клінічних ознак НП проводили до початку лікування антибіотиком, через 48–72 год та по закінченню лікування антибіотиком, але не пізніше 15 днів. Визначали температуру тіла, ступінь вираженості задишки, оцінювали характер кашлю, харкотиння, дані

аускультатії. До початку лікування та на 10–15 день усім хворих виконували клінічні аналізи крові і сечі, біохімічні дослідження крові (визначали рівень білірубину та креатиніну, активність АЛТ), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проекціях).

Для виявлення основних етіологічних агентів НП використовували мокроту, яка була отримана після глибокого відкашлювання до прийому їжі та до початку проведення антибактеріальної терапії. Доцільність подальшого проведення мікробіологічного дослідження мокроти визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ($\times 100$). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокроті, проводили кількісним методом за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л.Г. Селіної (1980) шляхом посіву на відповідні щільні живильні середовища. Результати дослідження мокроти вважали діагностично значущими у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл [9].

Клінічну ефективність терапії відзначали за результатами аналізу комплексу клініко-лабораторних та рентгенологічних показників. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращання) вираженість симптомів та рентгенологічних ознак НП після завершення дослідження.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення

небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значимих змін лабораторних показників. В якості небажаного явища приймали будь-яке несприятливе явище (в тому числі і клінічно значуще відхилення лабораторних показників), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом препарату дослідження. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) і ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий).

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили згідно рекомендацій С.М. Лапача, А.В. Чубенка та П.М. Бабица, що наведені в монографії "Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel" [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування в усіх хворих запальний процес в легенях (за результатами рентгенологічного обстеження) був однобічним і локалізувався в межах однієї частки (найчастіше — 1–2 сегментів), а значення біохімічних показників крові (активність аланінамінотрансферази (АЛТ), рівні білірубину та креатиніну) — в межах норми.

На початку лікування за усіма показниками дослідження (вік хворих, клініко-рентгенологічні прояви захворювання, результати лабораторних аналізів) підгрупи порівняння 1.1–1.2 та 2.1–2.2 були повністю співставними (таблиця).

Таблиця

Динаміка клінічних ознак у хворих НП з нетяжким перебігом

Показник		Підгрупа 1.1 (n = 71)	Підгрупа 1.2 (n = 61)	Підгрупа 2.1 (n = 72)	Підгрупа 2.2 (n = 68)
До початку лікування	t < 37 °C, % хворих	15,49±4,29	19,67±5,09	11,11±3,70	8,82±3,44
	t < 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	57,75±5,86	55,74±6,36	52,78±5,88	52,94±6,05
	t > 38 °C ≤ 39 °C, % хворих	26,76±5,25	24,59±5,51	36,11±5,66	38,24±5,89
	Задишка, % хворих	45,07±5,90	44,26±6,36	54,17±5,87	47,06±6,05
	Кашель, % хворих	100	100	100	100
	Харкотиння, % хворих	85,92±4,13	86,89±4,32	87,50±3,90	91,18±3,44
	Крепитуючі хрипи в легенях, % хворих	95,77±2,39	95,08±2,77	91,67±3,26	92,65±3,17
	Кількість лейкоцитів в крові, 10^9 /л	10,12±1,20	10,54±1,35	10,85±1,28	9,36±1,14
	ШОЕ, мм/год	19,51±2,32	14,71±1,97	20,89±2,46	19,91±2,41
Через 72 год від початку лікування	t < 37 °C, % хворих	73,24±5,25	73,77±5,63	80,56±4,66	85,29±4,29
	t < 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	25,35±5,16	24,59±5,51	19,44±4,66	14,71±4,29
	t > 38 °C ≤ 39 °C, % хворих	1,41±1,40	1,64±1,63	0	0
	Задишка, % хворих	1,41±1,4	6,56±3,17	8,33±3,26	7,35±3,17
	Кашель, % хворих	69,01±5,49	72,13±5,74	72,22±5,28	61,76±5,89
	Харкотиння, % хворих	52,11±5,93	52,02±6,30	51,39±5,89	48,53±6,06
	Крепитуючі хрипи в легенях, % хворих	43,66±5,89	50,82±6,40	34,72±5,61	38,24±5,89
Наприкінці лікування	t < 37 °C, % хворих	97,10±2,02	96,61±2,36	91,30±3,39	95,45±2,56
	t < 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	2,90±2,02	3,39±2,36	8,70±3,39	4,55±2,56
	t > 38 °C ≤ 39 °C, % хворих	0	0	0	0
	Задишка, % хворих	0	0	0	0
	Кашель, % хворих	2,90±2,02	5,08±2,86	8,70±3,39	9,09±3,54
	Харкотиння, % хворих	1,45±1,44	3,39±2,86	10,14±3,63	6,06±2,94
	Крепитуючі хрипи в легенях, % хворих	0	1,69±1,68	1,45±1,44	1,52±1,50
	Кількість лейкоцитів в крові, 10^9 /л	6,33±0,76	6,50±0,85	6,49±0,78	5,75±0,71
	ШОЕ, мм/год	5,61±0,68	4,38±0,58	6,09±0,73	4,98±0,61

При бактеріологічному дослідженні мокроти у 48 хворих підгрупи 1.1 виділили 48 штамів мікроорганізмів: *S. pneumoniae* (у 41 хворого), *H. influenzae* (у 5), *M. catarrhalis* (у 2), з яких резистентними до амоксициліну були 3 штами *S. pneumoniae*, 1 — *H. influenzae* та 1 — *M. catarrhalis*. У 42 хворих підгрупи 1.2 виділили 42 штами мікроорганізмів: *S. pneumoniae* (у 36), *H. influenzae* (у 4), *M. catarrhalis* (у 2), з яких резистентними до еритроміцину були 3 штами *S. pneumoniae*.

У 51 пацієнта підгрупи 2.1 при бактеріологічному дослідженні мокроти виділили 51 штамп мікроорганізмів: *S. pneumoniae* — у 34 (47,22 %), *H. influenzae* — у 13 (18,06 %), *M. catarrhalis* — у 1 (1,39 %), *K. pneumoniae* — у 1 (1,39 %), *E. coli* — у 2 (2,78 %), з яких резистентними до амоксициліну/клавуланової кислоти були 3 штами *S. pneumoniae*. У 51 хворого підгрупи 2.2 виділили 51 штамп мікроорганізмів: *S. pneumoniae* — у 31 (45,59 %), *H. influenzae* — у 13 (19,12 %), *M. catarrhalis* — у 2 (2,94 %), *K. pneumoniae* — у 1 (1,47 %), *E. coli* — у 4 (5,88 %). Усі штами були чутливими до левофлоксацину.

Позитивна динаміка основних клінічних проявів ПП в процесі лікування хворих підгруп порівняння кожної групи була однаково ($p > 0,05$) вираженою — значні позитивні зміни виявили практично в усіх хворих уже на 3-й день від початку антибактеріальної терапії.

Однак, через 72 год від початку лікування температура тіла не знизилась у 2 (2,82 %) хворих підгрупи 1.1; у 2 (3,28 %) — підгрупи 1.2; у 3 (4,17 %) — підгрупи 2.1 та у 2 (2,94 %) — підгрупи 2.2, що супроводжувалось деяким посиленням кашлю, збільшенням виділення мокротиння та кількості лейкоцитів в крові, а також підвищенням ШОЕ. Під час рентгенологічного дослідження у цих хворих виявили незначне збільшення інфільтративних змін в легенях. Такі зміни перебігу захворювання розцінили як неефективність призначеної антибактеріальної терапії, що й стало приводом для виключення цих пацієнтів із дослідження.

Достатньо інтенсивною була динаміка задишки — в усіх обстежених хворих вона не визначалась після лікування. Динаміка кашлю, виділення мокроти та наявності крепитуючих хрипів в легенях була менш інтенсивною, однак після лікування і ці симптоми зникли в переважній більшості випадків. Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась достовірним покращанням показників клінічного аналізу крові.

При рентгенологічному обстеженні повне зникнення інфільтративних змін в легенях виявили у пацієнтів підгрупи 1.1 в середньому через $(11,7 \pm 0,4)$ дня від початку лікування, підгрупи 1.2 — через $(12,1 \pm 0,5)$ дня ($p > 0,05$), підгрупи 2.1 — через $(12,3 \pm 0,5)$ дня, підгрупи 2.2 — через $(12,2 \pm 0,6)$ дня ($p > 0,05$).

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не виявлено достовірних відмінностей частоти виникнення небажаних явищ під час лікування між підгрупами порівняння, які зареєстрували у $(18,31 \pm 4,59)$ % хворих підгрупи 1.1; у $(16,39 \pm 4,74)$ % — підгрупи 1.2; у $(15,28 \pm 4,24)$ % — підгрупи 2.1 та у $(20,59 \pm 4,90)$ %. Всі небажані явища були незначно вираженими, що не вимагало відміни або корекції терапії. Найчастіше побічним ефектом у хворих було транзиторне підвищення рівня аланінамінотрансферази.

Таким чином, аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена антибактеріальна терапія у хворих на ПП з не-

тяжким перебігом призвела до практично однакових ($p > 0,05$) позитивних результатів у хворих відповідних підгруп порівняння: у $(97,18 \pm 1,98)$ % хворих підгрупи 1.1 (одужання — у $(92,96 \pm 3,04)$ %, покращання — у $(4,23 \pm 2,39)$ %) та у $(96,72 \pm 2,30)$ % хворих підгрупи 1.2 (одужання — у $(91,80 \pm 3,51)$ %, покращання — у $(4,92 \pm 2,77)$ %); а також у $(95,83 \pm 2,37)$ % хворих підгрупи 2.1 (одужання — у $(84,72 \pm 4,24)$ %, покращання — у $(11,11 \pm 3,70)$ %) та у $(97,06 \pm 2,06)$ % хворих підгрупи 2.2 (одужання — у $(83,82 \pm 4,47)$ %, покращання — у $(13,24 \pm 4,11)$ %).

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що монотерапія хворих на НП з нетяжким перебігом, віком до 60 років, без супутньої патології амінопеніциліном (амоксицилін) або макролідом (азитроміцин, мідекаміцин або кларитроміцин), а також хворих на НП з нетяжким перебігом, з наявністю супутньої патології та/або у віці 60 років та більше захищеним амінопеніциліном (амоксицилін/клавуланат) або фторхінолоном III покоління (левофлоксацин) є однаково високоефективною та безпечною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю. І. Сучасні підходи до лікування хворих на пневмонію // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 1. — С. 4–8.
2. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society / Mandell L. A., Marrie T. J., Grossman R. F., et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 383–421.
3. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee // Eur. Resp. J. — 1998. — Vol. 14. — P. 986–991.
4. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1730–1754.
5. Local antibiotic guidelines for adult community-acquired pneumonia (CAP): a survey of UK hospital practice in 1999 / Woodhead M., Macfarlane J., for the BTS CAP Guidelines Committee // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46. — P. 141–143.
6. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America / Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell A. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 347–382.
7. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю на Україні за 2000 та 2001 рр. / Под ред. Ю. І. Фещенко. — Київ, 2002. — 34 с.
8. Стречинский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, 384 с.
9. Навашин С. В., Чучалин А. Г., Белоусов Ю. Б. и др. (1998) Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. // Москва, 28 с.
10. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel // Киев: МОРИОН, 2000. — 320 с.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З НЕТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

*О. Я. Дзюблик, Р. Є. Сухін, О. О. Мухін,
С. С. Сімонов, В. В. Дяченко,
Н. М. Недлінська, В. Г. Слабченко,
Г. Б. Капітан, В. Я. Клягін, М. Г. Собко,
Т. М. Єнгаличева, Л. В. Чечель,
Е. М. Тумарова, Л. І. Пархотик*

Резюме

Результати проведеного дослідження свідчать, що монотерапія хворих на негоспітальну пневмонію (НП) з нетяжким перебігом, віком до 60 років, без супутньої патології амінопеніциліном (амоксацилін) або новим макролідом (азитроміцин, мідекаміцин або кларитроміцин), а також хворих на НП з нетяжким перебігом, з наявністю супутньої патології та/або у віці 60 років та більше захищеним амінопеніциліном (амоксациліну/клавуланат) або фторхінолоном III покоління (левофлоксацин) є однаково високоефективною та безпечною.

EFFICACY AND SAFETY OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN CASES OF NON-SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

*O. Ya. Dzyublyk, R. E. Sukhin, O. O. Mukhin,
S. S. Simonov, V. V. Dyachenko,
N. M. Nedlinska, V. G. Slabchenko,
G. B. Kapitan, V. Ya. Klyagin, M. G. Sobko,
T. M. Yengalicheva, L. V. Chechel,
E. M. Tumarova, L. I. Parhotyk*

Summary

The results of conducted study demonstrated that both regimens of antibacterial chemotherapy — aminopenicillin (amoxicillin) or new macrolide (azithromycin, midecamycin or clarithromycin) monotherapy in cases of non-severe community-acquired pneumonia without concomitant disease (patients less than 60 years old), and amoxicillin in combination with clavulanic acid or third generation fluorochinolones (levofloxacin) in cases of non-severe community-acquired pneumonia with concomitant disease in patients of 60 years and older — were equally highly effective and safe.