 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КОНДРАТЕНКО АЛЬОНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.24-002-06:[616.33-002+616.342-002]-085.33

**ЕФЕКТИВНІСТЬ АМБУЛАТОРНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Харків – 2009

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Березняков Ігор Геннадійович,**

Харківська медична академія післядипломної

освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії.

**Офіційні опоненти:** - доктор медичних наук, професор

**Корж Олексій Миколайович,**

Харківська медична академія післядипломної

освіти МОЗ України, завідувач кафедри загальної

практики-сімейної медицини;

- доктор медичних наук, професор

**Пасієшвілі Людмила Михайлівна,**

Харківський національний медичний університет

МОЗ України, завідувач кафедри загальної

практики-сімейної медицини.

Захист відбудеться «28» квітня 2009 року о 12:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022 м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків,

пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий «26» березня 2009 року

**Учений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**доктор медичних наук, професор Фролова Т.В.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Особливістю сучасного хворого є поліморбідність та коморбідність. Важливе значення ця проблема набуває при поєднанні розповсюджених захворювань, які мають важливе соціально–економічне значення. До таких хвороб можна віднести захворювання органів травлення та дихання (Шкитин В.А., Шпирна Г.Н., 2002; Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.А., 2007).

Пневмонія залишається одним з найбільш розповсюджених інфекційних захворювань: у 2005 р. захворюваність на пневмонію в Україні була на рівні 4,26 на 1000 населення а смертність за даними вітчизняної статистики складала біля 2-3% від кількості тих, хто захворів (Фещенко Ю.І., 2003, 2007).

Сьогодні хвороби органів шлунково-кишкового тракту посідають третє місце в загальній структурі хронічної захворюваності населення України та друге – у структурі первинної хронічної захворюваності (Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., 2003). Серед них питома вага належить виразковій хворобі, яка є лідером у цьому списку: розповсюдженість її дорівнює 2741,4 випадків на 100 тис. населення (Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., Петречук Л.М., 2006).

Ураховуючи вище наведене, оптимізування лікування хворих на пневмонію в поєднанні з виразковою хворобою (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) є актуальною проблемою. Не вирішеними залишаються деякі питання. Так, по-перше, антибіотики при нетяжкій негоспітальній пневмонії (НП) призначаються перорально, а наявність ВХ може негативно впливати на їх біодоступність та знижувати ефективність терапії. По-друге, в основі сучасного лікування хворих з ВХ використовується терапія, яка спрямована на ерадикацію *Helicobacter pylori:* призначають два антибіотики як мінімум, один з них або амоксицилін, або макролід – препарати вибору для амбулаторної терапії хворих з НП.

На сьогодні загально прийнято, що попередня антибактеріальна терапія (АБТ) – «антибактеріальний анамнез» – негативно впливає на ефективність подальшого використання антибіотиків. Можливою причиною цього є поява резистентності до призначеного препарату в процесі лікування та етіологічна значущість резистентних патогенів при подальших захворюваннях, що було основою розробки концепції пацієнт–специфічної ротації антибіотиків. Тривалість періоду, упродовж якого зберігається негативний вплив попередньої АБТ на ефективність лікування НП, залишається невідомою. Ураховуючи те, що ВХ шлунка та ДПК не відноситься до захворювань, які спричиняють зміну стартової АБТ негоспітальної пневмонії, на прикладі цієї групи хворих можна вивчити вплив попереднього антибактеріального анамнезу на клінічну ефективність подальшого використання антибіотиків. (Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.А., 2007). З іншого боку, порівняння ефективності амоксициліну та макроліду при амбулаторному лікуванні хворих з НП та виразковою хворобою, які отримували протихелікобактерну терапію (ПХТ), дозволить науково обґрунтувати рекомендації по АБТ даної категорії пацієнтів.

По-третє, незважаючи на інтенсивне вивчення проблем антибактеріальної терапії НП, питання вибору антибіотика залишається дискусійним. Американські експерти для монотерапії хворих з НП у домашніх умовах рекомендують антибіотики, які активні по відношенню до атипових збудників (макроліди, «респіраторні» фторхінолони та доксициклін) (Mandell L.A. et al., 2007). Європейські та українські вчені підкреслюють першочергову необхідність високої активності препаратів вибору по відношенню до пневмококів. Тому перевага надається бета-лактамам, насамперед амоксициліну (Macfarlane J.T., Boldy D., 2004; Чучалин А.Г. и др., 2005; наказ МОЗ Україні № 128 від 19.03.2007 р.). Сьогодні доказова база на користь використання того чи іншого класу антибіотиків або конкретного препарату мізерна (Bjerre L.M. et al., 2002; Dunbar L.M. et al., 2004). Таким чином, залишається невідомим, чи порівняна клінічна ефективність препаратів вибору (амоксициліну та макролідів) для амбулаторного лікування хворих з нетяжкими НП без супутніх захворювань та «модифікуючих» факторів (амоксициліну та макролідів) або у поєднанні з ВХ шлунку чи ДПК.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах наукового плану кафедри терапії ХМАПО: „Антибактеріальна терапія хворих з негоспітальними пневмоніями в амбулаторних умовах” (державний реєстраційний номер 0105U007127).

У рамках цієї роботи здобувачем проведено аналітичний огляд літератури щодо особливостей супутнього перебігу негоспітальної пневмонії та пептичної виразки, набір груп хворих для спостереження. Автор самостійно виконала фрагмент теми, який полягає в обґрунтуванні вибору антибактеріальної терапії нетяжкої негоспітальної пневмонії в амбулаторних умовах з урахуванням попереднього антибактеріального анамнезу, наявності у хворого супутньої виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки.

**Мета дослідження:** удосконалення амбулаторного лікування хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією, що перебігає на тлі виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, та при якій була проведена протихелікобактерна терапія терміном від 3-х місяців до 2-х років до виникнення пневмонії.

Для виконання поставленої мети були сформульовані такі **завдання**:

1. Порівняти ефективність антибіотиків вибору - амоксициліну та азитроміцину при лікуванні нетяжкої негоспітальної пневмонії у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки.
2. Дослідити вплив попередньої протихелікобактерної терапії виразкової хвороби, яка була проведена в терміни від 3-х місяців до 2-х років до виникнення негоспітальної пневмонії, на ефективність її лікування амоксициліном.
3. Встановити вплив попередньої ерадикаційної терапії виразкової хвороби, яка була проведена понад 3 місяці до виникнення негоспітальної пневмонії, на ефективність її лікування азитроміцином.
4. Вивчити клінічну ефективність амоксициліну та азитроміцину при лікуванні нетяжкої негоспітальної пневмонії у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки в залежності від попереднього прийому в якості компонентів протихелікобактерної терапії амоксициліна в комбінації з кларитроміцином, або будь-якого з них разом з іншими антимікробними препаратами (доксицикліном, фуразолідоном, метронідазолом).
5. Проаналізувати клінічну ефективність традиційних (протягом 7 діб й більше) та коротких (3 – 5 діб) курсів антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію.
6. Дослідити переносимість амоксициліну та азитроміцину при лікуванні хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією у поєднанні з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки.

*Об’єкт дослідження*:нетяжка негоспітальна пневмонія у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки.

*Предмет дослідження*: клініко–лабораторна, рентгенологічна симптоматика пневмонії, вплив попередньої протихелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки на ефективність, переносимість лікування негоспітальної пневмонії.

*Методи дослідження*:загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, математичні та статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено, що попередній прийом амоксициліну в комбінації з кларитроміцином, або будь-якого з них разом з іншими антимікробними препаратами (метронідазолом, доксицикліном, фуразолідоном) в якості компонентів протихелікобактерної терапії виразкової хвороби в терміни більше 3-х місяців до виникнення негоспітальної пневмонії, не знижує ефективність амоксициліну та азитроміцину в лікуванні цієї пневмонії. Доведена порівнянна клінічна ефективність та переносимість амоксициліну та азитроміцину для лікування нетяжких негоспітальних пневмоній у поєднанні з виразковою хворобою в амбулаторних умовах.

Виявлена однакова клінічна ефективність коротких (3–5 днів) курсів застосування азитроміцину та традиційних (≥ 7 днів) курсів прийому амоксициліну при лікуванні нетяжкої негоспітальної пневмонії. Наявність у хворого виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки не впливає на результати лікування негоспітальної пневмонії азитроміцином або амоксициліном.

Встановлено, що наявність виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки не впливає на переносимість амоксициліну та азитроміцину при амбулаторному лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію: частота розвитку побічних ефектів не перевищувала 2,6%. Необхідність у заміні антибіотика в зв’язку з розвитком небажаних явищ виникла у 0,7% хворих.

Доведена безпека амбулаторного лікування нетяжкої негоспітальної пневмонії у хворих з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки: летальних випадків серед пацієнтів зареєстровано не було, а необхідність у госпіталізації, обумовлена неефективністю курсу стартової антибактеріальної терапії, виникла у 0,7% випадків.

**Практичне значення отриманих результатів.** У роботі показано, що призначення амоксициліну або азитроміцинупри нетяжкій негоспітальній пневмонії в пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, у яких терміном більш 3-х місяців до виникнення пневмонії було проведено курс протихелікобактерної терапії, дозволяє досягти позитивної клініко-лабораторної та рентгенологічної динаміки, що дозволить лікарям практичної охорони здоров’я покращити амбулаторне лікування таких хворих.

Доведена однакова ефективність та безпека амоксициліну та азитроміцину, задовільна їх переносимість при лікуванні хворих на нетяжку негоспітальну пневмонію з супутньою виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. Ефективність лікування не залежить від попередньої схеми протихелікобактерної терапії. Ці факти дають можливість оптимізувати лікування таких пацієнтів.

Доведена ефективність застосування пероральних антибіотиків при лікуванні хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією сприятиме подоланню у лікарів та хворих стереотипів стосовно переваги парентерального введення антибіотиків. Встановлена порівняна ефективність коротких і тривалих курсів антибактеріальної терапії нетяжких негоспітальних пневмоній надає можливість удосконалити лікування таких пацієнтів в амбулаторних умовах.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику терапевтичних відділень: Мурафської, Феськівської дільничних лікарень, Дергачівської районної поліклініки, Вовчанської центральної районної лікарні, міських клінічних лікарень №1, №13, №11 м. Харкова, міської багатопрофільної клінічної лікарні № 25 м. Харкова, консультативної поліклініки м. Харкова, що підтверджено відповідними актами впровадження. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто брала участь у розробці дизайну дослідження, виконувала набір й обстеження тематичних хворих. Сформувала базу даних, виконала статистичну обробку та аналіз отриманих результатів дослідження, оформила дисертаційну роботу. Підготувала до друку наукові статті, тези доповідей.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертації доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб», присвяченій пам’яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 21-22 квітня 2005), І національному конгресі лікарів внутрішньої медицини (Київ, 19-21 травня 2005), VII Міжнародній конференції MAKMAX/ESCMID «Антимикробная терапия» (Москва, 24-26 травня, 2005), XXIV конгресі міжнародного товариства з хіміотерапії (ISC) (Маніла, 4-6 червня 2005), науково-практичних конференціях «Інфекції в поліклініках та госпіталях» (Київ, 3-4 березня 2005) та «Клінічна мікробіологія й антибактеріальна терапія: проблеми та рішення» (Харків, 8 – 9 лютого 2006), І Українському конгресі з питань антимікробної терапії (Харків, 13- 14 жовтня 2006), науково-практичних конференціях: «Університети практичних лікарів. Раціональне застосування антибіотиків в амбулаторній терапевтичній практиці» (Вінниця, 29 листопада 2006; Луганськ, 28 листопада 2006), науково-практичних конференціях: «Університети практичного лікаря. Негоспітальні інфекції дихальних шляхів і ЛОР-органів» (Київ, 25 січня 2007; Харків, 9 лютого 2007; Львів, 11 квітня 2007; Севастопіль, 26 квітня 2007), 17-ому конгресі Європейського товариства з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) (Мюнхен, 31 травня – 3 квітня 2007).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи надруковано 17 робіт, з них 7 статей у наукових журналах, у тому числі 3 – у виданнях, рекомендованих ВАК України, 10 тез на вітчизняних та міжнародних з’їздах, конгресах, науково-практичних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 190 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури, результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, яка використовувалася. Робота проілюстрована 31 діаграмою та 32 таблицями. Список використаних літературних джерел містить 211 найменувань, з них 64 – кирилицею і 147 робіт з латинською графікою, що складає 22 сторінки.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходилось 143 хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією, серед яких у 78 пацієнтів вона перебігала на тлі виразкової хвороби (основна група). У контрольній групі пацієнтів (65 осіб) з НП були відсутні супутні захворювання та «модифікуючи фактори». Супутні захворювання та «модифікуючи фактори», це фактори та захворювання, які підвищують риск інфікування проблемними, резистентними до антибіотиків мікроорганізмами. Усі залучені до дослідження пацієнти лікувались в амбулаторних умовах. Обидві групи хворих не відрізнялися за статтю, віком та всіма клініко-рентгенологічними параметрами.

Діагноз НП встановлювався згідно інструкції з НП № 499 у дорослих, затвердженої наказом МОЗ України від 28.10.2003 р. Зазначена інструкція в частині встановлення діагнозу НП повністю співпадає з нині діючим протоколом надання допомоги хворим з НП, який введений у дію наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

Виразкова хвороба шлунка та ДПК в анамнезі була верифікована рентгенологічно та/або при фіброгастродуоденоскопії. Усі пацієнти з ВХ отримували протихелікобактерну терапію (ПХТ) в терміни від 3-х місяців до 2-х років до виникнення теперішнього випадку пневмонії. В якості ПХТ 46 хворим був призначений амоксицилін з кларитроміцином; 20 пацієнтам – амоксицилін з антибіотиком не з групи макролідів (8 – доксициклін, 3 – фуразолідон, 9 – метронідазол), ще 12 хворих отримували кларитроміцин з метронідазолом. Розподіл хворих з ПХТ у залежності від антибіотика, який було призначено, наведено у табл. 1.

Таблиця 1.

Розподіл хворих за режимами попередньої протихелікобактерної терапії

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Режими ПХТ | Група лікування амоксициліном,  n = 42 | Група лікування азитроміцином,  n = 36 |
| Амоксицилін + кларитроміцин, n (%) | 24 (57,1%) | 22 (61,1%) |
| Амоксицилін + не макролід, n (%):  - амоксицилін + доксициклін, n  - амоксицилін + фуразолідон, n  - амоксицилін + метронідазол, n | 11 (26,2%) | 9 (25%) |
| 5  2  4 | 3  1  5 |
| Кларитроміцин + метронідазол, n (%) | 7 (16,7%) | 5 (13,9%) |

У загальній кількості хворих було 72 (50,3%) чоловіка та 71 (49,6%) жінка. Середній вік пацієнтів у групі лікування амоксициліном складав (M±σ) 39,8±12,2 років, у групі лікування азитроміцином – (M±σ) 38,7±9,6 років. За обома параметрами групи, які були залучені у дослідження, не мали статистичної різниці (р >0,05, z <1,96, t <tкрт).

Усі хворі були обстежені за загальноприйнятим планом. До переліку обов’язкових діагностичних процедур входили: збір скарг хворого, анамнезу захворювання; об’єктивне обстеження, яке включало: огляд, перкусію та аускультацію легенів; лабораторні (виявлення лейкоцитозу, кількості нейтрофілів, ШОЕ в периферичній крові, клінічний аналіз мокротиння) та інструментальні (рентгенографія органів грудної клітини) методи дослідження. Мікробіологічне дослідження мокротиння не проводили за багатьох причин: важкість відокремлення «мікроба – свідка» та «мікроба – збудника»; складність та відсутність можливості виділення для багатьох лабораторій атипових збудників; неможливість, за даними світової літератури, виділення збудника в 50–60% усіх досліджень; отримання результатів мікробіологічних досліджень (МБД) на 3–4-у добу від моменту забору матеріалу, що дуже рідко впливає на тактику АБТ, яку обрав лікар. Окрім цього, згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим з НП, який діє, проведення МБД не є обов’язковим при лікуванні хворих з нетяжким перебігом НП.

Подальша динаміка клінічних та лабораторних показників оцінювалася через 48–72 години, 7±1 діб, 12±2 діб. Виконання повторних клінічних аналізів крові та рентгенографії ОГК не було обов’язковим, хоча призначалось усім хворим (рентгенологічне підтвердження клінічного одужання не є обов’язковим, оскільки розсмоктування інфільтрації в легенях у багатьох випадках відбувається протягом місяця й більше – навіть за умов достатньої клінічної відповіді на терапію).

Ефективність лікування оцінювали за наступними критеріями. Якщо через 12±2 діб від початку терапії інфільтрація легеневої тканини розсмоктувалася, а клінічні симптоми були відсутні, результати лікування оцінювалися як «відмінні» (одужання). У випадках клінічного одужання, не підтверджених контрольним рентгенологічним дослідженням ОГК, результати лікування трактувалися як «добрі». Залишки інфільтрації на рентгенограмах хворих, у яких пневмонія клінічно вилікувалася, або клінічних симптомів/відхилень у лабораторних показниках в осіб, у яких інфільтрація легеневої тканини розсмокталася, оцінювалися як «задовільні» результати лікування. Самостійне припинення пацієнтами приймання препарату, який досліджувався або збереження клінічних симптомів/відхилень у лабораторних показниках у хворих, яким не проводилося повторне рентгенологічне дослідження, а також призначення лікарем іншого антибактеріального препарату або госпіталізація, незважаючи на позитивну динаміку симптоматики, трактувалися як випадки, які «неможливо оцінити». Під «клінічними невдачами» розуміли: госпіталізацію пацієнта у зв’язку з неефективністю початкової АБТ, клінічним погіршенням; зміну АБТ під час лікування незалежно від причини (наприклад, відміну досліджуваного антибіотика у зв’язку з появою побічних ефектів, призначення іншого антибіотика через неефективність стартової АБТ) та смерть пацієнта. «Клінічні невдачі», а також випадки збереження інфільтрації на рентгенограмах та клінічних симптомів та відхилень у лабораторних показниках через 12±2 доби від початку лікування, оцінювалися як «незадовільні» результати терапії.

Ураховуючи те, що ВХ не належить до супутніх захворювань, які дозволяють віднести пацієнтів до II групи та змінити стартову АБТ, препаратами вибору для перорального лікування таких хворих з нетяжкою НП були амоксицилін та азитроміцин.

76 пацієнтів отримували амоксицилін внутрішньо в дозі 500 мг 3 рази на день протягом 7–10 діб. Середня тривалість лікування в групі амоксициліну складала (M±σ) 7,2±2,7 діб. 67 пацієнтів отримували азитроміцин внутрішньо, з них: 47 осіб – по 500 мг 1 раз на день протягом 3 діб, 15 – по 500 мг одноразово за 1-у добу і по 250 мг 1 раз на день з 2-ї по 5-у добу лікування. Ще 5 хворих отримували азитроміцин у дозі 500 мг одноразово за 1-у добу і в дозі 250 мг 1 раз на день з 2-ї по 7-у добу лікування. Рішення про вибір режиму лікування азитроміцином та про його продовження більше 5 діб залежало від клінічної ситуації. Середня тривалість лікування в групі азитроміцину складала (M±σ) 3,6±1,3 діб.

Одночасний прийом іншого антибіотика (з досліджуваним) не дозволявся. Призначення антибактеріального препарату здійснювалося шляхом рандомізації методом «конвертів». Призначення супутньої терапії («неантибактеріальної» -нестероїдних протизапальних засобів, антигістамінних препаратів, полівітамінів, імуномодуляторів) залишалося традиційним.

Результати, які отримали оброблялися та аналізувалися з використанням пакетів прикладних спеціалізованих програм статистичного аналізу STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США), Statgraphics 2.3 (StatGraph Corp., США), Microsoft Excel 2000.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У всіх групах хворих з НП, які порівнювали через 12±2 діб від початку лікування не було виявлено статистично достовірних відмінностей у позитивній динаміці клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики (р>0,05). Виявлені статистично вагомі відмінності в різні проміжки часу в регресії окремих клінічних симптомів скоріш за все були проявом випадковості.

У групі хворих з НП та ВХ був госпіталізований 1(1,3%) хворий після завершення курсу АБТ у зв’язку з відсутністю позитивної динаміки. З контрольної групи всього було госпіталізовано 3 (4,6%) особи, що отримували амоксицилін, незважаючи на об’єктивну позитивну динаміку симптоматики: 2 (3,1%) - за адміністративними причинами, 1 (1,5%) хворий - у зв’язку з відмовою від перорального прийому АБТ і наполяганням на госпіталізації. Статистично значущих відмінностей у частоті госпіталізації в порівнюваних групах не спостерігалось (р=0,52, z=0,65).

Побічні ефекти були зареєстровані в 3 (4,6%) осіб без ВХ: у 1 (1,5%) пацієнта відмічалися нудота, блювота, діарея на 7-у добу прийому препарату, що потребувало заміни антибіотика; ще у 1 (1,5%) хворого – гіперемія, свербіж обличчя, але до цього часу АБТ була закінчена – обидва пацієнти отримували амоксицилін. У 1 (1,5%) пацієнта, який приймав азитроміцин, на 3-ю добу прийому антибіотика розвинулася діарея, але до цього часу АБТ була завершена, заміна антибіотика не знадобилась. Різниці в частоті розвитку побічних ефектів у групах, які порівнювалися не спостерігалось (р>0,05).

Частота розвитку побічних ефектів під час АБТ негоспітальної терапії в нашому дослідженні була близька до даних літератури. Згідно даних мета-аналізу 39 досліджень у хворих з інфекціями нижніх дихальних шляхів (3487 пацієнтів) частота розвитку побічних ефектів, що потребували відміни антибіотика при лікуванні азитроміцином, складала в цілому 0,7% випадків (Contopoulos-Ioannidis D. et al., 2001). За даними багатьох авторів (Майданник В.Г., 2002; Амисанян Л.А. и др. 2000; Страчунский Л.С., Рафальский В.В., 2000; Сэнфорд Дж., 1996), частота розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (нудота, блювота, діарея) при прийомі азитроміцину сягає 12,8%, з яких на долю діареї припадає 5–8%, нудоти – 3–18%, блювоти – 2–7%, болю в животі – 3–7%. Загальна частота побічних ефектів при застосуванні амоксициліну не перевищує 5%: частота алергічних реакцій дорівнює 1–3%, розвитку діареї - не більше 3% (Croydon E.A.P., 1973; Fassl A., 1987; Luttecke K., 1973; Reese R.E., Betts R.E., 1991).

Ефективність АБТ оцінювалася за заздалегідь розробленими критеріями й визначалась як «відмінна», «добра», «задовільна», «неможливо оцінити», «клінічна невдача», «незадовільна». Частота позитивних результатів («відмінні» + «добрі» + «задовільні») надана в табл. 2.

Таблиця 2.

Результати терапії у хворих з НП основної та контрольної груп

|  |  |
| --- | --- |
| Групи обстежених | Позитивні результати (%) |
| Основна група – з ВХ (n=78)  Контрольна група – без ВХ (n=65) | 88,4  87,7 |
| Лікування амоксициліном:  з ВХ (n=42)  без ВХ (n=34) | 85,7  88,2 |
| Лікування азитроміцином:  з ВХ (n=36) | 91,6 |

Продовження таб. 2

|  |  |
| --- | --- |
| без ВХ (n=31) | 87,1 |
| з ВХ, в залежності від ПХТ:  Кларитроміцин + амоксицилін (n=46)  Амоксицилін + не макролід (n=20)  Кларитроміцин+метронідазол (n=12) | 89,2  90,0  83,3 |
| Усі хворі:  Лікування амоксициліном (n=76)  Лікування азитроміцином (n=67) | 86,9  89,6 |

Клінічна ефективність терапії в проведеному дослідженні порівняна з даними літератури. У цілому, клінічна ефективність антибіотикотерапії хворих з НП у наведених дослідженнях перевищує 80% та інколи понад 90%, а за даними мета-аналізу Genne D. еt al. (2003), складає 81–87%. Подібні дані були отримані й іншими авторами. Так, клінічна ефективність терапії інфекцій нижніх дихальних шляхів (пневмонії, загострення хронічного бронхіту) амоксициліном становить 84–87% випадків (Croydon E.A.P., 1973; Fassl A. еt al, 1987). Клінічна ефективність азитроміцину у хворих з нетяжкою ВП, за даними мета-аналізу Contopoulos-Ioannidis D. еt al. (2001), становила 93,9%, препаратів порівняння – 90,2%. У дослідженні, проведеному в Інституті фтизіатрії та пульмонології

ім. Ф.Г. Яновського АМН України, порівнювали результати лікування хворих на НП азитроміцином з мідекаміцином, амоксициліном/клавуланатом, бензилпеніциліном. Клінічна ефективність азитроміцину перевищувала 96% (Мухін О.О. та співав., 2000).

Усі хворі дотримувались режиму лікування, який призначався. Обидва режими терапії (амоксициліном та азитроміцином) не відрізнялися за ефективністю та переносимістю.

При порівнянні ефективності АБТ хворих на нетяжку НП та ВХ, які отримували ПХТ (78 пацієнтів) у терміни від 3-х місяців до 2-х років до виникнення пневмонії, з АБТ хворих на нетяжку НП без супутніх захворювань та модифікуючих факторів (65 пацієнт), статистично значимих відмінностей не виявлено. При цьому відмінності були відсутні не тільки між зазначеними групами, але й при окремому порівнянні ефективності лікування амоксициліном та азитроміцином в кожній групі. Більш того, характер попередньої ПХТ (амоксицилін + кларитроміцин, амоксицилін + антибіотик не з групи макролідів, кларитроміцин + антибіотик не з групи амінопеніцилінів) не впливав на ефективність АБТ у хворих з НП. Дані, які були отримані в нашому дослідженні вказують на те, що «давнє» (тобто більше 3-х місяців до виникнення пневмонії) використання антибіотиків груп макролідів та амінопеніцилінів не знижує ефективність повторного їх застосування для лікування хворих з нетяжкими НП.

Окрім АБТ, для лікування НП використовувалась велика кількість ліків інших груп. Патогенетична та симптоматична терапія призначається емпірично, на базі власного досвіду лікаря, його сподівань на здатність даних препаратів впливати на процеси запалення, місцевого бронхопульмонального захисту, імунітету, проявляти дезінтоксикаційну, антиоксидантну, імуномодуляційну дію, зменшувати тривалість захворювання. З позиції сучасної доказової медицини ці теоретичні передумови недостатні.

У даному дослідженні призначення неантибактеріальних препаратів залишалося традиційним. Серед таких засобів частіше всього при лікуванні хворих з НП використовувалися муколітики (38,5%) та медикаменти з різним механізмом дії (кальцію глюконат, магнію сульфат, тіотріазолін, пентоксифілін, сульфокамфокаїн, полівінілпіролідон, глюкоза та ін.), на долю яких припадало 20,8% призначень неантибактеріальних засобів. Полівітаміни та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗС) посіли на третє місце за частотою призначень (16,5% та 11,4% відповідно). Антигістамінні препарати отримували 10,1% пацієнтів, імуномодулятори – 2,6% хворих. У середньому в групі амоксициліну хворі приймали 3,2±1,5 неантибактеріальних препаратів на одного пацієнта, у групі азитроміцину – 2,6±1,6.

Доказова база на користь використання вищезгаданих класів препаратів при лікуванні хворих з НП у наш час відсутня. Безперечно, що в окремих випадках призначення деяких класів медикаментів може бути корисним (НПЗС при високій лихоманці та/або вираженому болю в грудній клітині при диханні, муколітиків при вираженому кашлі зі скудним відходженням мокротиння). Тим паче, широке використання неантибактеріальних препаратів у терапії хворих з нетяжкою НП в амбулаторних умовах слід розглядати як прояв поліпрагмазії, яка істотно підвищує вартість лікування та може провокувати розвиток ускладнень.

**ВИСНОВКИ**

1. В дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове рішення науково – практичного завдання внутрішньої медицини – удосконалення амбулаторного лікування хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією та виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, які отримували протихелікобактерну терапію терміном від 3-х місяців до 2 років до виникнення пневмонії.
2. Препаратами вибору для амбулаторного лікування хворих на нетяжку негоспітальну пневмонію, що виникає в осіб з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки та які отримували протихелікобактерну терапію терміном від 3-х місяців до 2-х років до виникнення пневмонії, є амоксицилін та азитроміцин. Обидва антибіотики не відрізняються за клінічною ефективністю в даної категорії пацієнтів.
3. При використанні амоксициліну у хворих з нетяжкими негоспітальними пневмоніями, які перебігають на тлі виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, позитивний клініко-лабораторний ефект досягається в 85,7% випадків. Попередня протихелікобактерана терапія в терміни більше 3-х місяців до 2-х років до виникнення негоспітальної пневмонії не знижує ефективність амоксициліну в лікуванні хворих з нетяжкою негоспітальнюї пневмонією.
4. Одужання та покращення стану зареєстровано в 91,6% хворих з нетяжкими негоспітальними пневмоніями з супутньою виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, які лікувались азитромицином. Застосування ерадикаційної терапії виразкової хвороби, яка призначалася не раніше, ніж за 3 місяці до виникнення негоспітальної пневмонії, не впливає на ефективність азитроміцину при лікуванні даної пневмонії.
5. Характер попередньої протихелікобактерної терапії (одночасний прийом амоксициліну з кларитроміцином або жодного з них з іншим антибактеріальним препаратом) не впливає на клінічну ефективність препаратів вибору для лікування хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією та виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки.
6. Тривалість курсу терапії амоксициліном протягом 7–10 діб не відрізняється за ефективністю та переносимістю від терапії азитроміцином упродовж 3–5 діб.
7. Побічні ефекти при призначенні азитроміцину спостерігалися в 1,5% хворих проти 2,6% при використанні амоксициліну. Необхідність у заміні антибіотика в зв’язку з розвитком небажаних явищ виникла лише в 0,7% хворих.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Амоксицилін та азитроміцин рекомендується призначати в якості стартових антибактеріальних препаратів в терапії хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією та виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, якщо із часу попереднього використання бета-лактамних антибіотиків та/або макролідів минуло більше 3-х місяців.
2. При відсутності протипоказань (порушення ковтання, синдром порушеного кишкового всмоктування та ін.), антибіотики для лікування в амбулаторних умовах хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією рекомендується призначати внутрішньо, навіть при наявності виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.
3. Короткі курси антибактеріальної терапії азитроміцином (3 – 5 днів) можуть бути рекомендовані на рівні традиційних (≥ 7 днів) курсів лікування амоксициліном у пацієнтів з нетяжкою негоспітальною пневмонією в амбулаторних умовах.
4. У випадках лікування бета-лактамними антибіотиками та/або макролідами (з будь-якого приводу) у терміни більше 3-х місяців, які передують захворювання негоспітальною пневмонією, не рекомендується використовувати пацієнт-специфічну ротацію антибіотиків.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кондратенко А.О. Вибір антибіотиків для лікування позалікарняних інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів / А.О. Кондратенко, І.Г. Березняков // Ліки України. –2005. – №98 (9). – С. 53-57. *Здобувачем проведено аналіз відповідної літератури, здійснено набір хворих, проведено обробку даних.*
2. Кондратенко А.А. Сравнение эффективности лечения больных внебольничной пневмонией амоксициллином и азитромицином в амбулаторных условиях // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2005. – №3 (4). – С. 24-28.
3. Кондратенко А.А. К вопросу о дифференцированном выборе антибактериальных препаратов для больных с нетяжелой внебольничной пневмонией // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2007. – № 4. – С. 69-70.
4. Кондратенко А.А. Проблемы терапии внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях // Провизор. – 2005. – №2. – С. 28-32. *Здобувачем здійснено набір, обстеження хворих, проведено статистичну обробку та аналіз даних.*
5. Кондратенко А.А. Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов: какими антибиотиками лечить, когда и как долго? / А.А. Кондратенко, И. Г. Березняков // Клиническая антибиотикотерапия. – 2005. – №3(35). – С. 6-11. *Здобувачем здійснено спостереження пацієнтів, проведено аналіз отриманих даних.*
6. Кондратенко А.А. Антибактериальная терапия внебольничных инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов / А.А. Кондратенко, И. Г. Березняков // Провизор. – 2006. – №1 – С. 14-16. *Здобувачем здійснено набір хворих, проведено статистичну обробку та аналіз даних.*
7. Кондратенко А.А. Антибиотики выбора для лечения внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях / А.А. Кондратенко, И. Г. Березняков // Провизор. – 2006. – №2 – С. 28-31. *Здобувачем здійснено обстеження та спостереження хворих, проведено статистичну обробку отриманих результатів.*
8. Кондратенко А.А. Сравнительная эффективность терапии внебольничных пневмоний амоксициллином и азитромицином в амбулаторных условиях / А.А. Кондратенко, И. Г. Березняков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т.7. – №2. – С. 36. *Здобувачем здійснено набір хворих, проведено статистичну обробку та аналіз даних.*
9. Кондратенко А.О. Лікування позалікарняної пневмонії в амбулаторних умовах / А.О. Кондратенко, І.Г. Березняков, В.І. Пожар // Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т.Малої. Науково-практична конференція. Харків, 20-21 травня 2004 р: тези доповідей. – Харків, 2004. – С. 118. *Здобувачем здійснено набір хворих, проведено статистичну обробку та аналіз даних.*
10. Кондратенко А.О. Антибактеріальна терапія негоспітальних пневмоній / А.О. Кондратенко, І.Г. Березняков, В.І. Пожар // Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб: Науково-практична конференція, присвячена пам’яті академіка Л.Т.Малої: тези доповідей. – Харків, 2005. – С. 108. *Здобувачем здійснено обстеження та спостереження пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих результатів.*
11. Kondratenko A. Comparative effectivness of amoxycillin and azithromycin in treatment of adult outpatients with mild-to-moderate community-acquired pneumonia in Ukraine / A. Kondratenko, I. Bereznyakov, V. Pozhar // 24th International congress of chemotherapy. Philippine, 4-6 June 2005: abstracts. – Philippines, 2005. - Р. 109-110 *Здобувачем проведено набір хворих у дослідження, аналіз статистичних даних.*
12. Кондратенко А.А. К вопросу о неантибактериальной терапии внебольничных пневмоний // І Український конгрес з питань антимікробної терапії: тези доповідей. – Харьков, 2006. – С.45.
13. Кондратенко А.А. Эффективность антибактериальной терапии амоксициллином и азитромицином пациентов с внебольничными пневмониями в амбулаторних условиях / А.А. Кондратенко, И.Г.Березняков, В.И.Пожар // І Український конгрес з питань антимікробної терапії, Харків. 17 жовтня 2006р: тези доповідей. – Харьков, 2006. – С. 46. *Здобувачем здійснено набір хворих, проведено статистичну обробку та аналіз даних.*
14. Kondratenko A. Effectivness and tolerability of amoxycillin and azithromycin in treatment of patient with mild-to-moderate community-acquired pneumonia in outpatient settings / A. Kondratenko, I. Bereznyakov, V.Pozhar // Clinical Microbiology and Infection. – 2007. – Vol. 13. – Iss. S1.- P. S220. *Здобувачем здійснено обстеження та спостереження пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих результатів.*
15. Кондратенко А.О., Березняков І.Г., Пожар В.І. Оптимізування неантибактеріальної терапії позалікарняних пневмоній / А.О. Кондратенко, І.Г. Березняков, В.І. Пожар // І національний конгрес лікарів внутрішньої медицини, Київ 19-21 травня 2005 р: тези доповідей. - Ліки України. – 2005. – Додаток – С. 53. *Здобувачем здійснено набір пацієнтів, проаналізовані результати дослідження.*
16. Кондратенко А.А. Выбор антибактериальной терапии при лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях / А.А. Кондратенко, И.Г. Березняков, В.И. Пожар // Міжнародний медичний журнал. -№ 6 - Спеціальний випуск. – 2005. – С. 194. *Здобувачем проведено включення, обстеження, спостереження хворих.*
17. Кондратенко А.А. Патогенетическая и симптоматическая терапия внебольничных пневмоний / А.А. Кондратенко, И.Г. Березняков, В.И. Пожар // Матеріали ІІ з’їзду лікарів загальної (сімейної) практики України, Харків, 25-26 жовтня 2005: тези доповідей .– Харків,2005. - С. 195. *Здобувачем здійснено набір пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих результатів та їх аналіз.*

**АНОТАЦІЯ**

**Кондратенко А.О. Ефективність амбулаторного лікування хворих з негоспітальною пневмонією у поєднанні з виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2009.

Дисертація присвячена обґрунтуванню вибору антибіотиків для амбулаторного лікування хворих з нетяжкою негоспітальною пневмонією, у пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), які отримували протихелікобактерну терапію (ПХТ) в межах від 3-х місяців до 2-х років до виникнення пневмонії.

З 143 хворих у 78 в анамнезі була ВХ шлунка або ДПК, верифікована рентгенологічно та/або при фіброгастродуоденоскопії. Усі вони отримували ПХТ у терміни від 3-х місяців до 2-х років до виникнення теперішнього випадку пневмонії.

Було доведено, що амоксицилін та азитроміцин не відрізняються за клінічною ефективністю як засоби для амбулаторного лікування хворих на нетяжку негоспітальну пневмонію, що виникає в осіб з виразковою хворобою шлунка або дванадцятипалої кишки, та які отримували протихелікобактерну терапію терміном від 3-х місяців до 2-х років до виникнення пневмонії. Установлено, що статистично значущі відмінності в регресії окремих клініко-лабораторних симптомів у різні проміжки часу не впливають на кінцевий результат терапії (її ефективність).

Попередній прийом амоксициліну в комбінації з кларитроміцином, або жодного з них разом з іншими антимікробними препаратами в якості компонентів ПХТ в терміни від 3-х місяців до 2-х років до виникнення НП, не знижував клінічну ефективність амоксициліну та азитроміцину в лікуванні хворих з нетяжкою НП та виразковою хворобою шлунка або ДПК, не впливав на особливості клінічного перебігу НП.

Лікування хворих з нетяжкими НП амоксициліном протягом 7–10 діб не відрізнялося за ефективністю та переносимістю від терапії азитроміцином упродовж 3–5 діб.

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, протихелікобактерна терапія, клінічна ефективність.

**АННОТАЦИЯ**

**Кондратенко А.А.** **Эффективность амбулаторного лечения больных с внебольничной пневмонией в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2009.

Диссертация посвящена обоснованию выбора антибиотиков для амбулаторного лечения больных с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) и язвенной болезнью (ЯБ) желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), получавших противохеликобактерную терапию (ПХТ) в сроки от 3-х месяцев до 2-х лет до возникновения пневмонии. Изучена эффективность антибиотиков 1-го ряда (амоксициллина и азитромицина) у больных с нетяжелой ВП и ЯБ желудка или ДПК, влияние предшествующей ПХТ в сроки от 3-х месяцев до

2-х лет на эффективность лечения внебольничной пневмонии амоксициллином или азитромицином у данной категории пациентов. Проведена оценка клинической эффективности антибактериальной терапии нетяжелой ВП у больных с язвенной болезнью в зависимости от режима предшествующей противохеликобактерной терапии, а также клинической эффективности разных режимов антибактериальной терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у больных без сопутствующих заболеваний и «модифицирующих» факторов, переносимости сравниваемых антибиотиков у изученного контингента больных.

Из 143 пациентов у 78 в анамнезе отмечена язвенная болезнь и все они получали ПХТ в сроки от 3-х месяцев до 2 лет до возникновения настоящего случая пневмонии. Эти больные составили основную группу исследования. Контрольную группу составили 65 пациентов с внебольничной пневмонией без сопутствующих заболеваний и «модифицирующих» факторов, у которых отсутствовали анамнестические указания на ЯБ.

Установлено, что амоксициллин и азитромицин сопоставимы по клинической эффективности при амбулаторном лечении больных с нетяжелой ВП как с ЯБ желудка и ДПК, получавших ПХТ в сроки от 3-х месяцев до 2-х лет до возникновения пневмонии, так и без сопутствующих заболеваний и «модифицирующих» факторов. Показано, что предшествующий прием амоксициллина в комбинации с кларитромицином, либо любого из них в сочетании с другими антимикробными препаратами в качестве компонентов ПХТ в сроки от 3-х месяцев до 2-х лет до возникновения ВП не влияет на клиническую эффективность амоксициллина и азитромицина и на особенности клинического течения заболевания у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией и язвенной болезнью желудка или ДПК.

Лечение больных с нетяжелыми ВП амоксициллином на протяжении 7–10 суток не отличалось по эффективности и переносимости от терапии азитромицином на протяжении 3–5 суток.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, противохеликобактерная терапия, клиническая эффективность.

**ANNOTATION**

**Kondratenko A.A. An efficacy of treatment of patients with community-acquired pneumonias with peptic ulcer in out-patient settings.** **- The manuscript.**

**Thesis for a scientific degree of the Candidate of Medical Science in speciality 14.01.02 – Internal Medicine. – Kharkov National Medical University, Kharkov, 2009.**

The thesis is dedicated to ground of antibiotic choice for out-patient treatment of patient with mild-to-moderate community-acquired pneumonias (CAP) coupled with peptic ulcer, who have been treated with antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori* infection 3 months – 2 years before the case of pneumonia.

78 of 143 patients have had in anamnesis peptic ulcers verified with X-ray and/or during gastroduodenoscopy. All of them have been treated with antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori* infection 3 months – 2 years before the beginning of present case of pneumonia.

It has been shown that amoxicillin and azitromycin have no differences in their clinical efficacy as drugs for ambulatory treatment of patients with mild-to-moderate CAP coupled with peptic ulcer treated with antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori* infection 3 months – 2 years before the beginning of pneumonia. Statistically significant differences in some clinical and laboratory symptoms regression in various terms do not influence on the ultimate result of the therapy (i.e. efficacy).

Previous intake of amoxicillin in combination with clarithromycin, or either of them with any other antibacterial drugs as components of therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection in terms from 3 months to 2 years before the beginning of CAP did not decrease clinical efficacy of amoxicillin and azitromycin in treatment of patients with mild-to-moderate CAP coupled with peptic ulcer and did not influence features of clinical course of CAP in patients suffering from peptic ulcer.

Treatment of patients with mild-to-moderate CAP with amoxicillin for 7-10 days has no differences with therapy with azitromycin during 3-5 days.

**Key words:** community-acquired pneumonia, peptic ulcer, antihelicobacter therapy, clinical efficacy.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АБП – антибактеріальні препарати

АБТ – антибактеріальна терапія

ВХ – виразкова хвороба

ДПК – дванадцятипала кишка

МБД – мікробіологічні дослідження

НП – негоспітальна пневмонія

НПЗС – нестероїдні протизапальні засоби

ОГК – органи грудної клітини

ПХТ – протихелікобактерна терапія

РКД – рандомізовані клінічні дослідження

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОE – швидкість осування еритроцитів



 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>