

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 (найбільш ймовірних в даній ситуації) возбудителів інфекційного обострення захворювання;
- ▶ ймовірність антибіотикорезистентності в даній ситуації;
- ▶ фармакокінетику препарату (проникнення в мокроту і бронхіальний секрет, час виведення і т.д.);
- ▶ відсутність взаємодії з іншими препаратами;
- ▶ оптимальний режим дозування;
- ▶ мінімальні побічні ефекти;
- ▶ вартісні показники.

Незважаючи на теоретичну ефективність такого підходу, на практиці вибір антибіотика пов'язаний з значними труднощами, оскільки всі перераховані фактори дуже лабільні. Немаловажне значення має комплаєнтність пацієнтів, адже успіх лікування безпосередньо залежить від правильності виконання призначень. Ураховуючи, що в обостренні хронічних захворювань дихальних шляхів може бути актуальною і грамнегативна, і грампозитивна флора, необхідний антибактеріальний препарат, який має активність в широкому спектрі возбудителів.

Цим вимогам відповідає препарат **Цифран OD**, активний проти грампозитивних і грамнегативних патогенів, включаючи штамки, резистентні до пеніциліну, цефалоспорином і/або аміноглікозидів. Серед аеробних грамнегативних бактерій він проявляє активність до *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*. Серед аеробних грампозитивних бактерій — активний по відношенню до стафілококкам, включаючи штамки, що продуцують пеніциліназу, і штамки, резистентні до метициліну; стрептококкам, в тому числі *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*

Цифран OD представляє собою таблетку, покриту двома оболочками — швидко- і повільно-растворимими. Таблетка містить 35 % швидкодіючого компонента і 65 % повільно вивільнюваного матрикса з діючою речовиною.

Цими властивостями препарату обумовлені його фармакокінетика і фармакокінетика. Таблетки Цифран OD забезпечують тривале рівномірне вивільнення ципрофлоксацина, при цьому препарат приймається тільки один раз на день. Одна доза Цифрану OD 500 мг і Цифрану OD 1000 мг здатна підтримувати необхідну концентрацію ципрофлоксацина, яка досягається вдвоє частіше застосуванням звичайного ципрофлоксацина 250 мг або 500 мг відповідно. Після

Симптом	Кількість хворих	Частота зустрічальності, %
Усилення кашлю	38	100
Збільшення кількості відокремлюваної мокроты	36	95
Зміна характеру мокроты (усилення гнійних виділень)	32	84
Усилення одышки	17	45
Усилення клінічних ознак бронхіальної обструкції	26	68
Декомпенсація супутньої патології (серцева недостаточність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і др.)	14	37
Лихорадка (до 38 °С)	31	82

прийому всередину ципрофлоксацин швидко абсорбується з шлунково-кишкового тракту. Таблетки Цифран OD 500 мг і Цифран OD 1000 мг продемонстрували порівняльні показники швидкості і тривалості абсорбції в порівнянні з негайною абсорбцією таблеток ципрофлоксацина 250 мг і 500 мг при однакових умовах дослідження. Після введення однієї дози пікові концентрації в плазмі досягаються впродовж 6 ч і становлять для Цифрану OD 500 мг — $1,26 \pm 0,41$ мкг/мл, для Цифрану OD 1000 мг — $2,42 \pm 0,65$ мкг/мл. Значення AUC_{0-t} — відповідно $8,37 \pm 2,07$ і $8,97 \pm 4,56$ мг/л в час. Зв'язування Цифрану OD з білками плазми крові — від 20 до 40 %. Ципрофлоксацин добре проникає в тканини і рідини організму: легкі, шкіру, жирову тканину, м'язи, хрящову і кісткову тканину, передстатеву залозу. В активній формі ципрофлоксацин виявляється в слюні, секреті слизової оболонки носа і бронхів, спермі, лімфі, перитонеальній рідині і секреті передстатеву залози. Ципрофлоксацин частково метаболізується в печінці. Окремі 50 % від прийнятої дози екскретується з сечею в незмінній формі, 15 % — в активній метаболіт оксоципрофлоксацина, а решта частини потрапляє в ентерогепатичну циркуляцію. Час виведення Цифрану OD становить 11–13,5 ч.

З урахуванням спектра дії, можливості перорального застосування і одноразовості прийому, незначущості фармакокінетики, фармакокінетики і вартості Цифрану OD нами проведено дослідження його ефективності (1000 мг 1 раз на день і 500 мг 1 раз на день) при лікуванні інфекційно обумовлених обострень ХБ і ХОЗЛ. Дослідження проводилося в поліклінічному відділенні 6-ї міської клінічної лікарні м. Дніпропетровська.

Матеріали і методи

В дослідження були включені 38 амбулаторних пацієнтів з ХНБ і ХОЗЛ в стадії обострення. Параметри, що характеризують групу дослідження, представлені в таблиці 1.

Табл. 1

Параметри, що характеризують групу дослідження

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.