

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ РЕЖИМІВ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

О.С. Махаринська, І.Г. Березняков

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вступ

Призначення АБТ у випадку інфекцій дихальних шляхів вимагає від лікаря практичної ланки знання не тільки сучасних антибактеріальних препаратів та їх властивостей, але й вміння орієнтуватися в питаннях мікробіології, клінічної фармакології, а також в інших суміжних дисциплінах. Емпірична терапія, навіть за наявності сучасного оснащення бактеріологічної служби медичного закладу, залишається основною в разі первинного призначення АБТ [5]. Деякі автори вважають, що доречний вибір стартової антибактеріальної терапії (АБТ) зменшує тривалість перебування пацієнтів у лікарні [4]. Цей висновок є схожим із даними інших спостережень [6] та говорить про те, що адекватний вибір АБТ дозволяє не тільки зменшити строки лікування хворих, але і зменшити витрати на лікування НП (негоспітальної пневмонії). В світі не було проведено жодного проспективного рандомізованого дослідження, в якому би порівнювали ефективність комбінації β-лактама з макролідом з монотерапією β-лактамом [1, 8]. З іншого боку, єдиний мета-аналіз, у якому порівнювалась монотерапія β-лактамом з комбінованою терапією β-лактамом та аміноглікозидом, не виявив переваг комбінації антибіотиків (Paul M., et al., 2007), що ставить питання про доцільність призначення комбінованої АБТ. Тому доречність проспективного рандомізованого порівняння монотерапії і комбінованої АБТ у хворих з НП та супутнім ЦД (цукровим діабетом) 2-го типу не підлягає сумніву. Системний огляд та мета-аналіз РКД, де порівнювали ефективність емпіричної АБТ комбінацією β-лактама+макролід і монотерапії β-лактамами, не підтвердив різниці у показниках загальної летальності поміж стратегіями АБТ: монотерапія β-лактамами (23 дослідження, 4,846 пацієнтів, ВР 1,13, 95% ДІ 0,82-1,54) або комбінація β-лактама+макролід (5 досліджень, 1,348 пацієнтів, ВР 1,68, 95% ДІ 0,86-3,29, з перевагою монотерапії) [7].

Зв'язок робіт із науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно основного плану науково-дослідних робіт НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Негоспітальна пневмонія у хворих з супутніми цукровим діабетом та/або хронічною серцевою недостатністю: клініка, антибактеріальна терапія, прогноз» (№ держреєстрації 0112U000981).

Мета дослідження: оцінити і порівняти ефективність та переносимість різних режимів антибактеріальної терапії НП у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи дослідження

У нашому дослідженні в групі монотерапії 11 хворих (50%) отримували в якості антибактеріального препарату β-лактами. У групі комбінованої терапії β-лактама з макролідом кількість хворих складала 52 пацієнти. Вік хворих в групі монотерапії (71,4±3,3 років) хоча і був вищим у порівнянні із групою комбінованої терапії β-лактама з макролідом (65,6±1,4 років), але ця різниця не була статистично значимою (p=0,09, t=0,11). Однак індекс коморбідності у групі монотерапії був статистично значно вищим за показник у групі комбінованої терапії (p=0,006; t=0,004), тобто кількість супутніх захворювань в групі монотерапії була вищою.

Отримані результати та їх обговорення

Середня тривалість лікування хворих у групі монотерапії складала 12,8±0,8 днів, тоді як у групі комбінованої терапії цей показник становив 12,5±0,4 днів (p=0,078, t=0,73). Статистично значимої різниці тривалості лікування визначено не було. Не відрізнялася статистично і тривалість антибактеріальної терапії в обох групах, хоча в групі комбінованої терапії вона була незначно вищою (p=0,37, t=0,32). Одним з критеріїв клінічної ефективності лікування є зниження температури тіла хворого на 0,5°C та більше через 48-72 години від початку лікування. В групі комбінованої терапії температура тіла знижувалася на 3,7±0,5 добу лікування, тоді як у групі монотерапії цей показник становив 3,0±0,9 діб. Однак різниця не була статистично значимою (p=0,54, t=0,49). Статистично не відрізнялися і рівні гіперглікемії в обох групах (p=0,08). Результати подані у табл. 1.

Ми дослідили динаміку клінічно-лабораторних показників і проаналізували клінічну ефективність таких режимів антибактеріальної терапії під час НП у хворих на ЦД 2 типу. Аналіз динаміки клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики відбувався під час

госпіталізації, через 48-72 години від початку лікування та через 10±2 доби від початку лікування.

Таблиця 1

Порівняння груп монотерапії β-лактамами та комбінованої терапії β-лактама з макролідом у хворих на ЦД 2 типу

| | Монотерапія β-лактами | | β-лактам з макролідом | |
|--------------------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | N | M±m | N | M±m |
| Вік пацієнтів | 11 | 71,4±3,31 | 52 | 65,6±1,4 |
| Старші за 65 років (p=0,09),% | 8 | 72,7 | 24 | 46,2 |
| Чоловіки, % (p=0,056) | 5 | 45,5 | 7 | 13,5 |
| Індекс коморбідності, бали | 11 | 5,36±0,36 | 52 | 4,15±0,18 |
| Рівень глікемії, ммоль/л | 11 | 10,1±1,3 | 52 | 8,0±0,5 |
| Тривалість стаціонарного лікування, днів | 11 | 12,8±0,8 | 52 | 12,5±0,4 |
| Тривалість антибактеріальної терапії, днів | 11 | 9,5±0,4 | 52 | 10,0±0,3 |
| Нормалізація температури тіла, дні | 11 | 3,0±0,9 | 52 | 3,7±0,5 |

Достовірних відмінностей при аналізі рентгенологічних даних виявлено не було (табл. 2).

Таблиця 2

Показники рентгенологічного дослідження

| Рентгенологічне дослідження | Монотерапія β-лактами | | β-лактам з макролідом | | p |
|----------------------------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|-------|
| | N | % | N | % | |
| зліва | 3 | 27,3 | 13 | 25,0 | >0,05 |
| справа | 6 | 54,5 | 31 | 59,6 | >0,05 |
| 2х-бічне ураження | 2 | 18,2 | 8 | 15,4 | >0,05 |
| нижньодольова НП | 10 | 90,9 | 48 | 92,3 | >0,05 |
| НП у верхній долі | 1 | 9,1 | 4 | 7,7 | >0,05 |
| плевральний випіт | 1 | 9,1 | 3 | 5,8 | >0,05 |
| зміни на рентгенограмі через 10±2 доби | 1 | 9,1 | 7 | 13,5 | >0,05 |

Статистично важливих відмінностей в динаміці показників температури тіла хворих також встановлено не було: у день госпіталі-

зації p=0,65, t=0,91; через 48-72 години від початку лікування p=0,63, t=0,48; через 10±2 доби від початку лікування p=0,45, t=0,62. Субфібрилітет через 48-72 години від початку лікування спостерігався у 3 (27%) хворих групи монотерапії β-лактамами і у 11 (21%) пацієнтів у групі комбінованої терапії β-лактаму і макроліда (p=0,66). Субфібрилітет на 10±2 добу від початку лікування спостерігався у 3 (27%) хворих групи монотерапії β-лактамами і в 6 (12%) пацієнтів у групі комбінованої терапії β-лактаму і макроліда (p=0,20). Однак різниця статистично значимою не була.

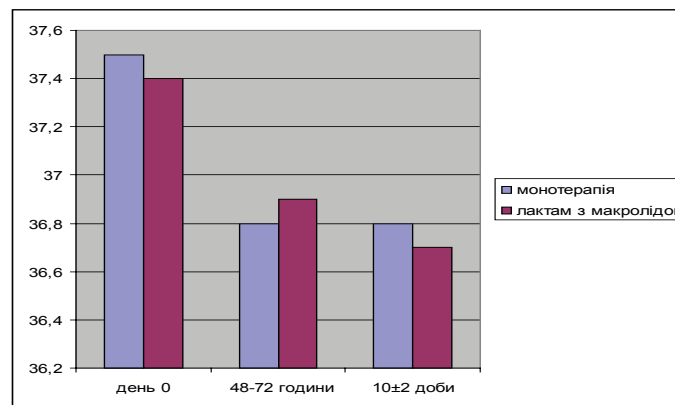


Рис. 1. Динаміка зниження показників температури тіла хворих впродовж періоду лікування.

Різниця між кількістю випадків виділення мокротиння в обох групах не була статистично відмінною (p>0,05), однак в групі пацієнтів з монотерапією β-лактамами кількість хворих, що виділяли мокротиння, через 48-72 години від початку лікування підвищилася на 18,1%, тоді як в групі комбінованої терапії кількість хворих підвищилася на 5,8% (p=0,15). В групі пацієнтів з монотерапією у більшій кількості хворих мокротиння мало слизово-гнійний характер. Через 10±2 доби від початку лікування в групі пацієнтів з монотерапією β-лактамами кількість випадків виділення мокротиння знизилася на 18,1%, а в групі комбінованої терапії β-лактама з макролідом – зосталася на тому ж рівні (p=0,009). Однак кількість випадків виділення слизово-гнійного мокротиння через 10±2 доби від початку лікування в групі пацієнтів з монотерапією була статистично вища, ніж у групі комбінованої терапії. В групі пацієнтів з моно-

терапією β-лактамами на початку лікування кількість хворих з задишкою була статистично вищою ($p=0,043$), через 48-72 години від початку лікування вона не зменшилася і зосталася на тому ж рівні, тоді як в групі комбінованої терапії кількість хворих із задишкою зросла на 2,3% ($p<0,01$). Через 10 ± 2 доби від початку лікування в групі пацієнтів з монотерапією β-лактамами кількість випадків задишки знизилася на 54,5%, а в групі комбінованої терапії β-лактама з макролідом – на 9,6% ($p=0,006$).

Аналіз динаміки результатів фізіологічного обстеження хворих впродовж періоду лікування визначив статистично важливу різницю показників між групами лише щодо показника «кількість випадків вологих хрипів під час аускультатції» через 10 ± 2 доби від початку лікування (в групі монотерапії вона була значимо меншою) (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка даних фізі кального обстеження в обох групах

| Результати фізікального обстеження | Монотерапія β- лактамами | | β- лактам з макролідом | | p |
|------------------------------------|--------------------------|------|------------------------|------|----------|
| | N | % | N | % | |
| день "0" | | | | | |
| ослаблене дихання | 7 | 63,6 | 25 | 48,1 | |
| жорстке дихання | 3 | 27,3 | 18 | 34,6 | |
| сухі хрипи | 4 | 36,4 | 11 | 21,2 | |
| вологі хрипи | 4 | 36,4 | 26 | 50,0 | |
| крепітація | 2 | 18,2 | 3 | 5,8 | |
| через 48-72 години | | | | | |
| ослаблене дихання | 6 | 54,5 | 24 | 46,2 | $p>0,05$ |
| жорстке дихання | 5 | 45,5 | 18 | 34,6 | $p>0,05$ |
| сухі хрипи | 2 | 18,2 | 17 | 32,7 | $p>0,05$ |
| вологі хрипи | 4 | 36,4 | 21 | 40,4 | $p>0,05$ |
| крепітація | 2 | 18,2 | 3 | 5,8 | $p>0,05$ |
| через 10 ± 2 доби | | | | | |
| ослаблене дихання | 8 | 72,7 | 23 | 44,2 | $p>0,05$ |
| жорстке дихання | 5 | 45,5 | 13 | 25,0 | $p>0,05$ |
| сухі хрипи | 2 | 18,2 | 16 | 30,8 | $p>0,05$ |
| вологі хрипи | 0 | 0,0 | 2 | 3,8 | $p<0,05$ |
| крепітація | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | $p>0,05$ |

Достовірної відмінності між показниками ЧСС, ЧДД, АТ та рівнями лейкоцитів і ШОЕ в клінічному аналізі крові впродовж лікування нами виявлено не було ($p>0,05$). Оцінюючи результат лікування хворих в кінці строку лікування та порівнюючи його поміж групами монотерапії та комбінованої антибактеріальної терапії (табл. 4), ми дійшли висновку, що статистично значимої різниці в результатах не має і ефективність лікування хворих була зівставною ($p>0,05$). Побічні ефекти лікування були зареєстровані тільки у 2 (18%) хворих в групі монотерапії β-лактамами. Хворі скаржилися на печію в ротовій порожнині, при огляді у хворих після закінчення періоду лікування антибактеріальним препаратом було виявлено «лаковий язик» і призначено «Фуцис» у дозі 150 мг одноразово без відміни/зміни антибактеріального препарату. В групі комбінованої терапії побічні ефекти лікування спостерігалися в 6 (12%) хворих: 3 хворим було призначено «Фуцис» у дозі 150мг одноразово без відміни/зміни антибактеріального препарату у зв'язку із кандидозом порожнини рота. У трьох хворих наприкінці закінчення періоду антибактеріальної терапії розвилася діарея та відчуття дискомфорту в черевній порожнині. Заміни/відміни антибактеріальної терапії не знадобилося у зв'язку із закінченням лікування антибіотиками, хворим були призначені про біотичні препарати для корекції побічної дії. Статистично значимої різниці частоти розвитку побічної дії антибактеріальної терапії між групами хворих виявлено не було ($p=0,29$).

Таблиця 4

Результат лікування НП в групах, що досліджували

| Результат лікування | Монотерапія β- лактамами | | β- лактам з макролідом | | p |
|---------------------|--------------------------|------|------------------------|------|--------|
| | N | % | N | % | |
| видужання | 4 | 36,4 | 18 | 34,6 | 0,9165 |
| поліпшення | 6 | 54,5 | 29 | 55,8 | 0,9436 |
| невдача | 1 | 9,1 | 4 | 7,7 | 0,8873 |
| неможливо оцінити | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 | 0,3213 |

Висновки

1. Отримані дані дозволяють підтвердити дані міжнародної наукової медичної спільноти щодо відсутності переваги комбінованої терапії НП над монотерапією β- лактамами. Тому до цього часу

монотерапія β-лактамами і у хворих на ЦД 2 типу переважає при лікуванні нетяжкої НП [4]. У великому обсерваційному дослідженні FASTCAP [3] порівняння його проспективної та ретроспективної частини підтверджено вищі клінічні успіхи у лікуванні НП при використанні респіраторних фторхінолонів, як препаратів першої ланки.

2. Перспективи подальших досліджень вбачаємо у проведенні дослідження з порівняння ефективності монотерапії НП різними групами антибактеріальних препаратів у хворих на ЦД 2 типу.

Література

1. Колосов В.П. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов) / В.П. Колосов, Е.Ю. Кочегарова, С.В. Нарышкина. - Благовещенск, 2012. - С. 1-124.
2. Battleman D.S. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia / D.S. Battleman, M. Callahan, H.Y. Thaler // Arch. Intern. Med. - 2002. - Vol. 162. - P. 682-688.
3. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? / F. Blasi, I. Iori, A. Bulfoni [et al.] // Eur. Respir. J. - 2008. - Vol. 34 (4). - P. 902-910.
4. Declining length of hospital stay for pneumonia and postdischarge outcomes / A. Capelastegui, P.P. España, J.M. Quintana [e.a.] // Amer. J. Med. - 2008. - Vol. 121. - P. 845-852.
5. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity / C. Cilloniz, S. Ewig, E. Polverino [e.a.] // Thorax. - 2011. - Vol. 66. - P. 340-346.
6. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of nonteaching US Community hospitals / V. Dudas, A. Hopefl, R. Jacobs, B.J. Gugliermo // Ann. Pharmacother. - 2000. - Vol. 34(4). - P. 446-452.
7. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis / M. Paul, A.D. Nielsen [et al.] // Eur. respir. J. - 2007. - Vol. 30. - P. 525-531.
8. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Summary / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. - 2011. - Vol. 17 (6). - P. 1-24.

Резюме

Махаринська О.С., Березняков І.Г. Порівняння ефективності різних режимів антибактеріальної терапії негоспітальної пневмонії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

У статті розглянуті питання ефективності різних режимів антибактеріальної терапії негоспітальної пневмонії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проаналізована переносимість антибактеріальної терапії.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, цукровий діабет 2 типу, антибактеріальна терапія, макролід, β-лактами.

Резюме

Махаринская Е.С., Березняков И.Г. Сравнение эффективности разных режимов антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

В статье рассмотрены проблемы эффективности различных режимов антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Проанализирована переносимость сравниваемых режимов антибактериальной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сахарный диабет 2 типа, антибактериальная терапия, макролиды, β-лактамы.

Summary

Makharynska O.S., Bereznyakov I.G. Comparative effectiveness of different strategies of antibacterial treatment of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus 2 type.

Problems effectiveness of different strategies of antibacterial treatment of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus 2 type are considered in the article. Tolerance of antibacterial treatment was analyzed.

Key words: community-acquired pneumonia, diabetes mellitus 2 type, antibacterial treatment, macrolide, β-lactam.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова