

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИФРАНА ОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Т.В.КИРЕЕВА, к.м.н.; Л.И.КОНОПКИНА, к.м.н.; Е.К.САУСЬ
/Днепропетровская государственная медицинская академия/



Обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического бронхита (ХБ) часто встречаются в практике врача. И всегда актуальным является вопрос о необходимости назначения антибактериальных препаратов. Треть четвертям пациентов, обращающихся с признаками обострения заболевания нижних дыхательных путей, врач назначает антибиотики, хотя лишь в немногих случаях удается выделить возбудителя, а антибиотики либо вообще не оказывают действия, либо мало влияют на естественный ход заболевания [2, 3].

О рациональном назначении антибактериальных препаратов при внегоспитальных пневмониях идет речь в приказе МЗ Украины от 28.10.2003 г. № 499. Сложнее решить вопрос о необходимости антибактериальной терапии у больных с инфекционным поражением бронхиального дерева. Целесообразно ли применение антибиотиков при остром бронхите, обострении хронического неструктурного бронхита (ХНБ) и ХОЗЛ? На этот счет нет официальных рекомендаций, поэтому показания для назначения антибиотиков и их выбор не всегда оказываются достаточно обоснованными.

Бактериальная инфекция играет ведущую роль при заболеваниях дыхательных путей. Бактерии выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОЗЛ. Наибольшее значение имеют нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*. В последнее десятилетие было показано, что относительно высокий удельный вес среди

патогенов, вызывающих поражение бронхов, имеет микроорганизм, близкий к *H.influenza*, — *Haemophilus parainfluenzae*. Им обусловлено до 30 % случаев тяжелых обострений ХБ [8]. Значение другого, не менее актуального возбудителя, *Moraxella catarrhalis* установлено относительно недавно. Анализ литературных данных показал, что у 54,6 % больных с инфекцией, вызванной *M. catarrhalis*, был установлен диагноз ХОЗЛ [8]. Особого внимания заслуживают грамотрицательные микроорганизмы, главным образом *Pseudomonas aeruginosa*. Возбудители чаще выявляются на поздних стадиях заболевания. «Атипичные» микроорганизмы также играют роль в патологии дыхательных путей, хотя, по-видимому, их значение невелико. В одном из исследований четырехкратное увеличение титра антител к *Mycoplasma pneumoniae* у больных с обострением ХОЗЛ определялось в 6–8,7 % случаев [5, 9]. *Chlamydia (прежнее название Chlamydia) pneumoniae* играет несколько большую роль в развитии обострения ХОЗЛ. Признаки активной инфекции отмечаются у 7 % больных [11]. Вирусная инфекция может быть причиной до 30 % обострений ХБ и ХОЗЛ и практически всегда — развития острых респираторных заболеваний, причем наибольшее значение имеют вирусы гриппа А и В, а также риновирусы [7, 10].

Исходя из общих принципов антибактериальной терапии, при выборе антибиотика для лечения больных с обострениями ХБ и ХОЗЛ учитывают следующие факторы:

▶ клиническую ситуацию;

- ▶ активність препарату проти основних (наиболее вероятных в данной ситуации) возбудителей инфекционного обострения заболевания;
- ▶ вероятность антибиотикорезистентности в данной ситуации;
- ▶ фармакокинетику препарата (проникновение в мокроту и бронхиальный секрет, время полувыведения и т.д.);
- ▶ отсутствие взаимодействия с другими медикаментами;
- ▶ оптимальный режим дозирования;
- ▶ минимальные побочные эффекты;
- ▶ стоимостные показатели.

Несмотря на теоретическую эффективность такого подхода, на практике выбор антибиотика связан со значительными трудностями, поскольку все перечисленные факторы весьма лабильны. Немаловажное значение имеет комплаентность пациентов, ведь успех лечения напрямую зависит от правильности выполнения назначений. Учитывая, что в обострении хронических заболеваний дыхательных путей может быть актуальна и грамположительная, и грамотрицательная флора, необходим антибактериальный препарат, обладающий активностью в отношении широкого спектра возбудителей.

Этим требованиям отвечает препарат **Цифран OD**, активный против грампозитивных и грамотрицательных патогенов, включая штаммы, резистентные к пенициллинам, цефалоспорином и/или аминогликозидам. Среди аэробных грамотрицательных бактерий он проявляет активность к *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Vibrio spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Campylobacter spp.*, *P.cepacia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *H.ducreyi*, *Acinetobacter spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Pasteurella multocida*, *Helicobacter pylori*. Среди аэробных грампозитивных бактерий — активен по отношению к стафилококкам, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу, и штаммы, резистентные к метициллину; стрептококкам, в том числе *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*

Цифран OD представляет собой таблетку, покрытую двумя оболочками — быстрорастворимой и медленно высвобождающейся матрикса с действующим веществом.

Этими свойствами препарата обусловлены его фармакодинамика и фармакокинетика. Таблетки Цифран OD обеспечивают длительное равномерное высвобождение ципрофлоксацина, при этом препарат принимается только один раз в день. Одна доза Цифрана OD 500 мг и Цифрана OD 1000 мг способна поддерживать необходимую концентрацию ципрофлоксацина, которая достигается двукратным применением обычного ципрофлоксацина 250 мг или 500 мг соответственно. После

Симптом	Количество больных	Частота встречаемости, %
Усиление кашля	38	100
Увеличение количества отделяемой мокроты	36	95
Изменение характера мокроты (усиление гнойных выделений)	32	84
Усиление одышки	17	45
Усиление клинических признаков бронхиальной обструкции	26	68
Декомпенсация сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)	14	37
Лихорадка (до 38 °С)	31	82

приема внутрь ципрофлоксацин быстро абсорбируется из пищевого канала. Таблетки Цифран OD 500 мг и Цифран OD 1000 мг продемонстрировали сравнимые показатели скорости и продолжительности абсорбции в сравнении с немедленной абсорбцией таблеток ципрофлоксацина 250 мг и 500 мг при одинаковых условиях исследования. После введения единичной дозы пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 6 ч и составляют для Цифрана OD 500 мг — $1,26 \pm 0,41$ мкг/мл, для Цифрана OD 1000 мг — $2,42 \pm 0,65$ мкг/мл. Значения AUC_{0-t} — соответственно $8,37 \pm 2,07$ и $8,97 \pm 4,56$ мг/л в час. Связывание Цифрана OD с белками плазмы крови — от 20 до 40 %. Ципрофлоксацин хорошо проникает в ткани и жидкие среды организма: легкие, кожу, жировую ткань, мышцы, хрящевую и костную ткань, предстательную железу. В активной форме ципрофлоксацин выявляют в слюне, секрете слизистой оболочки носа и бронхов, сперме, лимфе, перитонеальной жидкости и секрете предстательной железы. Ципрофлоксацин частично метаболизируется в печени. Около 50 % от принятой внутрь дозы экскретируется с мочой в неизменном виде, 15 % — в виде активного метаболита оксоципрофлоксацина, а оставшаяся часть поступает в энтерогепатическую циркуляцию. Время полувыведения Цифрана OD составляет 11–13,5 ч.

С учетом спектра действия, возможности перорального применения и однократности приема, малотоксичности, фармакодинамики, фармакокинетики и стоимости Цифрана OD нами проведено исследование его эффективности (1000 мг 1 раз в сутки и 500 мг 1 раз в сутки) при лечении инфекционно обусловленных обострений ХБ и ХОЗЛ. Исследование проводилось на базе поликлинического отделения 6-й городской клинической больницы г. Днепропетровска.

Материалы и методы

В исследование были включены 38 амбулаторных пациентов с ХНБ и ХОЗЛ в стадии обострения. Параметры, характеризующие группу исследования, представлены в таблице 1.

Табл. 1

Параметры, характеризующие группу исследования

Показатель	Абс. число	%
<i>Всего пациентов, из них:</i>	38	100
<i>мужчин</i>	21	55,3
<i>женщин</i>	18	44,7
<i>Возраст</i>	56 ± 7,4 года	
<i>Масса тела:</i>		
<i>мужчины</i>	78 ± 4,8 кг	
<i>женщины</i>	69 ± 3,5 кг	
<i>Курение:</i>		
<i>никогда не курил</i>	2	5,2
<i>ранее курил, бросил</i>	11	28,9
<i>курит</i>	25	65,8
<i>ХНБ</i>	31	81,6
<i>ХОЗЛ</i>	7	18,4
<i>Дозировка Цифрана OD:</i>		
<i>1000 мг 1 раз в день</i>	35	92,1
<i>500 мг 1 раз в день</i>	3	7,9
<i>Длительность терапии:</i>		
<i>5 дней</i>	23	60,5
<i>10 дней</i>	15	39,5
<i>Сопутствующая патология:</i>		
<i>сахарный диабет</i>	5	13,2
<i>язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки</i>	3	7,9
<i>ишемическая болезнь сердца</i>	11	28,9
<i>гипертоническая болезнь</i>	4	10,5
<i>хронический холецистит</i>	9	23,7

Табл.2
Оценка клинической симптоматики

Критерии включения в исследование:

- ▶ установленный диагноз: ХНБ — стадия обострения или ХОЗЛ — 2–3-я стадии, обострение;
- ▶ инфекционная природа обострения;
- ▶ рентгенологически подтвержденное отсутствие пневмонии.

Методы исследования:

- ▶ клиническое исследование больного;
- ▶ исследование проходимости бронхов (по данным ОФВ₁);
- ▶ рентгенологическое исследование грудной клетки для исключения пневмонии;
- ▶ цитологическое исследование мокроты (подсчет количества нейтрофилов, эпителиальных клеток, макрофагов);
- ▶ окраска мокроты по Граму;
- ▶ лабораторные исследования (лейкоцитарная формула, СОЭ);
- ▶ бактериологическое исследование мокроты.

Указанные методы позволили, с одной стороны, исключить синдромно-сходные заболевания (пневмония, опухоли и др.), с другой — определить тяжесть и тип обострения заболевания. В таблице 2 представлены основные симптомы, наблюдавшиеся у пациентов группы исследования. Эти признаки проявлялись изолированно или в сочетании друг с другом, имели различную степень выраженности, что характеризовало тяжесть обострения и позволило ориентировочно предположить этиологический спектр возбудителей. Более одного симптома имели все пациенты, у 12 пациентов присутствовали все 7 симптомов. При определении типа обострения использовались стандартные критерии [2, 3]. Первый тип

обострения отмечен у 19 (50 %) пациентов, второй — у 16 (42 %), третий — у 3 (8 %). Больным назначали Цифран OD по 1000 мг 1 раз в день, при третьем типе обострения — Цифран OD по 500 мг 1 раз в сутки. Кроме Цифрана OD все пациенты принимали муколитические препараты (амброксол, лазолван), при наличии бронхиальной обструкции — ингаляционные бронхолитические препараты согласно стандартам. Оценку клинического состояния больных и их физический статус исследовали до начала лечения, на 3–5-й и на 10–12-й день лечения. По протоколу исследование закончили 38 (100 %) больных. Вследствие применения Цифрана OD у больных к 3-му дню отмечалось снижение температуры, уменьшение кашля и выделения мокроты. У большинства пациентов к 10-му дню был достигнут положительный клинический эффект. Следует отметить, что клиническая эффективность Цифрана OD практически была одинаковой у всех 38 больных. Нежелательные явления при применении Цифрана OD отмечались у 3 (7,9 %) пациентов в виде метеоризма, расстройства стула, боли в правом подреберье, “ощущения горечи” во рту. В настоящем исследовании, проведенном на ограниченном контингенте больных с ХНБ и ХОЗЛ, подтверждена высокая эффективность Цифрана OD. Отмечена клиническая безопасность препарата, его хорошая переносимость, удобство приема, сочетаемость с другими препаратами.

Литература

- [1] Allegra L., Grass C., Grossi E. Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica// Ital. J. Chest. Dis. – 1991. – V. 45. – P. 138–148.
- [2] Anthonisen N.R., Wright E.C., Hodgkin J.E. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease// Am. Rev. Respir. Dis. – 1986. – V. 133. – P. 14–20.
- [3] Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C.P. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease// Ann. Intern. Med. – 1987. – V. 106. – P. 196–204.
- [4] Bruce M.C., Poncz L. Biochemical and pathological evidence for proteolytic destruction of lung connective tissue in cystic fibrosis// Am. Rev. Respir. Dis. – 1985. – V. 132. – P. 529–535.
- [5] Carilli A.D., Gold R.S., Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis// N. Engl. J. Med. – 1964. – V. 270. – P. 123–127.
- [6] DeAbate C.A., Henry D., Bensch G. Sparfloxacin vs ofloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized, comparative study// Chest. – 1998. – V. 114. – P. 120–130.
- [7] Goh S.K., Johan A., Cheong T.H. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis// Ann. Acad. Med. Singapore. – 1999. – V. 28. – P. 476–480.
- [8] Hager H., Vergnese A., Alvares S. Branchiamella catarrhalis respiratory infections// Rev. Infect. Dis. – 1987. – V. 9. – P. 1140–1149.
- [9] Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V. 160. – P. 349–353.
- [10] Seemungal T., Donaldson G.C., Breuer J. Rhinoviruses are associated with exacerbations of COPD// Eur. Respir. J. – 1998. – V. 12 (28). – P. 298.
- [11] Von Hertzen L., Isoaho R., Leinonen M. Chlamydia pneumoniae antibodies in chronic obstructive pulmonary disease// Int. J. Epidemiol. – 1996. – V. 25 (3). – P. 658–664.