

К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич

МІКРОБІОТИЧНІ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ, СПРИЧИНЕНИХ УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ

Сумський державний університет

Наведено результати дослідження мікробіотичних змін при різних схемах лікування гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами. Встановлено, що одночасне призначення колоїдного срібла та комбінованого пробіотику на тлі базисної терапії нормалізує популяційний склад муконної мікрофлори і, як наслідок, перешкоджає прогресуванню дисбактеріозу кишечника. Також дана схема є оптимальною за ефективністю і витратністю, отже – пригодною для задоволення потреб пацієнта.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, мікробіоценоз, колоїдне срібло, пробіотик, аналіз «витрати-ефективність».

В Україні, як і в багатьох країнах третього світу, існують екологічні та соціально-економічні передумови для превалювання умовно патогенних мікроорганізмів (УПМ) родини *Enterobacteriaceae* в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій (ГКІ) [1]. Поряд з цим, у результаті широкого застосування клініцистами антибактерійних препаратів (АБ) постала проблема зростання чисельності полірезистентних штамів УПМ, пригнічення нормальної мікрофлори, що привело до перегляду пріоритету традиційного етіотропного лікування ГКІ [2]. Було доведено, що використання АБ при ГКІ, спричинених УПМ, негативно впливає на перебіг хвороби, сповільнює регрес інтоксикаційного, діарейного та больового синдромів, збільшує тривалість перебування хворого в стаціонарі [3]. Як альтернатива АБ при ГКІ були запропоновані комбіновані пробіотики та колоїдне срібло з розмірами частинок 25 нм [4].

Ринок України налічує понад 40 пробіотичних препаратів, які поставляють 26 фірм-виробників, 19 з яких (73,1 %) – закордонні [5]. З метою лікування в амбулаторних умовах переважно використовують полікомпонентні пробіотики, що містять

декілька штамів бактерій, або у поєднанні з пребіотиком [6]. Нанометровий розмір колоїдного срібла та його бактерицидна дія, специфічна не за типом збудника, а за типом хімічно стійкої клітинної стінки [7], обумовили його використання при ГКІ, спричинених УПМ. Була доведена біосумісність наночастинок срібла з виявленим стимулюючим впливом на штами *Bifidobacterium bifidum* при рН 7,0 в умовах *in vitro* у моделі, що імітувала фізіолого-біохімічні процеси травлення у верхньому відділі тонкого кишечника людини [8].

Для встановлення клініко-лабораторної ефективності терапії при лікуванні ГКІ клініцисти здійснюють моніторинг стану мікробіоценозу товстої кишки [9]. У свою чергу виникає потреба у фармакоеконічній оцінці традиційних і альтернативних схем лікування для обґрунтованого вибору препаратів із клінічної і економічної точки зору. У даному випадку переважним є аналіз «витрати-ефективність» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) як такий, що використовує не грошові виміри результату, а передбачає зіставлення вартості (у грошовому еквіваленті) і ефективності (прямі та опосередковані клінічні ефекти) різних схем лікування для комплексного обґрунтування прийняття рішення щодо раціонального використання фінансових ресурсів. Завдяки цьому визначається не найбільш дешевий спосіб лікування, а оптимальний за ефективністю та витратністю [10].

Пацієнти і методи

Робота виконана у рамках планово-бюджетної теми НДР «Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних методів лікування поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України» (№ державної реєстрації 0107U001293).

Обстежено 100 хворих, госпіталізованих у СОІКЛ ім. З.Й. Красовицького, середній вік яких склав

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(42,51±2,87) року. Було 53 чоловіки і 47 жінок. Пацієнти госпіталізовані на (1,38±0,10) добу від початку захворювання. Залежно від призначення лікувальних середників хворі поділені на чотири групи по 25 осіб у кожній. 1-ша група пацієнтів отримувала базисну терапію – промивання шлунка і/або кишечника, дієту, регідратацію, ферменти та ентеросорбенти, хворі 2-ї – колоїдне срібло з розмірами частинок 25 нм 10 мг/л по 100 мл тричі на добу протягом 5 днів на тлі базисної терапії. Обстежені, що увійшли до 3-ї групи – комбінований пробіотик «Лакто» (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus sporogenes*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* по 0,325×10⁹ кожного виду в 1 капсулі) по 1 капсулі тричі на добу протягом 5 днів у складі базисної терапії. Хворим 4-ї групи призначали колоїдне срібло і пробіотик (у вищевказаних дозах) разом із базисною терапією. Групи пацієнтів були зіставні за етіологією, клінічною формою захворювання, ступенем зневоднення. Усі хворі мали середньотяжкий перебіг захворювання. За даними анамнезу життя та об'єктивного обстеження, супровідна патологія шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи у всіх хворих була відсутня. Крім загальноклінічних обстежень,

у всіх пацієнтів був досліджений мікробіоценоз товстої кишки до початку лікування і на (5,76±0,16) добу з моменту госпіталізації. Контрольну групу склали 20 клінічно здорових донорів.

Для визначення значень коефіцієнта витратної ефективності (Cost-Effectiveness Ratio, CER) і коефіцієнта приросту ефективності витрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, ОД.) були розраховані витрати з урахуванням 5-денного курсу лікування з використанням середніх значень роздрібних цін лікувальних середників. Вартість ліжко-дня складала 344,40 грн. За міру ефективності вважали кількість випадків нормобіоценозу кишечника при виписуванні зі стаціонару. Отримані результати опрацьовували за допомогою референтного методу [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження мікробіоценозу товстої кишки при госпіталізації довело, що в усіх групах хворих кількість біфідобактерій і лактобацил була на два порядки менша, ніж у контрольній групі, а рівень інших представників УПМ був збільшений (p<0,05-0,001) (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни мікробіоценозу товстої кишки залежно від лікувального середника та періоду хвороби (M±m), Ig КУО/г

Група								
Контрольна (n=20)	1-ша (n=25)		2-га (n=25)		3-тя (n=25)		4-та (n=25)	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Біфідобактерії								
7,90± 0,07	5,44± 0,70 a	3,12± 0,78 a,b	5,20± 0,73 a	4,56± 0,76 a	5,00± 0,70	6,92± 0,43 b,d,f	5,16± 0,66 a	7,16± 0,31 b,e,g
Лактобацили								
7,75± 0,10	5,76± 0,67 a	3,48± 0,74 a,b	5,48± 0,70 a	4,32± 0,78 a	5,40± 0,69 a	7,32± 0,32 b,d,f	5,36± 0,69 a	7,60± 0,10 b,e,g
Загальна кількість <i>E. coli</i>								
7,51± 0,12	7,73± 0,10	7,58± 0,08	7,64± 0,09	7,42± 0,06	7,71± 0,10	7,56± 0,08	7,64± 0,12	7,53± 0,07
Гемолізуюча <i>E. coli</i>								
0,00± 0,00	0,97± 0,54	0,00± 0,00	0,48± 0,48	0,00± 0,00	0,00± 0,00	0,00± 0,00	0,98± 0,54	0,00± 0,00
Інші УПМ								
0,51± 0,35	2,91± 0,73 a	2,87± 0,72 a	2,69± 0,73 a	0,67± 0,38 b,c	2,73± 0,74 a	2,35± 0,70 a,f	2,42± 0,72 a	0,72± 0,40 b,e,h
Гриби роду <i>Candida</i>								
0,35± 0,24	0,94± 0,39	0,92± 0,38	0,96± 0,43	0,45± 0,31	0,86± 0,35	0,42± 0,30	0,98± 0,42	0,36± 0,25

Примітки: А – гострий період, Б – рання реконвалесценція. Достовірна різниця показників (p<0,05-0,001): а – відносно контрольної групи; b – відносно гострого періоду в групі; c – між 1-ю і 2-ю групами; d – між 1-ю і 3-ю групами; e – між 1-ю і 4-ю групами; f – між 2-ю і 3-ю групами; g – між 2-ю і 4-ю групами; h – між 3-ю і 4-ю групами.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У періоді ранньої реконвалесценції встановлено, що різні схеми лікування неоднаково впливали на кількість представників мукозної мікрофлори й інших УПМ мікробіоти товстої кишки. Так, у хворих 1-ї групи дисбіотичні зміни поглибилися – кількість біфідобактерій і лактобацил була нижчою порівняно з гострим періодом недуги ($p < 0,05$) і меншою за значення 3-ї і 4-ї груп ($p < 0,05$) відповідного періоду дослідження. При цьому у пацієнтів даної групи рівень інших представників УПМ залишився на попередньому рівні ($p > 0,05$) і був вищим, ніж в осіб 2-ї і 4-ї груп ($p < 0,05$). У хворих 2-ї групи мало місце зниження до норми концентрації інших УПМ ($p < 0,05$), але й рівень біфідобактерій і лактобацил знизився на один порядок порівняно з гострим періодом ($p > 0,05$). На відміну від пацієнтів вищезазначених груп, в осіб 3-ї групи відбувалося зростання кількості біфідобактерій і лактобацил ($p < 0,05$),

але рівень інших УПМ залишився сталим і вищим, ніж у тих, що отримували колоїдне срібло у призначених схемах лікування ($p < 0,05$). У хворих 4-ї групи відбувалася нормалізація зазначених показників: кількість біфідобактерій і лактобацил була вищою, ніж в осіб 1-ї і 2-ї груп ($p < 0,05$), а рівень інших УПМ у динаміці знизився до значень контролю ($p < 0,05$). У пацієнтів досліджуваних груп під впливом різних лікувальних середників відбувалося зникнення гемолізуювальної *E. coli*, а рівні загальної кількості *E. coli* і грибів роду *Candida* у гострому періоді та перед виписуванням зі стаціонару практично не відрізнялися від значень контрольної групи.

При розрахунку CER встановлено відмінності при різних схемах лікування хворих у співвідношенні витрат на лікування до кількості випадків нормобіоценозу товстої кишки у періоді ранньої реконвалесценції (табл. 2).

Таблиця 2

CER для застосованих схем лікування ГКІ, спричинених УПМ

Група	Вартість лікування 25 хворих, грн	Випадки нормобіоценозу кишечника після лікування 25 хворих	CER
1-ша	45300	4	11325
2-га	45600	7	6514
3-тя	45950	11	4177
4-та	46250	17	2721

Як бачимо з таблиці 2, найвище значення CER було у 1-й групі, що вказує на незначну ефективність даної схеми лікування при меншій вартості лікування. Меншими були показники CER у 2-й і 3-й групах, а найнижче значення коефіцієнта виявилось у 4-й групі, при більш вартісному лікуванні, яке призвело до зростання ефективності терапії.

Оскільки застосовані схеми терапії ГКІ, спричинених УПМ, мали неоднакову вартість лікування і ефективність, здійснили оцінку поліпшення стану одного хворого. Так, порівняно з традиційною базисною терапією, для 2-ї групи ICER_{1,2} склав 100, а стан пацієнта поліпшився на 0,01 ОД; для 3-ї групи – відповідно, ICER_{1,3} 92,86 і 0,011 ОД; для 4-ї – ICER_{1,4} 73 і 0,014 ОД. При порівнянні альтернативних схем лікування між собою досліджувані величини мали значення: ICER_{2,3} 87,5 і 0,011 ОД; ICER_{2,4} 65 і 0,015 ОД і ICER_{3,4} 50 і 0,02 ОД.

Таким чином, порівняно з базисною терапією, найнижче зростання середньої вартості поліпшен-

ня стану пацієнта на 1 одиницю відбувається при переході на одночасний прийом комбінованого пробіотика і срібла на тлі базисної терапії. Також дана схема є менш витратною порівняно з окремим призначенням пробіотика або колоїдного срібла разом з базисною терапією. З іншого боку, дані результати вказують на вищі значення поліпшення стану пацієнта при призначенні альтернативної 4-ї схеми лікування замість традиційної 1-ї.

Висновки

1. Одночасне призначення колоїдного срібла та комбінованого пробіотика при ГКІ знижує персистентний потенціал УПМ, нормалізує популяційний склад мукозної мікрофлори і, як наслідок, перешкоджає прогресуванню дисбактеріозу кишечника.

2. Схема одночасного прийому колоїдного срібла і комбінованого пробіотика на тлі базисної терапії ГКІ є оптимальною за ефективністю і витратністю, отже – придатною для задоволення потреб пацієнта.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. – № 3. – С. 4-9.
2. Копча В.С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових інфекцій / В.С. Копча, С.А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 31-37.
3. Клініко-етіологічні особливості гострих кишкових інфекцій на сучасному етапі / [М.Д. Чемич, К.С. Полов'ян, Т.М. Кваскова та ін.] // Вісник Сумського державного університету. – 2009. – № 2. – С. 159-165.
4. Полов'ян К.С. Гострі кишкові інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами: перспективи досліджень / К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С. 91-99.
5. Анализ рынка Украины лекарственных средств – энтеробиотиков (на примере города Запорожья) / [Н.М. Червоненко, Е.В. Гречаная, Ю.С. Котомцева и др.] // Europejska nauka XXI powieka – 2011: Materialy VII Miedzynarodowej naukowo-praktyczney konferencji, 07-15 maja 2011 roku. – Przemysl: Nauka i studia, 2011. – P. 41-46.
6. Педан Н.М. Дослідження обсягу та структури амбулаторного використання препаратів групи пробіотиків / Н.М. Педан, Ю.С. Мінакова, О.М. Кириченко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21-22 квітня 2011 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2011. – С. 448-449.
7. Farah A.A. Chemically stable silver nanoparticle-crosslinked polymer microspheres / A.A. Farah, R.A. Alzarev-Puebla, H. Fenniri // Colloid Interface Science. – 2008. – N 319 (2). – P. 572-576.
8. Дибкова С.М. Оцінка стану мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини при дії наночастинок золота і срібла / С.М. Дибкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 223-227.
9. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea / [K. Whelan, P.A. Judd, K.M. Tuohy et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – N 89. – P. 240-247.
10. Проценко М.В. Фармакоэкономика как новый инструмент фармацевтического маркетинга / М.В. Проценко, Н.И. Королева // Фармакоэкономика. – 2012. – № 1. – С. 10-12.
11. Яковлева Л.В. Фармакоэкономический анализ. – <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoeconomichnij-analiz>.

MICROBIOTIC AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF EFFICIENT TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY CONDITIONALY PATHOGENIC MICROORGANISMS

K.S. Polovyan, M.D. Chemych

SUMMARY. *The results of the study of microbiotic changes under different schemes of treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms are presented. It was found out that the simultaneous appointment of colloidal silver and probiotic combination on the background of basic therapy normalizes the composition of mucosal microflora and, consequently, prevents the progression of intestinal dysbiosis. Also, this scheme is optimal performance and payment, so – attractive to meet the needs of the patient.*

Key words: *acute intestinal infections, microbiocenosis, colloidal silver, probiotic, «cost-effectiveness» analysis.*

Отримано 12.09.2012 р.