

ЗАСТОСУВАННЯ СТУПІНЧАСТОЇ ТЕРАПІЇ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ В ЛІКУВАННІ ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, ЩО ВИНИКЛА У ХВОРИХ З ІНФАРКТМ МІОКАРДА, ЯКІ ПЕРЕБУВАЛИ У ВІДДІЛЕННІ РЕАНІМАЦІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

**О.Я. Дзюблик¹, О.О. Мухін¹, К.М. Амосова², М.О. Москвичьов³, Р.Є. Сухін¹,
Н.В. Мельниченко⁴, А.В. Саблін⁴, Я.Ю. Мачерет³**

¹Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

²Національний медичний університет, Київ

³Головний військовий клінічний госпіталь, Київ

⁴Центральна міська клінічна лікарня, Київ

Резюме. Результати проведених досліджень свідчать, що застосування ступінчастої терапії ципрофлоксацином (внутрішньовенне введення в дозі 400 мг 2 рази на добу протягом перших 3 днів, потім перорально по 500 мг 2 рази на добу) при лікуванні госпітальної пневмонії, що виникла у хворих на інфаркт міокарда, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, є високоефективним. Відзначено, що у 100% випадків досягнуто позитивних результатів (покращення).

Ключові слова: госпітальна пневмонія, антибактеріальна терапія, ципрофлоксацин, інфаркт міокарда.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ
ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ В ЛЕЧЕНИИ
ГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВОЗНИКШЕЙ У
БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА,
НАХОДИВШИХСЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Е.Н. Амосова, Н.А.
Москвичев, Р.Е. Сухин, Н.В. Мельниченко, А.В.
Саблин, Я.Ю. Мачерет**

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение ступенчатой терапии ципрофлоксацином (400 мг 2 раза в сутки внутривенно в первые 3 дня, затем перорально 500 мг 2 раза в сутки) госпитальной пневмонии, развившейся у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу инфаркта миокарда, является высокоэффективным. Отмечено, что в 100% случаев достигнуты позитивные результаты (улучшение).

Ключевые слова: госпитальная пневмония, антибактериальная терапия, ципрофлоксацин, инфаркт миокарда.

**EFFICACY OF SEQUENTIAL THERAPY WITH
CIPROFLOXACIN IN PATIENTS WITH NOSOCOMIAL
PNEUMONIA, ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT
DUE TO MYOCARDIAL INFARCTION**

**O.Ya. Dzyublik, O.O. Mukhin, K.M. Amosova, M.O.
Moskvichev, R.E. Sukhin, A.V. Sablin, N.V.
Melnichenko, Ya.Yu. Macheret**

Summary. The results of the study indicated, that sequential regimen of antibacterial therapy with ciprofloxacin (400 mg intravenously twice a day during 3 days, and than 500 mg twice a day per os) was effective in patients with AMI, who developed nosocomial pneumonia after admitting in coronary care unit. As reported, 100% patients revealed clinical improvement.

Key words: nosocomial pneumonia, antibacterial therapy, ciprofloxacin, myocardial infarction.

Адреса для листування:

Дзюблик Олександр Ярославович
03680, Київ, вул. Миколи Амосова, 10
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Госпітальна (нозокоміальна, внутрішньолікарняна) пневмонія (ГП) — інфекційне ураження легень, що виникає і розвивається під час перебування хворого в стаціонарі з приводу іншого захворювання через 48 год і більше після госпіталізації за умови виключення інфекційних захворювань із ураженням легень, які могли пе-

ребувати в інкубаційному періоді на момент госпіталізації [1, 2].

Актуальність проблеми ГП пов'язана з тим, що вона є одною з найбільш поширених нозокоміальних інфекцій та займає перше місце серед причин смерті від цих захворювань. Рівень летальності серед хворих на ГП досягає 70%, але безпосередньою причиною летального наслідку пневмонія стає ли-

ше приблизно в 30% випадків. ГП залишається другою за частотою госпітальною інфекцією, яку виявляють в 5–10 випадках на 1000 госпіталізованих хворих. Найбільш часто ГП реєструють серед пацієнтів, що, за тяжкістю стану обумовленого основним захворюванням, знаходяться у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) — у 60–75% випадків [3–6].

Своєчасна діагностика ГП ускладнена рядом факторів, в числі яких є тяжкість стану хворого, що утруднює проведення діагностичних заходів, необхідність виключення неінфекційних уражень легень — тромбозу та емболії легеневої артерії, гострого респіраторного дистрес-синдрому, ателектазу легень, алергічних (в тому числі медикаментозних) уражень легень, застійних явищ в малому колі кровообігу внаслідок серцевої недостатності. Дуже складною проблемою є діагностика ГП у хворих з інфарктом міокарда (ІМ), оскільки типові клінічні ознаки цього стану подібні до ГП. Головними факторами, що спричиняють найбільші діагностичні труднощі, є наявність у значної кількості хворих з ІМ проявів резорбційно-некротичного синдрому та гострої лівошлуночкової недостатності, яка, за даними Т. Killip та J. Kimball [7], виникає у 50–70% хворих і призводить до летального наслідку в 30–100% випадків. Резорбційно-некротичний синдром проявляється підвищенням температури тіла, нейтрофілієм лейкоцитозом (до $15 \times 10^9/\text{л}$) з 2–4-ї до 7-ї доби від початку захворювання, збільшенням ШОЕ з 2–4-ї доби, яке зникає на 3–4-му тиж від моменту розвитку ІМ. Протягом місяця зберігаються підвищеними рівні гострофазових показників запалення — СРБ, α_2 - та γ -глобулінів [8]. Не менш співставними є симптоми, що супроводжують гостру лівошлуночкову недостатність, — задишка, кашель, вологі хрипи у легенях. Все це підтверджує діагностичну значущість та необхідність своєчасного проведення рентгенологічного обстеження органів грудної клітки у хворих з ІМ з наявністю найменших проявів споріднених клінічних ознак із ГП [9].

Мікробний спектр збудників ГП різноманітний — грамнегативна і грампозитивна флора, а також анаероби. Причиною виникнення ранньої ГП (до 5 діб з моменту госпіталізації хворого) є така сама флора, як і при негоспітальній (позалікарняній) пневмонії — *S. pneumoniae* (5–20% випадків), джерелом якого можуть бути інші пацієнти (повітряно-крапельний шлях передачі інфекції) або сам пацієнт із джерелом інфекції у верхніх дихальних шляхах (аспіраційний шлях) та *H. influenzae* (5–15% випадків) у курців та хворих на хронічний бронхіт. Додатковим фактором що збільшує ризик інфікування є проведення інвазивних втручань (катетеризація центральних вен та ін.) [6]. Основними збудниками пізньої (після 5 діб) ГП у 20–60% з усіх випадків є грамнегативні (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae*)

та в 20–40% — грампозитивний (*S. aureus*) мікроорганізми [1–3, 5, 6].

Для лікування хворих на ГП рекомендують призначати фторхінолони II покоління, які мають високу активність у відношенні типових збудників захворювання [10–13]. Перевагою ципрофлоксацину є його найбільш висока активність серед фторхінолонів у відношенні до *P. aeruginosa* [13, 14]. Важливою особливістю цього антибіотика є наявність як парентеральних, так і пероральних форм препарату, що дає можливість застосовувати ступінчасту схему лікування [14]. Основною перевагою ступінчастої терапії є скорочення тривалості парентерального введення антибактеріального препарату, що призводить до значного зменшення вартості лікування, скороченню термінів перебування хворого в стаціонарі при збереженні високої ефективності лікування [15, 16]. Термін переведення хворого на пероральний прийом антибіотика визначають за такими основними клінічними критеріями:

- температура тіла менше 38 °C протягом 24–48 год;
- тенденція до нормалізації клінічного аналізу крові;
- покращання/стабілізація клінічної картини захворювання;
- можливість прийому їжі та рідини;
- відсутність порушень всмоктування у травному тракті;
- низька ймовірність взаємодії ліків.

Мета роботи — вивчити ефективність і безпеку ступінчастої терапії ципрофлоксацином в лікуванні ГП, що виникла у хворих з ІМ, які перебували у ВРІТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включили 15 хворих віком від 50 до 85 років (у середньому $69,1 \pm 13,4$ року) з ІМ. Усі хворі перебували на лікуванні у ВРІТ міського кардіологічного центру Центральної міської клінічної лікарні м. Києва. У 12 (80,0%) хворих діагностовано ІМ із зубцем Q (трансмуральний або великовогнищевий ІМ) та у 3 (20,0%) — ІМ без зубця Q (дрібновогнищевий ІМ). В 80,0% випадків перебіг ІМ ускладнився розвитком гострої лівошлуночкової недостатності 2–4 класу за класифікацією Killip-Kimball [7]. У цих хворих під час ехокардіографічного дослідження на першу (другу) добу, виявили систолічну дисфункцію лівого шлуночка: фракція викиду (за методом L. Teicholz) в середньому дорівнювала $42,3 \pm 14,4\%$ (17–66%), кінцево-діастолічний об'єм — $165,7 \pm 50,0$ мл, передньозадній розмір порожнини лівого передсердя — $3,9 \pm 0,8$ см (2,7–6,0 см).

В усіх хворих на 3-тю–8-му добу (в середньому на $3,3 \pm 0,4$ доби) перебування у ВРІТ на фоні стабільного загального стану за даними рентгенологічного обстеження діагностували ГП: у 10 (66,7%) — правобічні нижньочасткові з незначним плевральним випотом (за даними УЗД плев-

ральної порожнини), у 5 (33,3%) хворих виявили мультилобарні однобічні інфільтративні зміни іншої локалізації). Гарячку спостерігали в 14 (93,3%) випадках, температура тіла була у межах 37–38 °С, тільки у 1 хворого відмічали стійке зниження температури тіла до 35,4°С. В усіх хворих частота дихання була до 22 на 1 хв, вони скаржилися на задишку при незначному фізичному навантаженні, а також відзначали помірний кашель, у 14 (93,3%) — з виділенням слизового мокротиння у незначній кількості. У 1 хворого кашель був непродуктивний. У 11 (73,3%) хворих з ІМ із зубцем Q відзначали двобічні вологі хрипи та у 3 (20%) хворих з ІМ без зубця Q та відсутності значних застійних явищ — локальну крепітацію.

Загальний стан та клінічні ознаки ГП оцінювали до лікування антибіотиком, через 72 год, на 7-й, 10-й та 15-й день після його початку. Визначали температуру тіла, ступінь вираження задишки, оцінювали характер кашлю, мокротиння, дані аускультатії. На момент госпіталізації, до початку антибактеріальної терапії та на 3-й день її призначення (за наявності показань — і в більш пізні терміни) всім хворим виконували клінічні аналізи крові та сечі. До лікування антибіотиками та на 10–15-й день від його початку проводили біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубину, креатиніну, активність трансаміназ, вміст сечовини). Контрольне рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки) проводили після закінчення антибактеріальної терапії.

Для виявлення основних етіологічних збудників ГП до початку антибактеріальної терапії у пацієнтів досліджували мокротиння та кров (брали 2 зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 10 хв). Доцільність подальшого мікробіологічного дослідження мокротиння визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин у полі зору ($\times 100$). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили за допомогою кількісного методу за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л.Г. Селіної (1980) шляхом посіву на відповідні щільні живильні середовища. Результати дослідження мокротиння вважали діагностично значущими у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10^6 КУО/мл [3].

Усім хворим призначали традиційну терапію ІМ, яка включала антикоагулянти (гепарин або еноксапарин), антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота), інгібітори АПФ (каптоприл або еналаприл), нітрати (ізокорбід динітрат), блокатори β -адренорецепторів (метопролол або атенолол), діуретики (фуросемід) [8].

До отримання результатів бактеріологічного дослідження усім хворим на ГП емпірично призначали антибактеріальну терапію — внутрішньовенне введення ципрофлоксацину (Ципрофлоксацин, «ЮРІЯ-ФАРМ», Україна) по 400 мг 2 рази

на добу протягом 3 днів з подальшим переходом до перорального прийому ципрофлоксацину (Ципринол, «КРКА», Словенія) по 500 мг 2 рази на добу. Тривалість антибактеріальної терапії складала $7,9 \pm 0,8$ дня.

Клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом показників клініко-рентгенологічного дослідження. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращання) вираженість симптомів та рентгенологічні ознаки захворювання після завершення дослідження. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення побічних явищ та змінами показників лабораторних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мікробіологічне дослідження мокротиння провели 14 (93,3%) хворим. Виділили 19 штамів мікроорганізмів: *S. aureus* (у 4 хворих), *S. saprophyticus* (у 3), *S. agalacticae* (у 2), *S. pneumoniae* (у 2), *E. coli* (у 1), *K. pneumoniae* (у 1), *K. oxytoca* (у 2), *A. lwoffii* (у 2), *P. aeruginosa* (в 1 хворого), *H. influenzae* (в 1). Асоціацію збудників виявлено у 6 хворих: *E. coli* та *S. aureus* (у 1), *S. aureus* та *A. lwoffii* (у 1), *S. saprophyticus* та *A. lwoffii* (у 1), *S. pneumoniae* та *S. aureus* (у 1), *S. saprophyticus* та *S. agalacticae* (у 1), *S. saprophyticus* та *H. influenzae* (у 1). Виділені мікроорганізми були чутливими до ципрофлоксацину. При мікробіологічному дослідженні крові збудників не виділили.

Динаміка основних клінічних ознак усіх 15 хворих наведена в таблиці. Слід відзначити, що через 3 дні після початку лікування в усіх пацієнтів нормалізувалась температура тіла, зменшилась кількість хворих із задишкою та кашлем. Цю позитивну динаміку відзначено і протягом подальшого спостереження. У 1 хворого, який мав рецидивуючий ІМ, на 15-й день від початку лікування ці симптоми зберігались (їх вираженість була значно меншою), що було зумовлено тяжкістю перебігу основного захворювання (наявністю лівошлуночкової недостатності).

За даними аналізу результатів лабораторних досліджень крові на момент госпіталізації та перед початком антибактеріальної терапії достовірних змін кількості лейкоцитів не виявлено — $(8,8 \pm 3,3) \times 10^9/\text{л}$ та $(9,4 \pm 3,0) \times 10^9/\text{л}$. На 3-й день антибактеріальної терапії в порівнянні з 1-м днем достовірно зменшилась кількість лейкоцитів — до $(6,7 \pm 2,4) \times 10^9/\text{л}$ та паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів — з $7,7 \pm 4,3\%$ до $3,8 \pm 2,9\%$.

За даними рентгенологічного дослідження на 9–11-й день терапії в усіх 15 хворих відзначено значне зменшення інфільтративних змін та вираженості застійних явищ у легенях.

Хворі добре переносили лікування антибіотиком. Рівні білірубину, креатиніну не підвищувалися, динаміка зміни рівня трансаміназ мала типовий для ІМ характер.

Аналіз динаміки клінічних та рентгенологічних даних свідчить, що застосування моноте-

Таблиця

Динаміка симптомів у хворих в процесі антибактеріальної терапії (n=15)

Симптом	До лікування	Дні від початку лікування			
		3-й	7-й	10-й	15-й
	Кількість пацієнтів				
Гарячка	7 (46,7%)	—	—	—	—
Задихка	15 (100%)	11 (73,3%)	6 (40,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Кашель	14 (93,3%)	9 (60,0%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)
Мокротиння	14 (93,3%)	9 (60,0%)	6 (40,0%)	3 (20,0%)	—
Вологі хрипи	11 (73,3%)	10 (86,7%)	6 (40,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Крепітація	3 (20,0%)	1 (6,7%)	—	—	—

рапії ципрофлоксацином при лікуванні ГП, що виникла у хворих з ІМ, які перебували у ВРІТ, є високоефективним: у 100% випадків досягнуто позитивних результатів (покращання).

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю.І. (1999) Сучасні підходи до лікування хворих на пневмонію. Укр. хіміотерапевт. журн., 1(1): 4–8.
2. Новиков Ю.К. (2000) Госпитальні пневмонії. Рус. мед. журн., 8(12): 501–505.
3. Перцева Т.О. (2002) Нозокоміальна пневмонія. Укр. пульмонолог. журн., 1(1): 4–8.
4. Schandorf W.A., Brown R.B., Sands M., Hosmer D. (1985) Infections in a coronary care unit. Am. J. Cardiol. Nov., 56(12): 757–759.
5. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. (1998) Nosocomial infections in coronary care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am. J. Cardiol., 82(6): 789–793.
6. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. (1999) Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit. Care Med., 27(5): 853–854.
7. Killip T., Kimbell J. (1967) Treatment of myocardial infarction in coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am. J. Cardiol., 20: 457–464.
8. Амосова Е.Н. (1998) Клиническая кардиология. Здоров'я, Киев, 238 с.
9. Wesolowski S. (1999) Ischemic heart disease hinders establishing diagnosis of usual interstitial pneumonia (UIP). ERS Annual Congress Abstracts.
10. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, 384 с.
11. Навашин С.В., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. (1998) Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Москва, 28 с.
12. Синопальников А.И. (1998) Антимикробная химиотерапия нозокомиальных пневмоний в ОИТ. <http://www.pharmacoepidemiology.ru/rus/confer/1998/sinopal.shtml>.
13. Чучалин А.Г., Новиков Ю.К., Авдеев С.Н., Белевский А.С. (1997) Эффективность ципрофлоксацина при лечении госпитальных инфекций нижних дыхательных путей. Антибиотики и химиотерапия, 6 <http://rmj.ru/kah/t3/n1-2/17.htm>.
14. Яковлев С.В. (2002) Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения инфекций в стационаре. Consilium-medicum, 1(4) http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/02_01/22.stml.
15. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. (1997) Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. Клин. фармакология и терапия, 6(4): 11–15.
16. Van den Brande P., Vondra V., Vogel F. et al. (1997) Sequential Therapy with Cefuroxim Followed by Cefuroxim Axetil in Community-Acquired Pneumonia. Chest, 112: 406–415.