

©Демчук А.В.

УДК: 616-06;616.24-002; 616-037; 616-036.1; 616-036.8

Демчук А.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (Хмельницьке шосе, 96, м. Вінниця, 21018 Україна)

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ НА ПЕРЕБІГ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Резюме. З метою виявлення особливостей клінічного перебігу, оцінки відповідності та ефективності антибактеріального лікування, короткотривалих та віддалених наслідків негоспітальної пневмонії (НП) у пацієнтів з хронічними захворюваннями органів дихання, які приймають інгаляційні кортикостероїди (ІКС), проведено проспективне порівняльне дослідження 143 пацієнтів (чоловіків - 78 (54,5%), середній вік - $64,0 \pm 14,5$ років). ІКС серед них приймали 44 особи, не лікувались ІКС - 99 осіб. Клінічні ознаки, важкість та динаміка перебігу НП у обох групах пацієнтів статистично значимо не відрізнялась. Майже всі пацієнти отримували антибактеріальні препарати, які рекомендовані для лікування НП в умовах стаціонару. Первинно призначені антибіотики були ефективними у половини пацієнтів обох груп. Базисна терапія ІКС хронічних захворювань органів дихання не погіршує ранні та віддалені наслідки НП.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, інгаляційні кортикостероїди, хронічні захворювання органів дихання.

Вступ

Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) є препаратами, які рекомендовані для базисної терапії поширених хвороб органів дихання, таких як бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ).

Протягом останнього десятиріччя причини виникнення та особливості перебігу негоспітальної пневмонії (НП) у хворих на ХОЗЛ активно вивчаються, особливо після того, як у рамках дослідження TORCH було вперше виявлено збільшення захворюваності на НП у пацієнтів, що приймали ІКС [Crim et al., 2009]. Детальний аналіз результатів дослідження виявив, що факторами ризику НП у цих пацієнтів були вік від 55 років та старше, показник ОФВ1 менше 50%, загострення ХОЗЛ протягом року перед вступом у дослідження, високий бал задишки за шкалою mMRC, низький показник індексу маси тіла.

Інші науковці, вивчаючи ризики виникнення НП, особливості клінічного перебігу та її наслідки у даного контингенту хворих не встановили статистично значимої різниці у осіб, які отримували та не отримували ІКС [Singanayagam et al., 2011].

Суперечливі дані щодо ризику НП у хворих ХОЗЛ, які лікуються ІКС, були отримані в багатьох інших дослідженнях [Woodhead, 2007; Drummond et al., 2008; Rees, 2009; Singh et al., 2009]. Є відомості, що тільки високі дози флютиказону, більше 1000 мкг на добу вдвічі збільшують ризик НП, яка потребує госпіталізації [Ernst et al., 2007]. Застосування будесоніду протягом року не збільшувало ризику НП у хворих з ХОЗЛ [Sin et al., 2009].

У великому оглядовому дослідженні, проведеному Malo de Molina зі співавторами (2010) доведено, що застосування ІКС підвищує ризик виникнення НП у хворих ХОЗЛ, але показники 30- та 90-денної смертності зменшуються [Malo de Molina et al., 2010].

У хворих на БА застосування ІКС не асоціювалось зі збільшенням ризику виникнення НП [Festic et al., 2014].

Відомості щодо клінічних особливостей НП у разі

застосування ІКС як хворими БА так и ХОЗЛ дуже обмежені. Мало вивчені ефективність антибактеріальної терапії та віддалені наслідки НП у цього контингенту пацієнтів.

Мета дослідження: виявити особливості клінічного перебігу, оцінити ефективність антибактеріального лікування, короткотривалих та віддалені наслідки НП у пацієнтів з ХОЗЛ та БА, які приймають ІКС.

Матеріали та методи

Проведено дослідження 143 пацієнтів з НП на тлі хронічних захворювань органів дихання, які були госпіталізовані до пульмонологічного відділення МКЛ №1 м.Вінниця з грудня 2011 р. по червень 2012 р. Середній вік пацієнтів був $64,0 \pm 14,5$ років, чоловіків - 78 (54,5%), жінок - 65 (45,5%). Діагностику НП, ХОЗЛ та БА проводили відповідно до наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р., що був чинним у період спостереження за пацієнтами.

Більш ніж три чверті пацієнтів з БА та менше третини хворих з ХОЗЛ отримували ІКС протягом 6 місяців та більше до вступу у дослідження для базисної терапії (табл. 1).

Для оцінки впливу тривалого прийому ІКС на перебіг НП порівнювали суб'єктивні, об'єктивні симптоми, дані клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, рентгенологічного обстеження як на початку захворювання, так і протягом лікування у стаціонарі з урахуванням позитивних та негативних змін у стані хворих груп осіб, котрі отримували та не отримували ІКС. Усім хворим розраховано бали за шкалою CRV-65 та індекс важкості пневмонії (PSI) для визначення рекомендованого місця лікування та ризику смерті. Проаналізовано також відповідність та ефективність антибактеріального лікування.

Наслідки НП оцінювали як одужання, коли пацієнта виписували зі стаціонару без будь-яких ознак уражен-

ня дихальної системи, включаючи відсутність інфільтрації на контрольному рентгенологічному знімку. Поліпшення стану відмічали тоді, коли пацієнт під час виписки зі стаціонару мав залишкові респіраторні симптоми, не пов'язані з його хронічним супутнім захворюванням та/або залишкову інфільтрацію на контрольному рентгенологічному знімку, що потребувало додаткового лікування в амбулаторних умовах. НП вважали такою, що завершилась без одужання, у разі летального випадку, або у разі переведення пацієнта для подальшого лікування ускладнень НП до торакального відділення. Оцінені показники короткотривалої та віддаленої смертності протягом 30 місяців від початку НП.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows версія 11. Використовували методи описової статистики, для порівняння номінальних змінних застосовували статистику χ^2 -квадрат. Для порівняння інтервальних показників за умови їх нормального розподілення застосовували тест Ст'юдента, у разі ненормального розподілення - непараметричний тест Манна-Уїтні. Рівень значущості для всіх показників, що аналізували, був при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Аналіз анамнестичних даних, суб'єктивних, об'єктивних ознак НП, результатів інструментальних та лабораторних досліджень не виявив будь-яких статистично значимих відмінностей у пацієнтів, які отримували ІКС та у тих, що їх не приймали (табл. 2).

Основними скаргами були сухий або вологий кашель, задишка. Лихоманка виникала у чверті пацієнтів, біль у грудній клітці спостерігався рідко. Більш ніж у половини пацієнтів захворювання починалось з ознак вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів. Кожен десятий пацієнт потребував госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

При об'єктивному обстеженні виявляли ознаки обструктивного синдрому, який поєднувався з синдромом ущільнення. Накопичення рідини у плевральній порожнині визначалось у кожного шостого хворого. В більшості випадків НП локалізувалась у правій легені або була двобічною з виявленням рентгенологічно переважно перибронхіальної інфільтрації.

Лейкоцитоз був встановлений майже у третини пацієнтів. У більшості пацієнтів розвивались вентиляційна недостатність за змішаним типом та легенева недостатність середньої важкості.

Розрахунок ризику несприятливого наслідку за шкалою CRB-65 показав, що більш ніж третина госпіталізованих пацієнтів могла б лікуватися вдома, маючи дуже низький ризик. Однак середній бал за шкалою PSI відповідав 3 класу, що підтверджує обгунтованість госпіталізації цих хворих та кращу відповідність цієї шкали для оцінки пацієнтів з НП на тлі хронічних захворювань органів дихання.

Оцінка антибактеріального лікування виявила, що

Таблиця 1. Застосування інгаляційних кортикостероїдів для базисного лікування хронічних захворювань органів дихання.

| Захворювання | Приймали ІКС (n=44) | | Не приймали ІКС (n=99) | |
|----------------------------------|---------------------|------|------------------------|------|
| | абс | % | абс | % |
| Бронхіальна астма II ст. (n=4) | 3 | 75,0 | 1 | 25,0 |
| Бронхіальна астма IIS ст. (n=11) | 8 | 72,7 | 3 | 27,3 |
| Бронхіальна астма II ст. (n=6) | 5 | 83,3 | 1 | 16,4 |
| ХОЗЛ I ст. (n=14) | 1 | 7,1 | 13 | 92,9 |
| ХОЗЛ II ст. (n=50) | 6 | 12 | 44 | 88,0 |
| ХОЗЛ III ст. (n=54) | 19 | 35,2 | 35 | 64,8 |
| ХОЗЛ IV ст. (n=4) | 2 | 50 | 2 | 50 |

Таблиця 2. Ознаки негоспітальної пневмонії у осіб з хронічними захворюваннями органів дихання відповідно до прийому ІКС.

| Показник | Група без ІКС (n=99) | | Група з ІКС (n=44) | | p |
|------------------------------------|----------------------|------|--------------------|------|-------|
| | абс | % | абс | % | |
| Сухий кашель | 38 | 38,4 | 13 | 25,9 | 0,345 |
| Вологий кашель | 59 | 59,6 | 31 | 70,5 | |
| Задишка | 67 | 67,6 | 33 | 75,0 | 0,662 |
| Біль в грудній клітці | 7 | 7,1 | 7 | 15,9 | 0,260 |
| Лихоманка | 27 | 27,3 | 9 | 20,5 | 0,479 |
| Початок з ГРВІ | 56 | 56,6 | 29 | 65,9 | 0,294 |
| Невідкладна госпіталізація у ВРІТ | 11 | 11,1 | 5 | 11,4 | 0,965 |
| Аускультативно | | | | | 0,325 |
| Свистячі хрипи | 16 | 16,2 | 13 | 29,5 | |
| Вологі хрипи | 53 | 53,5 | 19 | 43,2 | |
| Крепітація | 28 | 28,3 | 11 | 25,0 | |
| Локалізація | | | | | 0,301 |
| Права легеня | 53 | 53,5 | 26 | 59,1 | |
| Ліва легеня | 22 | 22,2 | 5 | 11,4 | |
| Двобічна | 24 | 24,2 | 13 | 29,5 | |
| Екссудативний плеврит | 14 | 14,1 | 8 | 18,2 | 0,537 |
| Рентгенологічно інфільтрація | | | | | 0,906 |
| Перибронхіальна | 51 | 51,5 | 21 | 47,7 | |
| Сегментарна | 20 | 20,2 | 10 | 22,7 | |
| Часткова | 28 | 28,3 | 13 | 29,5 | |
| Лейкоцитоз | 26 | 26,3 | 15 | 34,1 | 0,507 |
| Сатурація O ₂ менше 90% | 16 | 16,2 | 9 | 20,5 | 0,533 |
| Вентиляційна недостатність | | | | | 0,298 |
| Рестриктивний тип | 34 | 34,4 | 10 | 22,7 | |
| Обструктивний тип | 20 | 20,1 | 14 | 31,8 | |
| Змішаний тип | 25 | 25,3 | 17 | 38,6 | |
| Легенева недостатність | | | | | 0,513 |
| Легка | 16 | 16,2 | 4 | 9,1 | |
| Середньої важкості | 66 | 66,7 | 31 | 70,5 | |
| Важка | 17 | 17,2 | 9 | 20,5 | |
| CRB-65 ≥ 1 бал | 59 | 59,6 | 26 | 59,1 | 0,816 |
| Середній бал PSI | 77,51 \pm 26,84 | | 71,93 \pm 27,45 | | 0,257 |
| Тривалість госпіталізації, дні | 12,12 \pm 4,45 | | 13,50 \pm 4,67 | | 0,095 |

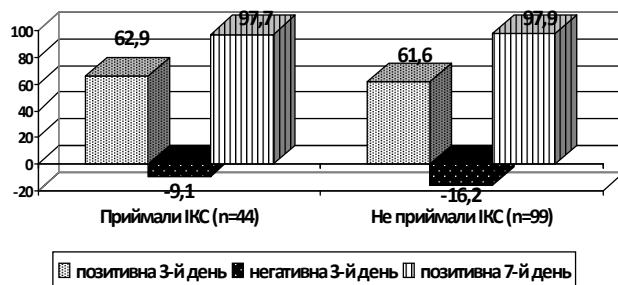
переважна більшість пацієнтів (98%), які не приймали ІКС, та всі пацієнти, що лікувались ІКС, отримували пре-

Таблиця 3. Антибактеріальне лікування не госпітальної пневмонії у осіб з хронічними захворюваннями органів дихання відповідно до прийому ІКС.

| Антибіотик | Група без ІКС (n=99) | | Група з ІКС (n=44) | | p |
|--|----------------------|-------|--------------------|------|-------|
| | абс | % | абс | % | |
| Захищені амінопеніциліни | 1 | 1,0,0 | 0 | 0 | 0,349 |
| Цефалоспорици | 4 | 4,0 | 4 | 9,1 | |
| Фторхінолони | 4 | 4,0 | 6 | 13,6 | |
| Амікацин | 2 | 2,0 | 0 | 0 | |
| Бета-лактамі+ макролід | 16 | 16,1 | 6 | 13,6 | |
| Бета-лактамі+ фторхінолон | 62 | 62,6 | 24 | 54,5 | |
| Анисинегнійний цефалоспорин+ фторхінолон+ амікацин | 10 | 10,1 | 4 | 9,1 | |

Таблиця 4. Ранні наслідки негоспітальної пневмонії у пацієнтів з хронічними захворюваннями органів дихання.

| Антибіотик | Група без ІКС (n=99) | | Група з ІКС (n=44) | | p |
|-------------------------------------|----------------------|------|--------------------|------|-------|
| | абс | % | абс | % | |
| Одужання | 59 | 59,6 | 27 | 61,4 | 0,920 |
| Покращення | 35 | 35,4 | 14 | 31,8 | |
| Переведення у торакальне відділення | 4 | 4,0 | 2 | 4,5 | |
| Смерть | 1 | 1,0 | 1 | 2,3 | |

**Рис. 1.** Динаміка стану пацієнтів, що приймали та не приймали ІКС протягом лікування у стаціонарі, %. Примітка: ІКС - інгаляційні кортикостероїди, p=0,547.

парати, які рекомендовані для лікування НП: захищені амінопеніциліни, цефалоспорици, фторхінолони, макроліди (табл. 3).

Первинно призначені антибіотики були ефективними у 53 (53,5%) осіб, що не отримували ІКС та у 20 (45,5%) осіб, що лікувались ІКС (p=0,372).

Ретельний аналіз лікування показав, що тільки у половини пацієнтів обох груп монотерапія та комбінації антибактеріальних препаратів відповідали важкості стану та враховували ризики наявності резистентних збудників, небажаних лікарських взаємодій, побічних ефектів.

Пацієнти з важким або дуже важким ХОЗЛ мають зазвичай структурні зміни дихальних шляхів, що призводить до колонізації синегнійною паличкою. Тому для лікування таких пацієнтів у разі НП доцільно використо-

увати антисинегнійні цефалоспорици в поєднанні з фторхінолонами та амікацином, що спостерігається у кожного десятого пацієнта [Voixeda et al., 2014].

З іншого боку макроліди та фторхінолони збільшують ризик серцево-судинних подій, аритмій [Rao et al., 2014]. Цей факт необхідно враховувати у хворих із супутньою серцево-судинною патологією, яка була наявна у більшості обстежених. Спостереження за перебігом НП протягом лікування у відділенні не виявило вірогідних відмінностей у групах (рис. 1).

Позитивна динаміка спостерігалась майже у двох третин пацієнтів на 3 день і практично у всіх пацієнтів на 7 день від початку лікування. Хоча негативна динаміка НП на 3 день лікування частіше спостерігалась у тих, хто не отримував ІКС, достовірної різниці не встановлено (p=0,547). Статистично значимої різниці у тривалості госпіталізації виявлено не було.

Оцінка ранніх наслідків НП на момент виписки зі стаціонару також не виявила достовірної різниці у групах (табл. 4). Більшість пацієнтів одужали.

Ускладнення НП, такі як абсцес, пневмоторакс, осумкований ексудативний плеврит, емпієма плеври, що потребували переведення до хірургічного відділення виникли у незначній кількості пацієнтів обох груп. Показники ранньої смертності від НП були низькими.

Аналіз віддалених наслідків НП також не виявив достовірної різниці у показниках смертності протягом 30 місяців спостереження: серед тих, хто приймав ІКС, померло 9 осіб (20,5%), серед тих, хто не отримував ІКС - 22 (22,2%), p=0,813. Подібні дані отримані у метааналізі 13 досліджень [Singh et al., 2009; Loke et al., 2013].

Враховуючи те, що основною причиною смерті в обох групах були серцево-судинні розлади (16 (16,2%) без ІКС та 4 (9,1%) при прийомі ІКС, p=0,33), саме декомпенсацію серцево-судинних захворювань можна вважати провідним фактором ризику негативного наслідку у віддаленому періоді після перенесеної НП, що відповідає даним багатьох дослідників [Singanayagam et al., 2012, Kolditz, et al 2013].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Тривале застосування ІКС для базисної терапії ХОЗЛ та БА не впливає на клінічну картину, динаміку перебігу, відповідність та ефективність антибактеріального лікування НП у хворих з хронічними захворюваннями органів дихання.

2. Базисна терапія ІКС у хворих БА та ХОЗЛ не модифікує ранні та віддаленні наслідки НП.

Проведення рандомізованих досліджень із залученням більшої кількості хворих, що тривало приймають різні ІКС, дозволить виявити препарати, які впливають на виникнення НП та модифікують її перебіг, що сприятиме підвищенню безпечності лікування хронічних захворювань органів дихання.

Список літератури:

- Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".- МОЗ України.- Київ, 2007.- 20с.
- Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death /G.A.Rao, J.R.Mann, A.Shoaibi [et al.] //Ann. Fam. Med.- 2014.- Vol.12.- P.121-127.
- Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data /D.D.Sin, D.Tashkin, X.Zhang [et al.] //Lancet.- 2009.- Vol.374.- P.712-719.
- Chronic obstructive pulmonary disease and mortality from pneumonia: meta-analysis /Y.K.Loke, C.S.Kwok, J.M.Wong [et al.] //Int. J. Clin. Pract.- 2013.- Vol.67.- P.477-487.
- Impact of inhaled corticosteroid use on outcome in COPD patients admitted with pneumonia /A.Singanayagam, J.D.Chalmers, A.R.Akram [et al.] //Eur Respir J.- 2011.- Vol.38.- P.36-41.
- Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia /P.Ernst, A.V.Gonzalez, P. Brassard [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2007.- Vol.176.- P.162-166.
- Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic-obstructive pulmonary disease. A systemic review and meta-analysis /M.B. Drummond, E.C. Dasenbrook, M.W.Pitz [et al.] //JAMA.- 2008.- Vol.300.- P.2407-2416.
- Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with chronic obstructive pulmonary disease and hospitalized with pneumonia /R.Malo de Molina, E.M.Mortensen, M.I.Restrepo [et al.] //Eur. Respir. J.- 2010.- Vol.36.- P.751-757.
- Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? /A.Singanayagam, A.Singanayagam, D.H.J.Elder [et al.] //Eur. Respir. J.- 2012.- Vol.39.- P.187-196.
- Kolditz, M. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers /M.Kolditz, S.Ewig, G.Hoffken //Eur. Respir. J.- 2013.- Vol.41.- P.974-984.
- Pneumonia as comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Differences between acute exacerbation of COPD and pneumonia in patients with COPD /R.Boixeda, S.Bacca, L.Elias [et al.] //Arch. Bronconeumol.- 2014.- Vol.50.- P.514-520.
- Pneumonia risk in COPD patient receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study result /C.Crim, P.M.A.Caverley, J.A.Anderson [et al.] //Eur. Respir. J.- 2009.- Vol.34.- P.641-647.
- Pre-hospital use of inhaled corticosteroids and point prevalence of pneumonia at the time of hospital admission: secondary analysis of multicenter cohort study /E.Festic, V.Bansal, O.Gajic [et al.] //Mayo. Clin. Proc.- 2014.- Vol.89.- P.154-162.
- Rees P.J. Inhaled corticosteroids do not reduce mortality but increase pneumonia in COPD /P.J.Rees //Evid. Based. Med.- 2009.- Vol.14.- P.74.
- Singh S. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic-obstructive pulmonary disease. A meta-analysis /S.Singh, A.V.Amin, Y.K.Loke //Arch Intern Med.- 2009.- Vol.169.- P.219-229.
- Woodhead M. Inhaled corticosteroids cause pneumonia... or do they? /M.Woodhead //Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2007.- Vol.176.- P.111-112.

Демчук А.В.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Резюме. С целью выявления особенностей клинического течения, оценки соответствия и эффективности антибактериального лечения, кратковременных и отдаленных последствий негоспитальной пневмонии (НП) у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, принимающих ингаляционные кортикостероиды (ИКС), проведено проспективное сравнительное исследование 143 пациентов (мужчин - 78 (54,5%), средний возраст - 64,0±14,5 года). ИКС среди них принимали 44 человека, не лечились ИКС - 99 человека. Клинические признаки, тяжесть и динамика течения НП в обеих группах пациентов статистически значимо не отличалась. Почти все пациенты получали антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения НП в условиях стационара. Первично назначенные антибиотики были эффективны у половины пациентов обеих групп. Базисная терапия ИКС хронических заболеваний органов дыхания не влияет ранние и отдаленные последствия НП.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, ингаляционные кортикостероиды, хронические заболевания органов дыхания.

Demchuk A.V.

INFLUENCE OF LONG INHALED CORTICOSTEROIDS USE ON COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA COURSE IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

Summary. With purpose of finding clinical features, estimation of accordance and effectiveness of antibacterial therapy, early and late outcome of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with chronic respiratory diseases used inhaled corticosteroids (ICS), a prospective comparative study of 143 patients (male - 78 (54,5%), average age - 64,0±14,5) was conducted. ICS were taken by 44 patients, 99 patients did not use ICS. Clinical presentation, severity and dynamics of CAP were not statistically differed in both groups. Almost all patients received antimicrobial medicines recommended for CAP therapy in hospital. Initially prescribed antibiotics were effective half of the patients in both groups. Basic treatment with ICS for chronic respiratory diseases did not influence on the early and late outcome of CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, inhaled corticosteroids, chronic respiratory diseases.

Рецензент - д.мед.н., профессор Константинович Т.В.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2015 р.

Демчук Анна Василівна - к. мед. н., доц. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 050 445-48-75; avdemchuk@yahoo.com