

Бердалиева Ф.А., Сыздыков М.С., Кузнецов А.Н., Абуова Г.Н.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ «ДОКСИЦИКЛИН ПЛЮС РИФАМПИЦИН» ПРОТИВ «ЦИПРОФЛОКСАЦИН ПЛЮС РИФАМПИЦИН» ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРУЦЕЛЛЁЗА

F.A. Berdalieva, M.S. Syzdykov, A.N. Kuznetsov, G.N. Abuova

CLINICAL ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF SCHEMAS "DOXYCYCLINE PLUS RIFAMPICIN" VS. "CIPROFLOXACIN PLUS RIFAMPICIN" DURING BRUCELLOSIS TREATMENT

УДК:616:451.8

Мы провели сравнительную оценку эффективности и безопасности режимов антибактериальной терапии бруцеллёза «доксциклин плюс рифампицин» и «ципрофлоксацин плюс рифампицин». Учитывая в целом схожие осложнения и побочные реакции при обоих режимах и, в то же время, более низкую стоимость доксициклина по сравнению с ципрофлоксацином, мы рекомендуем комбинацию «доксциклин плюс рифампицин» при проведении этиотропного лечения бруцеллёза.

Ключевые слова: бруцеллёз, антимикробные препараты, лечение.

We carried out a comparative evaluation of effectiveness and safety of modes of antibacterial therapy of brucellosis with "Doxycycline plus Rifampicin" and "Ciprofloxacin plus Rifampicin". Considering similar complications and side effects at both modes and, at the same time, lower cost of Doxycycline in comparison with Ciprofloxacin, we recommend a combination "Doxycycline plus Rifampicin" during carrying out etiotropic treatment of brucellosis.

Key words: brucellosis, antimicrobials, treatment.

Бруцеллёз – это системная инфекция, обусловленная факультативными внутриклеточными бактериями рода *Brucella*, протекающая без адекватного лечения по типу затяжного сепсиса. В настоящее время наиболее широко используемыми антибактериальными препаратами для этиотропного лечения бруцеллёза являются тетрациклины, триметоприм и сульфаметоксазол, аминогликозиды, рифампицин и фторхинолоны [1, 2]. Эти препараты могут использоваться как сами по себе, так и в комбинациях друг с другом. Однако в связи с частыми рецидивами бруцеллёза, наблюдаемыми при монотерапии, ВОЗ рекомендует именно комбинированное лечение данной инфекции [3]. В настоящее время комбинациями препаратов, рекомендуемыми ВОЗ, являются доксициклин плюс рифампицин и доксициклин плюс стрептомицин. Хотя с помощью этих режимов достигнуты хорошие результаты, частота рецидивов при лечении больных бруцеллёзом комбинациями указанных препаратов достигает 14,4% [4]. Наиболее эффективная комбинация препаратов для этиотропной терапии бруцеллёза с минимальной токсичностью всё ещё не определена.

В последнее время появляются публикации о возможности использования фторхинолонов, в частности ципрофлоксацина, для лечения бруцеллёза [5]. По сравнению с традиционно применяющимися препаратами ципрофлоксацин привлекает внимание меньшей токсичностью.

В этой связи целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности режимов антибактериальной терапии

бруцеллёза «доксциклин плюс рифампицин» и «ципрофлоксацин плюс рифампицин».

Материалы и методы

Отбор пациентов для проспективного наблюдения осуществлялся в медицинских учреждениях амбулаторного и стационарного типов Южно-Казахстанской области. После подписания информированного согласия на пациента на последнего заводилась карта наблюдения и выполнялось полное медицинское обследование. Диагноз бруцеллёза подтверждался совокупностью клинических (лихорадка, боли в суставах и спине, потливость, гепатоспленомегалия, артрит, спондилит, орхит и др.) и лабораторных находок. Верификационными диагностическими тестами были реакция агглютинации в пробирках Райта в титре 1 : 200 и выше и / или положительная гемокультура.

В момент начала лечения состояние больных оценивалось физикально и в лабораторных тестах; эта же оценка проводилась на 2-й, 4-й и 6-й неделе лечения. Кроме того, проводилось дополнительное обследование в случае, если отмечалась повторная клиническая манифестация заболевания.

В обеих группах больных длительность лечения составила 42 дня (согласно рекомендациям ВОЗ).

Для выделения гемо культуры бруцеллёз использовалась селективная транспортная среда производства Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций (забор крови осуществлялся у постели больного) с последующим пересевом в лабораторных условиях на бифазную среду по Кастанеде.

Общий анализ крови, анализы мочи и кала, рутинные биохимические тесты осуществлялись согласно общепринятой схеме наблюдения больного.

В течение 3 месяцев после окончания лечения осуществлялись исследование крови на бруцеллы, реакция Райта и общеклиническое обследование наблюдавшихся больных.

Объём выборки определялся числом больных с подтверждённым серологически и / или бактериологически диагнозом «бруцеллёз», поступившими в лечебные учреждения Южно-Казахстанской области в период проведения исследования. Больные случайным образом были отнесены к одной из групп («доксциклин плюс рифампицин» или «ципрофлоксацин плюс рифампицин») в соотношении 1:1.

Из наблюдения исключались больные с приступами шнემической болезни сердца, беременностью, а также лица в возрасте младше 15 лет.

Всего под наблюдением находилось 49 больных (34 - мужчины и 15 - женщины). Все, кроме одного,

наблюдавшиеся пациенты завершили исследование в период наблюдения. 2 пациентов были исключены из группы «ципрофлоксацин плюс рифампицин»: 1 больной в связи с убытием за пределы области, а 1 пациентка досрочно прекратила лечение в связи с хорошим самочувствием.

Оценка эффективности проводимого лечения осуществлялась, прежде всего, по наличию или отсутствию рецидивов заболевания. Рецидив был определён нами как повторное появление симптомов заболевания с нарастанием титров в реакции Райта, сопровождавшееся или нет выделением гемокультуры бруцелл в период 3-месячного наблюдения после окончания этиотропной терапии [1,5].

Вторым оценочным признаком явилась длительность лихорадки после начала этиотропной терапии. Температура у пациентов, взятых под наблюдение, измерялась в подмышечной впадине каждый час до тех пор, пока измеряемые значения не достигали 37°C. После этого температура измерялась дважды в день, утром и вечером.

Данные двух групп сравнивались в непараметрическом тесте Манна-Уитни. Результаты и их обсуждение Сравнительная характеристика групп «доксициклин плюс рифампицин» и «ципрофлоксацин плюс рифампицин» представлена в таблице 1. полной клинико-лабораторной ремиссии.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика групп «доксициклин плюс рифампицин» и «ципрофлоксацин плюс рифампицин»

Признак	Группа «доксициклин плюс рифампицин» (n = 25)	Группа «доксициклин плюс рифампицин» (n = 22)
Возраст (средний и диапазон)	27(18-61)	30(18-62)
Пол (мужчин/женщ.)	19/6	17/5
Лихорадка	23	21
Гепатомегалия	15	13
Спленомегалия	5	4
Артралгия	13	11
Головная боль	6	7
Потливость	24	22
Положительная культура	11	9
Положительная агглютинация	25	22
Побочные реакции: - диарея - тошнота и рвота	2 7	1 3
Осложнения заболевания	1 сакроилеит, 1 орхит	1 сакроилеит, 2 орхита
Рецидив заболевания	3	3
Продолжительность лихорадки после начала заболевания (часы)	104 ± 24	86 ± 21

За пациентами обеих групп осуществлялось медицинское наблюдение в течение 3 месяцев после

окончания этиотропного лечения даже в случае Как видно из таблицы, у 3 (12,0%) пациентов из группы «доксициклин плюс рифампицин» и у 3 (13,6%) пациентов из группы «ципрофлоксацин плюс рифампицин» наблюдался рецидив заболевания в течение периода наблюдения. При посеве крови на селективную транспортную среду с последующим пересевом на бифазную среду по Кастанеде роста культуры бруцелл выявлено не было. Нами не выявлено статистически значимых различий в частоте рецидивов среди пациентов двух групп.

После начала лечения лихорадка купировалась в среднем через 104 ± 24 часов в группе больных, получавших доксициклин в сочетании с рифампицином и через 86 ± 21 часов в группе больных, получавших комбинацию цiproфлоксацин плюс рифампицин (p > 0,05; различие статистически незначимо).

Побочные эффекты были ожидаемо ниже в группе «ципрофлоксацин плюс рифампицин», поскольку неблагоприятное влияние доксициклина на желудочно-кишечный тракт хорошо известно [1, 4], хотя число наблюдений недостаточно для проверки статистической значимости различий.

Все больные, у которых наблюдался рецидив, получили дополнительно комплексное лечение комбинацией доксициклина per os (6 недель) и гентамицина внутримышечно (3 недели) с хорошим клиническим эффектом. Повторные рецидивы нами не наблюдались. Таким образом, комбинация «ципрофлоксацин плюс рифампицин» по результатам наших наблюдений оказалась столь же эффективной, как и традиционно используемый режим «доксициклин плюс рифампицин». Хотя первая схема лечения и вызывает в среднем более быстрое купирование лихорадки, нежели при использовании второго режима лечения, высокая частота рецидивов (13,6%) не позволяет рекомендовать эту схему при лечении бруцеллёза как терапию выбора. Учитывая в целом схожие осложнения и побочные реакции при обоих режимах и, в то же время, более низкую стоимость доксициклина по сравнению с цiproфлоксацином, мы рекомендуем комбинацию «доксициклин плюс рифампицин» при проведении этиотропного лечения бруцеллёза.

Литература:

1. Saltoglu N., Tasova Y., Inal S.A. et al. Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis // Saudi Med. J. - 2002. - V. 23. - P. 921-924.
2. Geyik F.M., Gur A., Nas K. et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases // Swiss Med. Wkly. - 2002. - V.132. - P. 98-105".
3. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals / UN FAO; World Organisation for Animal Health; WHO, 2006. - 89 p.
4. Ariza J., Gudiol F., Pallares R. et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampicin or doxycycline plus streptomycin 11 Annals of Internal Medicine. - 1992. - V. 117.-P. 25-30.
5. Agalar C., Usulutun S., Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and Rifampicin Versus Doxycycline and Rifampicin in the Treatment of Brucellosis // Eur. Journal of Clin. Microbiol. & Infect. Dis. - 1999. - V. 18. - P. 535-538.