

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕННЯХ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, В.Я. Клягін, Л.В. Чечель

*Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ*

**Резюме.** Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування ципрофлоксацину у формі таблеток (500 мг 2 рази на добу протягом 7–10 днів) дає змогу досягти високої ефективності лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень з інфекційним загостренням І типу (за N.R. Antonisen та співавторами).

**Ключові слова:** хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний обструктивний бронхіт, інфекційні загострення, антибактеріальна терапія, фторхінолони, ципрофлоксацин, Ципринол.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЯХ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин,  
В.Я. Клягин, Л.В. Чечель

**Резюме.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение ципрофлоксацина в форме таблеток (500 мг 2 раз в сутки на протяжении 7–10 дней) дает возможность достичь высокой эффективности лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких с инфекционным обострением I типа (по N.R. Antonisen и соавторами).

**Ключові слова:** хронические обструктивные заболевания легких, хронический обструктивный бронхит, инфекционные обострения, антибактериальная терапия, фторхинолоны, ципрофлоксацин, Ципринол.

## EFFICACY OF CIPROFLOXACIN IN THE TREATMENT OF ACUTE INFECTIOUS EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

O.Ya. Dzyublyk, O.O. Mukhin,  
V.Ya. Klyagin, L.V. Chechel

**Summary.** The results of conducted research testify to high efficacy of ciprofloxacin (500 mg twice a day, 7-10 days) in the treatment of acute infectious exacerbation I type (N.R. Antonisen et al.) of chronic obstructive pulmonary diseases.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary diseases, chronic obstructive bronchitis, acute infectious exacerbation, antibacterial therapy, fluoroquinolones, ciprofloxacin, Ciprinol.

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

## ВСТУП

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) залишаються однією з найбільш важливих та складних медико-соціальних проблем в усіх країнах світу. Це зумовлено, в першу чергу, значною їх поширеністю, досить високими показниками смертності та інвалідності, а також суттєвими економічними втратами, які несе суспільство [1]. Основною нозологією ХОЗЛ є хронічний обструктивний бронхіт, доля якого серед цих захворювань складає біля 85% [2].

В США на ХОЗЛ хворіють більше ніж 16 млн (4–6%) населення, щорічно біля 500 тис. таких пацієнтів госпіталізуються в стаціонар та 110 тис. — помирають. Витрати на лікування хворих на ХОЗЛ в США впродовж року складають біля 18 млрд доларів [3].

ХОЗЛ займають 4-е місце серед усіх причин смерті у віковій групі 45 років і більше та залишаються єдиною хворобою, смертність від якої продовжує збільшуватись. За даними дослідження, яке було проведене ВООЗ та Світовим бан-

ком, до 2020 р. ХОЗЛ займатимуть 5-е місце по захворюваності та 3-е місце в структурі смертності серед усіх захворювань [4].

Перебіг ХОЗЛ характеризується виникненням загострень, частота яких прогресивно збільшується із зростанням тяжкості захворювання. Частий розвиток загострень у хворих на ХОЗЛ знижує якість життя та, можливо, призводить до більш швидкого прогресування захворювання. Тяжкі загострення та/або гостра дихальна недостатність є основними причинами смерті таких хворих [4].

Робочою групою спеціалістів з хвороб легень США та Європи загострення ХОЗЛ визначається як «відносно тривале (не менше 24 год) погіршення стану хворого, яке за своєю тяжкістю виходить за межі нормальної добової варіабельності симптомів, характеризується гострим початком та вимагає зміни схеми звичайної терапії» [5].

За даними численних досліджень, від 20 до 50% всіх випадків загострень ХОЗЛ зумовлені неінфекційними факторами — масивна експо-

зиція аероіритантів, алергенів, ятрогенії (як приклад, помилкове призначення  $\beta$ -адреноблокаторів) та інші. У значній кількості хворих ХОЗЛ на фоні майже постійної наявності мікрофлори у респіраторному тракті, що відрізняється за своїм складом та антибіотикорезистентністю від мікрофлори верхніх дихальних шляхів здорових осіб, епізоди респіраторної інфекції відіграють роль основної причини як загострень, так і ускладнень [6–9].

В етіологічній структурі інфекційних загострень (ІЗ) ХОЗЛ до 30–40% займають респіраторні вірусні інфекції [10]. *H. influenzae* є основним збудником бактеріальних ІЗ (22–59% випадків). За частотою виявлення друге-третє місце займають *S. pneumoniae* (8–22%) та *M. catarrhalis* (13–19%), значно рідше виділяють *H. parainfluenzae*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *P. aeruginosa* [8, 11–13].

Для ІЗ ХОЗЛ, які зумовлені *H. influenzae*, характерний більш тяжкий перебіг. Важливим є також зростання етіологічного значення інших грамнегативних мікроорганізмів (*Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) із збільшенням тяжкості обструктивних порушень у хворих на ХОЗЛ [14, 15].

Наведені факти свідчать, що антибактеріальну терапію, поряд з елімінацією аероіритантів (відмова від куріння та ін.), призначенням бронхолітиків та глюкокортикоїдів, слід вважати одним із ключових напрямків комплексної терапії ІЗ у хворих на ХОЗЛ [7, 9, 15].

Важливість диференційованого підходу до призначення антибактеріальної терапії була переконливо доведена у найбільш відомому дослідженні N.R. Anthonisen та співавторами [17]. В цьому плацебо-контрольованому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні проаналізовано 362 випадки загострень ХОБ у 173 хворих протягом 3,5 років. Залежно від наявності 3 основних симптомів (посилення задишки, збільшення кількості мокротиння та підвищення ступеню його гнійності) виділили три типи загострень: I тип — наявні всі 3 симптоми, II тип — наявні 2 симптоми із 3, III тип — 1 симптом із 3, але в поєднанні з проявами інфекції верхніх дихальних шляхів (підвищення температури тіла) та збільшенням частоти серцевих скорочень або частоти дихання на 20% в порівнянні з вихідними. Переваги антибіотикотерапії були найбільш значимі у хворих з I та II типом загострення (у 80% всіх пацієнтів). Клінічна ефективність антибактеріального лікування також достовірно доведена іншими дослідниками [18, 19].

У більшості хворих з ІЗ ХОЗЛ антибіотикотерапію призначають емпірично. Вибирають антибіотик за його ефективністю по відношенню до основних збудників захворювання, проникністю у тканини бронхів (відношення максимальної концентрації в тканинах бронхів до мінімальної подавляючої концентрації (МПК<sub>90</sub>))

повинне бути більше 1 та хорошою переносимістю у терапевтичних дозах. В цілому більшість  $\beta$ -лактамних антибіотиків утворюють в мокроті та бронхіальному секреті концентрації, які складають 5–25% від їх концентрації в плазмі крові, через що терапевтичні відношення у порівнянні з МПК актуальних респіраторних збудників виявляються невеликими. Поряд з цим зростаюча резистентність до  $\beta$ -лактамних, тетрациклінових та макролідних антибіотиків у більшості збудників ІЗ ХОЗЛ, перевага грамнегативних мікроорганізмів серед етіологічних факторів ІЗ у хворих на ХОЗЛ з тяжкими обструктивними порушеннями збільшили значимість фторхінолонів при лікуванні таких пацієнтів [8, 14, 15, 20, 21].

Мета роботи — вивчення ефективності та безпеки ципрофлоксацину у лікуванні хворих з ІЗ ХОЗЛ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включили 30 пацієнтів (23 чоловіків та 7 жінок) у віці 47–72 роки (в середньому — 61,4 $\pm$ 6,5 року) з діагнозом ХОЗЛ III стадії (відношення об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) до форсованої життєвої ємкості легень (ФЖЄЛ) менше 70% та ОФВ<sub>1</sub> рівний або більший 30% але менший 50% від належних значень [22]) та наявністю ІЗ I типу (N.R. Anthonisen et al. [17]). Серед обстежених 86,7% мали стаж тютюнопаління, в середньому 15,9 $\pm$ 6,2 року. Середня тривалість ХОЗЛ становила 10,7 $\pm$ 3,8 року, даного ІЗ — 4,8 $\pm$ 2,5 дня. У 33,3% пацієнтів ІЗ ХОЗЛ виникло втретє протягом року, у 83,3% — вчетверте, у решти — вп'яте. Попередня антибіотикотерапія амінопеніцилінами, макролідами або тетрациклінами була неефективною у 40% хворих.

У дослідження не включали жінок у період вагітності або годування груддю, а також пацієнтів з пневмонією, муковісцидозом, документованими бронхоектазами, тяжкими захворюваннями нирок, печінки та травного тракту, тяжкими порушеннями серцевого ритму або провідності, судомним синдромом в анамнезі, гіперчутливістю до фторхінолонів або їх прийомом в період даного ІЗ.

Обстеження та лікування хворих проводили в амбулаторних умовах. Тривалість антибактеріальної терапії складала 7–10 днів — застосовували перорально ципрофлоксацин (Ципринол, КРКА, Словенія) по 500 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Усім хворим також призначили салметерол у дозі 25 мкг 2 рази на добу, бекламетазону дипропіонат — 500 мкг 3 рази на добу та карбоцистеїн — 750 мг 3 рази на добу.

Для виявлення основних етіологічних агентів ІЗ до початку антибактеріальної терапії досліджували мокротиння, яке отримували після глибокого відкашлювання до їди. Доцільність подальшого проведення мікробіологічного дослідження матеріалу визначали за результатами аналізу за-

барвленого за Грамом мазка мокротиння — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ( $\times 100$ ). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили кількісним методом за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л.Г. Селіної (1980) шляхом засіву на відповідні щільні живильні середовища. Діагностично значущими вважали результати дослідження мокротиння, якщо в ньому виявляли потенційний патоген у титрі не менше  $10^6$  КУО/мл [23].

Загальний стан та вираженість клінічних ознак ХОЗЛ оцінювали до призначення антибіотика, на 3-й, 8–10-й день після початку лікування. У цей ж час визначали (в % від належних значень) показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) (ФЖЄЛ, ОВФ<sub>1</sub> та ОВФ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) за допомогою приладу «Пульмовент-2» («Сенсорні системи», Україна) [24]. До початку та на 8–10-й день після лікування всім хворим виконували клінічний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубину, активність трансамін, креатиніну, вміст сечовини), рентгенологічне (рентгенографія або флюорографія органів грудної порожнини; повторно — за показаннями), мікроскопічне (мазок, пофарбований за Грамом) та бактеріологічне дослідження мокроти, а також електрокардіографію.

Клінічну ефективність антибіотика оцінювали за критеріями, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [25]:

- клінічне видужання — вираженість симптомів відповідає початковому рівню (тобто досягнення фази ремісії);
- клінічне покращання — зменшення вираженості симптомів захворювання та нормалізація температури тіла (тобто досягнення фази неповної ремісії);
- клінічна неефективність — відсутність позитивної динаміки.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ: будь-якого несприятливого явища (в тому числі і клінічно значущого відхилення показників лабораторних досліджень), що виникало під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язане воно чи ні з прийомом досліджуваного препарату. За визначеними критеріями оцінювали зв'язок між небажаним явищем та прийомом досліджуваного препарату (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) і ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий) цього явища.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення комплексної терапії з використанням ципрофлоксацину сприяло зменшенню вираженості симптомів захворювання у 90% пацієнтів з ІЗ ХОЗЛ. До початку

лікування сильний кашель відзначали у 83,3% хворих, помірний — у решти; на 3-й день лікування — відповідно у 13,3 та 66,7%, у решти — слабкий. На 8–10-й день від початку лікування лише у 16,7% пацієнтів інтенсивність кашлю була помірною і перевищувала висхідний рівень.

На початку лікування в усіх хворих мокротиння було гнійним, на 3-й день лікування — лише у 10%, у решти — слизово-гнійним. На 4–5-й день мокротиння залишилось гнійним у 10%, у решти — стало слизовим.

Обсяг виділюваного мокротиння на початку лікування у 70% хворих становив 60–90 мл/добу, у решти — 30–60 мл/добу; на 3-й день зменшився до 30–60 мл/добу лише у 26,7% із них; на 8–10-й день — у всіх хворих, але у 23,3% не досяг висхідного рівня.

До початку лікування задишка в усіх хворих була сильною. На 3-й день її вираженість зменшилась до помірної у 70%; на 8–10-й день перевищувала вихідну лише у 26,3%.

На початку лікування температура тіла у 13,3% пацієнтів була вище 38 °С, у 23,3% — субфебрильною, у решти — нормальною; на 3-й день у 16,7% — залишалась субфебрильною, а у решти — стала нормальною, а на 8–10-й день у 10% — залишалась субфебрильною.

На початку лікування показники ФЗД в середньому становили: ОВФ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ — 55,1 $\pm$ 6,9%, ОВФ<sub>1</sub> — 38,3 $\pm$ 6,3% від належних; на 8–10-й день у 10% хворих — не змінились, у решти — дещо покращились (61,5 $\pm$ 6,5 та 45,6 $\pm$ 7,2%, відповідно).

На початку лікування результати лабораторних досліджень крові в середньому становили: кількість лейкоцитів — 10,1 $\pm$ 2,2 $\times 10^9$ /л, ШОЕ — 15,7 $\pm$ 3,1 мм/год; на 8–10-й день у 90% пацієнтів достовірно ( $p < 0,05$ ) покращились — кількість лейкоцитів зменшилась до 5,2 $\pm$ 1,1 $\times 10^9$ /л, ШОЕ знизилась до 7,2 $\pm$ 2,5 мм/год; у 10% хворих ці показники практично не змінились.

На початку лікування у 30 хворих при бактеріологічному дослідженні мокроти виділили 38 штамів мікроорганізмів: *H. influenzae* — 52,6%, *E. coli* — 15,8%, *K. pneumoniae* — 10,5%, *Enterobacter spp.* — 7,9%, *S. pneumoniae* — 7,9% та *P. aeruginosa* — 5,3%. Після закінчення лікування у 60% хворих досягли ерадикації збудника ІЗ ХОБ.

Аналіз динаміки даних клінічних, функціональних та лабораторних досліджень свідчить про досягнення клінічного видужання (фази ремісії) у 60% та клінічного покращання (фази неповної ремісії) у 30%. У 10% хворих з резистентними до ципрофлоксацину збудниками проведено лікування було неефективним — на 4–5-й день лікування залишилось гнійним мокротиння та субфебрильною температура тіла, не змінились значення показників ФЗД та результати лабораторних досліджень крові. Двом пацієнтам, у яких етіопатогенами ІЗ були *S. pneumoniae* та *Enterobacter spp.*, антибактеріальну терапію продовжили парентеральним введенням

цефтриаксону, одному (етіопатогеном ІЗ була *P. aeruginosa*) — поєднанням цефтазидиму з амікацином.

Відзначено також добру переносимість хворими ципрофлоксацину. Лише у 16,7% пацієнтів незначно підвищилась активність трансаміназ у крові та у 10% виникла нудота, які не вимагали дострокової відміни препарату.

Таким чином, за рахунок унікального механізму дії ципрофлоксацин має високий ступінь бактерицидної активності у відношенні основних збудників ІЗ ХОЗЛ, в тому числі і β-лактамазо-продукуючих штамів. Висока біодоступність цього антимікробного препарату при пероральному прийомі та хороша проникність в тканини і клітини сприяє утворенню високих терапевтичних концентрацій в органах дихання. Ці переваги дають змогу вважати ципрофлоксацин препаратом вибору при лікуванні ІЗ у хворих на ХОЗЛ з тяжкими обструктивними порушеннями — застосування ципрофлоксацину у формі таблеток (500 мг 2 рази на добу протягом 7–10 днів) є високоефективним (у 90% хворих) та безпечним (у 83,3%).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю.И.* (2003) Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита. Укр. пульмон. журн., 2: 7–13.
2. *McCorry D.C., Brown C., Gelfand S.E., Bach P.B.* (2001) Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*, 119(4): 1190–1209.
3. *Murray C.J., Lopez, A.D.* (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9064): 1498–1504.
4. *Чучалин А.Г.* (2003) Хроническая обструктивная болезнь легких. «Атмосфера», Москва, 168 с.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2003) <http://www.goldcopd.com>.
6. *Sethi S.* (2000) Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*, 117(5) Suppl. 2: 380S–385S.
7. *Цой А.Н., Синопальников А.И., Архипов В.В.* (2000) Антибактериальная терапия при обострении хронического обструктивного бронхита. В кн.: А.Г. Чучалин (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. ЗАО «Издательство БИНОМ», Москва, с. 321–337.
8. *Fagon J.Y., Chastre J., Gibert C.* (1995) Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Bacterial infection as a precipitating factor. In: J. P. Derenne, W. A. Whitelaw, T. Silimovski (Eds.) *Acute respiratory failure*. Marcel Dekker Inc., New York, p. 337–389.
9. *Фещенко Ю.И.* (1997) Хронічні обструктивні захворювання легень. Укр. пульмонол. журн., 1: 5–9.
10. *Buscho R.O., Saxtan D., Shultz P.S.* et al. (1978) Infections with viruses and Mycoplasma pneumoniae during exacerbations of chronic bronchitis. *J. Infect. Dis.*, 137: 377–383.
11. *Seemungal T., Donaldson G.C., Breuer J.* et al. (1998) Rhinoviruses are associated with exacerbation of COPD. *Eur. Resp. J.*, 12(Supl. 28): 298.
12. *Goh S.K., Johan A., Cheong T.H., Wans Y.T.* (1999) A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 28: 476–480.
13. *Obaji A., Sethi S.* (2001) Acute exacerbations of chronic bronchitis: what role for the new fluoroquinolones? *Drugs & Aging*, 18(1): 1–11.
14. *Eller J., Ede A., Schaberg T.* et al. (1998) Infective exacerbation of chronic bronchitis relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*, 113(6): 1542–1548.
15. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E.* et al. (1999) Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbation of COPD. Study Groupe of Bacterial Infection in COPD. *Chest*, 116: 40–46.
16. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (1995) *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152: 77–120.
17. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W.* et al. (1987) Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 106: 196–204.
18. *Allegra L., Grassi C., Grossi E.* et al. (1991) Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica. *Ital. J. Chest. Dis.*, 45: 138–148.
19. *Saint S., Bent S., Vittinghoff E.* et al. (1995) Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A meta-analysis. *JAMA*, 273: 957–960.
20. *Grossman R.* (1997) Guidelines for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest*, 112(Suppl.): 310–313.
21. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П.* (1998) Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. ЛОГАТА, Москва, 352 с.
22. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень (2003). Наказ № 499 від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень», Київ, 100 с.
23. *Навашин С.В., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б.* и др. (1998) Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Москва, 28 с.
24. *Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А.* (1993) Функционально-диагностические исследования в пульмонологии. Метод. рекомендации. Санкт-Петербург, 47 с.
25. *Beam Jr. T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M.* (Eds.) (1996) Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств (Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина, Л.С. Страчунского). Амипресс, Смоленск, 320 с.