

DEXAMETAZON ÎN TRATAMENTUL PNEUMONIILOR COMUNITARE SEVERE

Sergiu Matcovschi¹, Tatiana Dumitraș¹, Conelia Guțu-Bahov^{2,3}, Ludmila Sidorenko¹,
Cornelia Talmaci¹, Ion Nicolenco¹

¹Clinica Medicală nr. 1, Departamentul Medicină internă

²Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2

³Secția Reanimare, IMSP SCM „Sfânta Treime”

Summary

Dexamethasone in the treatment of severe community-acquired pneumonia

Currently glucocorticosteroid treatment of septic conditions, including severe pneumonia, constitutes a controversial topic in the literature. In our retrospective study of 75 cases of severe community-acquired pneumonia, 36 patients received additional treatment with dexamethasone. Applying Cox regression model we demonstrated that additional treatment with dexamethasone does not contribute to a better survival of patients with severe community-acquired pneumonia.

Rezumat

Actualmente tratamentul cu glucocorticosteroizi al stărilor septice, inclusiv a pneumoniilor severe, constituie un subiect controversat în literatura de specialitate. În studiul nostru retrospectiv dintre 75 cazuri de pneumonie comunitară severă, 36 pacienți au primit tratamentul adițional cu dexametazon. Aplicând modelul regresiei Cox am demonstrat că tratamentul adițional cu dexametazon nu contribuie la o supraviețuire mai bună a pacienților cu pneumonie comunitară severă.

Actualitatea

În pofida progreselor moderne în tratamentul antibacterian pneumoniile și în prezent constituie una din principalele cauze ale mortalității prin boli infecțioase, ocupând locul IV în structura generală a mortalității generale în țările Uniunii Europene. Incidența pneumoniilor comunitare (contractate în afara spitalului) în ultimii ani nu diminuează, în întreaga lume fiind înregistrate 3-16 cazuri la 1000 populație [1]. În Republica Moldova incidența pneumoniilor variază de la 4‰ până la 8,94‰ cazuri, anual fiind diagnosticate aproximativ 23 000 cazuri [2]. Odată cu creșterea severității pneumoniei și dezvoltarea complicațiilor septice (șocului septic, sindromului de detresă respiratorie acută a adultului, sindromului insuficienței multiple de organe) crește și rata mortalității, atingând la pacienții spitalizați în secțiile de terapie intensivă 22-54% [3].

Începând cu anii 90' ai secolului trecut prioritară a fost abordarea diferitor regimuri de antibioterapie, inclusiv în pneumoniile comunitare severe. Pe de altă parte, o serie de studii au demonstrat că, în pofida tratamentului antibacterian adecvat, evoluția bolii nu a putut fi influențată. În acest context, în ultimii ani a fost susținut concept de pneumonie severă ca și stare septică, cu eliberarea (după depășirea fenomenului de compartimentalizare) în circulație sistemică a citokinelor proinflamatorii (tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukinelor (IL)-1 β , -6 și -8) [4, 5].

A fost introdus termenul de CIRCI (critical illness-related corticosteroid insufficiency), însemnând insuficiența corticosuprarenalelor datorată afecțiunii severe, critice [6]. Insuficiența corticosuprarenală în infecțiile severe, de fapt, nu constituie o noutate științifică, important e că au fost descoperite noile mecanisme, inclusiv genetice, capabile să argumenteze necesitatea administrării glucocorticosteroizilor în afecțiunile critice, inclusiv pneumoniile severe [5, 7].

Utilitatea glucocorticosteroizilor a fost demonstrată cert în meningită bacteriană și în pneumonii cauzate de *Pneumocystis jiroveci* [5]. Datele preliminare ale unor studii demonstrează micșorarea mortalității în pneumoniile comunitare la administrarea hidrocortizonului [8], prednizolonului [7] și reducerea duratei spitalizării la administrarea dexametazonului [9]. La polul opus se află un studiu recent din Olanda [10], al cărui rezultate denotă că administrarea de prednizolon nu influențează asupra evoluției pneumoniei comunitare. Importanța pneumoniilor comunitare severe, controversate existente în tratamentul pneumoniei cu glucocorticosteroizi au determinat necesitatea acestui studiu.

Scopul

Evaluarea tratamentului adițional cu dexametazon al pneumoniilor comunitare severe la pacienții spitalizați, ca și punctul final al cercetării fiind supraviețuirea de 28 de zile a pacienților.

Material și metode

A fost efectuată analiza retrospectivă a studiului observațional ce a inclus pacienții spitalizați cu pneumonie comunitară severă în secția Reanimare a Spitalului Clinic Municipal “Sfânta Treime” în perioada ianuarie 2010 – decembrie 2011. Drept criterii de pneumonie comunitară au servit: debutul extraspitalicesc al bolii sau în primele 48 ore de la internare; prezența a cel puțin două din următoarele semne clinice: febră la debut mai mare de 38,0°C, tuse cu spută, dispnee, semne fizice de condensare pulmonară (focar de crepitații/ raluri buloase mici sonore, suflu tubar/ murmur vezicular diminuat, submatitate/matitate fixă), leucocitoză (peste $10 \times 10^9/l$ și/sau devierea formulei leucocitare spre stânga cu nesegmentate mai mult de 10%); prezența infiltratului recent al parenchimului pulmonar, confirmat radiologic [11]; vârsta pacienților mai mare de 18 ani. Au fost excluși pacienții cu stări imunosupresive (infecția HIV/SIDA, tratament cu imunosupresoare, tratament permanent cu corticosteroizi, inclusiv astm bronșic corticodependent), diabet zaharat, pacienții decedați în primele 48 ore de la spitalizare.

Pneumonia a fost apreciată ca și severă în conformitate cu criteriile stipulate în Protocol clinic național „Pneumonia comunitară la adult” [11], și corespunzând claselor IV-V după scara severității PORT, propusă de Fine M. și colegii [12]. Toți pacienții au fost examinați clinic, radiologic, biologic (hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, gazimetria sângelui arterial). Examenul bacteriologic a inclus hemoculturi, sputoculturi, culturi din lichidul pleural. Tratamentul adițional cu dexametazon a presupus administrarea de 8 mg dexametazon intravenos zilnic, cu durata de 5 zile, concomitent cu tratamentul antibacterian inițiat empiric. Efectul terapiei adiționale cu dexametazon asupra supraviețuirii pacienților a fost estimat folosind analiza univariată și modelul regresiei Cox, aplicând programul statistic SPSS 17.0.

Rezultate

În studiu au fost incluse 75 cazuri de pneumonie comunitară severă. Lotul de bază (lotul I) au constituit 36 pacienți ce au primit tratament adițional cu dexametazon, lotul de control (lotul II) a fost reprezentat de 39 pacienți care nu au primit dexametazon.

La inițierea tratamentului loturile comparate nu s-au deosebit semnificativ după vârsta pacienților, comorbidități, severitatea pneumoniei (tabelul 1). Astfel, severitatea pneumoniei a fost apreciată ca fiind de clasa IV după scara PORT - în 55,6% (20/36) cazuri din lotul tratat cu dexametazon și în 66,7% (26/39) cazuri din lotul tratat fără dexametazon, respectiv în clasa PORT V au intrat 44,4% (16/36) cazuri versus de 33,3% (13/39) cazuri ($p > 0,05$). Deosebirile între loturile la început de tratament au cuprins: tahicardia peste 100 bătăi pe minut, atestată mai frecvent în lotul tratat cu dexametazon – 63,9% (23/36) cazuri versus 35,9% (14/39) cazuri, și epanșamentul pleural, diagnosticat mai frecvent la pacienți ce nu au primit tratament cu dexametazon – 35,9% (14/39) cazuri versus de 13,9% (5/36) cazuri ($p < 0,05$).

Dificultatea determinării agentului patogen în pneumoniile severe, descrisă în literatura de specialitate, a fost sesizată și în studiul nostru. Prin urmare, agentul cauzal nu a fost

diagnosticat în 47,2% (17/36) cazuri din lotul I și 61,5% (24/39) cazuri din lotul II. În cazurile cu microorganismul stabilit a predominat *Staphylococcus aureus*: 30,6% (11/36) vs 20,5% (8/39), urmat de *Streptococcus pneumoniae* – 11,1% (4/36) vs 2,6% (1/39) și *Streptococcus pyogenes* – 8,3% (3/36) vs 15,4% (6/39), respectiv ($p > 0,05$).

Tabelul 1. Caracteristica pacienților la început de tratament

Caracteristici	Pacienții tratați cu dexametazon (n=36)	Pacienții tratați fără dexametazon (n=39)	p
Vârsta medie, ani (M±SD)	56,2±15,8	54,4±19,7	>0,05
Bărbați	24 (66,7%)	26 (72,2%)	>0,05
Etilism	6 (16,7%)	6 (15,4%)	>0,05
BPCO	6 (16,7%)	4 (10,3%)	>0,05
Ciroză hepatică	3 (8,3%)	2 (5,1%)	>0,05
Insuficiență cardiacă congestivă	17 (47,2%)	16 (41,0%)	>0,05
Insuficiență renală cronică	2 (5,6%)	6 (15,4%)	>0,05
Febră, °C (M±SD)	37,8±0,87	37,8±0,98	>0,05
Conștiință alterată	5 (13,9%)	7 (17,9%)	>0,05
Tahipnee > 30 pe minut	10 (27,8%)	4 (10,3%)	>0,05
Tahicardie > 100 pe minut	23 (63,9%)	14 (35,9%)	<0,05
TA sistolică < 90 mmHg	7 (19,4%)	7 (17,9%)	>0,05
Extinderea multilobară/ bilaterală a infiltratului	11 (30,6%)	13 (33,3%)	>0,05
Epanșament pleural	5 (13,9%)	14 (35,9%)	<0,05
Leucocite, x 10 ⁹ /l	10,8±6,7	9,5±4,3	>0,05
VSH, mm/oră	31,7±18,2	38,3±21,4	>0,05
Ureea > 11 mmol/l	11 (30,6%)	10 (25,6%)	>0,05
Na < 130 mmol/l	3 (8,3%)	3 (7,7%)	>0,05
Ht < 30%	2 (5,6%)	5 (12,8%)	>0,05
PaO ₂ < 60 mmHg	11 (30,6%)	7 (17,9%)	>0,05
pH < 7,35	4 (11,1%)	2 (5,1%)	>0,05

Referindu-ne la tratamentul antibacterian inițial, remarcăm că în ambele loturi pe primul plan s-au plasat cefalosporine de generația III (ceftazidim, cefoperazon/ sulbactam, ceftriaxon)– 33,3% (12/36) cazuri în lotul I versus 33,3% (13/39) cazuri în lotul II, urmate de combinarea între cefalosporine de generația III și ciprofloxacina – 25% (9/36) cazuri versus 30,8% (12/39) cazuri, fluorochinolone respiratorii – 19,4% (7/36) cazuri versus 25,6% (10/39) cazuri, combinarea între cefalosporine de generația III și metronidazol – 11,1% (4/36) versus 2,6% (1/39), combinarea între moxifloxacina și imipenem – 5,6% (2/36) versus 2,6% (1/39), ciprofloxacina – 2,8% (1/36) versus 5,1% (2/39), $p > 0,05$, și un pacient din lotul I, suspectat de pneumonie stafilococică, a primit tratament cu vancomicina.

Conform analizei univariate, supraviețuirea nu s-a deosebit statistic semnificativ între loturile comparate: 72,2% (26/36) în lotul pacienților ce au primit dexametazon versus de 82,1% (32/39) în lotul pacienților ce nu au primit dexametazon ($p = 0,310$). Aplicând modelul de regresie Cox (figura 1), am observat că tratamentul adițional cu dexametazon nu a fost asociat cu o supraviețuire mai bună a pacienților cu pneumonie comunitară severă (Raportul riscurilor Hazard ratio, 1,00, intervalul de încredere 0,596-1,678 (95%), $p = 0,264$).

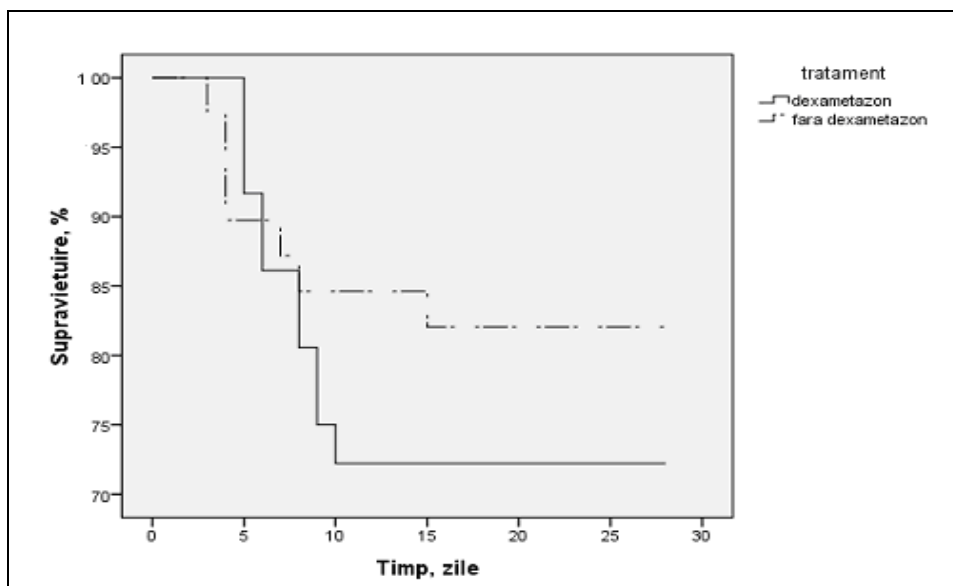


Figura 1. Curbele de supraviețuire a pacienților cu pneumonie comunitară severă (conform modelului de regresie Cox)

Discuții

Beneficiile administrării glucocorticosteroizilor în stările septică, inclusiv în cadrul pneumoniilor severe, au reprezentat subiectul discuțiilor continue din literatura de specialitate pe parcursul ultimelor decenii. Dovezi despre lipsa efectului de la administrarea prednizolonului, inclusiv în doze mari – 30 mg/kg și mai mult, au fost obținute în câteva studii randomizate, începând cu anul 1984. Renașterea interesului față de glucocorticosteroizi a apărut odată cu publicarea lucrărilor experimentale în care a fost demonstrată inhibiția secreției de citokine proinflamatorii, NO-sintetazei, moleculelor de adeziune, sprijinite de lucrările clinice în care s-a observat incidența crescută a insuficienței corticosuprenale - în 43% de pacienți cu pneumonii severe [7].

În anul 2002 au fost publicate rezultatele unui studiu multicentric din Franța, al cărui rezultate au demonstrat că administrarea hidrocortizonului 300 mg/zi a contribuit la reducerea semnificativă a letalității la pacienții cu șoc septic [13]. După aceasta a demarat o serie de studii care au inclus strict pacienți cu pneumonii comunitare, iar rezultatele acestor studii au fost contradictorii în ceea ce privește reducerea mortalității și duratei spitalizării. Majoritatea studiilor menționate care optează pentru administrarea glucocorticosteroizilor au inclus pacienții cu pneumonii atât de gravitate medie, cât și cele severe [7, 9, 10].

Dintre toate cercetările publicate până în prezent doar Confalonieri M. și colegii au studiat rolul glucocorticosteroizilor în pneumoniile comunitare severe [8]. În acest studiu dublu-orb randomizat placebo controlat 23 pacienți din 46 au primit hidrocortizon 200 mg intravenos în bolus, urmat de perfuzie intravenoasă a 10 mg pe oră timp de 7 zile. Autorii au demonstrat reducere semnificativă a mortalității în lotul tratat cu hidrocortizon (0 versus 30%, $p=0,009$), o modulare mai bună a răspunsului inflamator sistemic prin micșorarea semnificativă a proteinei C reactive, rezoluție mai rapidă a pneumoniei, creștere a PaO_2 și reducerea duratei spitalizării.

În studiul nostru am considerat oportună cercetarea efectului terapiei adiționale cu dexametazon asupra supraviețuirii pacienților cu pneumonie comunitară severă. Rezultatele obținute după analiza univariată și modelul regresiei Cox ne-au demonstrat clar că dexametazonul în doză de 8 mg nu a contribuit la o supraviețuire mai bună a pacienților. Explicațiile posibile ale deosebirii de rezultatele lui Confalonieri M. și colegii, găsim în design-ul diferit al studiilor – studiul nostru nu a fost randomizat, dublu-orb. În al doilea rând, deși loturile comparate din cercetarea noastră nu s-au deosebit statistic după severitatea pneumoniei, clasele PORT IV și V fiind atestate cu aceeași frecvență în ambele loturi, totuși s-a observat o tendință

spre o evoluție mai severă în lotul tratat cu dexametazon. Astfel, insuficiența respiratorie acută cu frecvența respirațiilor mai mare de 30 pe minut a fost semnalată în 27,8% cazuri în lotul tratat cu dexametazon versus 10,3% în lotul ce nu a primit dexametazon ($p>0,05$). În același context am constatat o pondere nesemnificativ mai mare a pacienților cu valorile PaO₂ sub 60 mmHg în lotul tratat cu dexametazon – 30,6% versus 17,9% ($p>0,05$).

În susținerea rezultatelor noastre vine studiul de Meijvis S. și colegii, în care, deși a fost demonstrată o reducere semnificativă a duratei spitalizării și a timpului de stabilizare clinică, nu au existat diferențe statistic veridice în ceea ce privește supraviețuirea pacienților [9]. Aceeași concluzie rezultă și din studiul randomizat condus de Snijders D. și colegii, în care s-a administrat prednizolon 40 mg pe zi timp de 7 zile versus placebo, concomitent cu tratamentul antibacterian. Însă, comparativ cu cercetarea noastră, doar 43,7% din pacienți au avut pneumonii severe [10].

Evident că studiul nostru are anumite limitări. În primul rând, nu este unul randomizat dublu-orb placebo controlat. În al doilea rând, loturile de comparație, deși sunt acceptabile numeric pentru analiza statistică, sunt relativ mici pentru un studiu retrospectiv. Astfel că rezultatele negative obținute nu pot fi luate drept conduita de suspendare a terapiei cu dexametazon în pneumoniile comunitare severe, fiind necesară continuarea cercetărilor în această direcție.

Concluzii

În studiul nostru aplicarea tratamentului adițional cu dexametazon nu a contribuit la o supraviețuire mai bună a pacienților cu pneumonie comunitară severă.

Bibliografie

1. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010. doi: 10.1136/thx.2009.129502
2. Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova”, anii 1999-2010.
3. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28:108-121.
4. Balica I. Pneumoniile comunitare severe – septicemie pulmonară acută. *Curierul Medical* 2006, vol. 1, nr. 289, p. 23-27.
5. Sibila O., Agusti C., Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 259-264.
6. Salluh J., Bozza F., Soares M., et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008; 134: 947-954.
7. Mikami K., Suzuki M., Kitagawa H., et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung* 2007; 185: 249-255.
8. Confalonieri M., Urbino R., Poteno A., et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242-248.
9. Meijvis S., Hardeman H., Remelts H., et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2011; 377: 2023-2030.
10. Snijders D., Daniels J., de Graaf C., et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181 (9): 975-982.
11. Protocol clinic național „Pneumonia comunitară la adult”, Chișinău, 2008, 44 p.
12. Fine M. J., Stone R. A., Singer D. E., et al. Processes and outcomes of care of patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 970-980.
13. Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871.