

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СПАРФЛОКСАЦИНУ У ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Л.Н. Приступа

Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна

Проведено порівняльне дослідження клінічної ефективності респіраторного фторхінолону спарфло- і ципрофлоксацину у лікуванні інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень. Результати показують вищу клінічну ефективність спарфлоксацину, виражений позитивний вплив його на якість життя пацієнтів, що дозволяє рекомендувати його як препарат вибору при проведенні емпіричної терапії.

ВСТУП

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки продовжує залишатись однією із провідних причин захворюваності та смертності. Летальність від ХОЗЛ має тенденцію до зростання та займає четверте місце серед усіх причин смерті в загальній популяції. Основною причиною смерті хворих на ХОЗЛ є тяжке загострення і/чи гостра дихальна недостатність. При всій різноманітності причин загострення ХОЗЛ інфекційному, точніше – бактеріальному фактору, надається провідна роль у їх генезі, питома вага його становить 50-60 % від усіх інших причин [1,2,3]. Відповідно так звані бактеріальні загострення ХОЗЛ вимагають належного терапевтичного підходу. Основними бактеріальними патогенами є *H. influenzae*, *M. catarrhalis* і *S. pneumoniae*. Роль атипичних збудників (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) незначна, оскільки вони трапляються у 7 % випадків, хоча, за деякими авторами, – у 22 % випадків [4]. При тяжкому перебігу захворювання зростає роль грамнегативних мікроорганізмів: сімейство *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* [5]. Ці збудники трапляються на пізніх стадіях захворювання, що підтверджено наявністю вірогідного зв'язку між об'ємом форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁), меншим 50 %, та інфекцією, зумовленою синьогнійною паличкою. Грамнегативні збудники у таких хворих викликають 48,2 % усіх бактеріальних загострень [6].

Діагностика інфекційного загострення ХОЗЛ базується, у першу чергу, на діагностиці власне загострення, а по-друге, – на визначенні ролі інфекції у розвитку загострення та верифікації ймовірного збудника. Критерії діагностики включають: клінічні ознаки (виразність кашлю, задишки, кількість і характер мокротиння, декомпенсація супровідної патології і т.д.); функціональні тести (показники бронхіальної прохідності); лабораторні ознаки (кількість лейкоцитів, формула крові, швидкість зсідання еритроцитів); цитологічне та бактеріологічне дослідження мокротиння. Зважаючи на труднощі та низьку інформативність культурального дослідження мокротиння, при виборі антибактеріальної терапії слід орієнтуватися на такі критерії, як вік пацієнта, частота загострень протягом останнього року, наявність супровідної патології та рівень показника ОФВ₁. Незважаючи на емпіричність підходів до лікування інфекційних загострень ХОЗЛ, це дозволяє рекомендувати оптимальну антимікробну терапію, знизити шанс невдалого лікування загострення ХОЗЛ.

З позицій доказової медицини роль інфекції в загостреннях ХОЗЛ і користь антибактеріальної терапії при інфекційних загостреннях виглядають таким чином:

– причини багатьох загострень ХОЗЛ залишаються нерозпізнаними. Інфекція при цьому відіграє важливу роль (рівень доказів В);

– лікування антибіотиками загострень ХОЗЛ буває успішним за наявності клінічних ознак інфекції дихальних шляхів: збільшення кількості та зміни кольору мокротиння і/чи підвищення температури тіла (рівень доказів В) [7].

Отже, етіологічна роль інфекційного чинника у розвитку загострень ХОЗЛ і користь антибактеріальної терапії при верифікованому інфекційному загостренні мають достатньо високий рівень доказів, які базуються на контрольованих рандомізованих дослідженнях, хоча і не на достатній кількості спостережень. Більш високий рівень доказів (рівень А) має лише положення про ефективність інгаляційних бронхолітиків, теофіліну і системних глюкокортикоїдів при загостреннях ХОЗЛ. Тому з позицій доказової медицини антибактеріальна терапія інфекційних загострень ХОЗЛ є обґрунтованою і клінічно виправданою.

Важливе місце в лікуванні інфекційних загострень ХОЗЛ займають респіраторні фторхінолони, спектр дії яких досить широкий і поширюється на грампозитивні мікроорганізми (перш за все пневмокок), грамнегативні, атипичні внутрішньоклітинні збудники [1,8,9]. У зв'язку з цим важливою є, на нашу думку, оцінка ефективності конкретних препаратів в умовах реальної клінічної практики, повсякденної лікарської діяльності.

Метою нашого дослідження стала оцінка клінічної ефективності і безпечності використання спарфлоксацину у лікуванні інфекційних загострень хворих на ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усі обстежені пацієнти були поділені на дві групи залежно від виду антибактеріальної терапії. До I групи увійшло 42 хворих, яким було призначено Спарфло («Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія): на перший прийом 2 таблетки по 200 мг (разовий прийом) зранку незалежно від вживання їжі, в наступні дні – по 1 таблетці 200 мг один раз на день протягом 7-14 днів. До II групи увійшло 38 пацієнтів, які отримували ранній фторхінолон – ципрофлоксацин по 500 мг кожні 12 годин протягом 7-14 днів. Антибіотики призначали з першого дня госпіталізації в стаціонар у поєднанні із базисним лікуванням (інгаляційні холінолітики чи β_2 -агоністи пролонгованої дії, інгаляційні і/чи системні глюкокортикостероїди, теофілін, муколітики, відхаркувальні препарати). У дослідження не включались пацієнти із тяжкою супровідною патологією, порушеннями ритму, вагітні, ті, хто приймав інші антибіотики. Обсяг досліджень передбачав: рентгенологічне, дослідження функції органів дихання, клінічний та біохімічний аналізи крові, дослідження мокротиння, електрокардіограму.

Оцінку якості життя (ЯЖ) проводили згідно опитувальником AQLQ до початку обстеження та через 3 місяці. Для даного опитувальника характерні узгодженість та ймовірність, компактність та доступність [10]. На підставі результатів дослідження розраховували 5 показників ЯЖ: обмеження активності, виразність симптомів, емоційну сферу, залежність від впливу навколишнього середовища і загальну ЯЖ. Відповіді на запитання оцінювали за 7-бальною шкалою, причому 1 бал відповідав максимальному, а 7 балів – мінімальному порушенню ЯЖ. ФЗД вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна). Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з методом

варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі мали клінічні ознаки інфекційного загострення ХОЗЛ у вигляді загального нездужання, посилення задишки, кашлю, пітливості, субфебрилітету, збільшення кількості та зміни кольору мокротиння у порівнянні із такими у фазу ремісії, а також фізикальні дані (жорстке дихання, сухі чи вологі хрипи, подовжений видих). Наявність загострення була підтверджена і даними інструментального дослідження, які показали зниження $ОФВ_1$ у всіх пацієнтів у порівнянні із таким у фазу ремісії. Так, у хворих I групи $ОФВ_1$ був зниженим до $(55,3 \pm 1,18) \%$ до належних величин, а у хворих II групи – до $(53,8 \pm 1,09) \%$ до належних величин. Стосовно лабораторних показників, то ми не спостерігали виражених зрушень з боку клінічного та біохімічного аналізів крові. У 3 пацієнтів I групи та у 2 II групи був помірний лейкоцитоз, у 4 та 5 пацієнтів відповідно незначне підвищення ШОЕ.

Клінічну ефективність антибіотиків оцінювали згідно з критеріями: клінічне видужання – виразність симптомів відповідає початковому рівню (досягає рівня, який був у ремісії), клінічне покращання – зменшення виразності симптомів захворювання і нормалізація температури тіла (відповідає фазі неповної клінічної ремісії; клінічна неефективність – відсутність позитивної клінічної динаміки.

На фоні проведеного лікування зникали симптоми загальної інтоксикації, нормалізувалася температура тіла, зменшувалася задишка. Так, у хворих I групи про зменшення задишки свідчили $(85,5 \pm 5,46) \%$ хворих, у II – $(68,4 \pm 7,64) \%$, що супроводжувалося зростанням $ОФВ_1$ до $(67,4 \pm 1,05) \%$ і $(59,5 \pm 1,12) \%$ до належних величин відповідно. Зменшення об'єму мокротиння супроводжувалося зміною його характеру – із гнійного та слизово-гнійного на серозний.

Клінічна ефективність, яка оцінювалася як видужання, була вищою у хворих I групи $(92,9 \pm 4,02) \%$ порівняно з такою у хворих II групи $(81,6 \pm 6,36) \%$. Клінічне покращання виявлено у 4,8 % I групи та у 13,2 % II групи, клінічну неефективність – у 2,3 % і 5,2 % відповідно. Клінічну неефективність в 1 пацієнта I групи можна пояснити відміною препарату Спарфло у зв'язку із виникненням побічної дії у вигляді шлункової та кишкової диспепсії. У II групі побічну дію встановлено у 3 хворих (свербіж шкіри, підвищення трансаміназ). Вище клінічну ефективність спарфлоксацину можна пояснити тим, що, будучи дифторхінолоном, він є більш активний відносно стафілококів, пневмококів (у т.ч. – до резистентних β -лактамів), хламідій і мікоплазм без суттєвої зміни активності стосовно до грамнегативних бактерій порівняно з монофторхінолонами, зокрема ципрофлоксацином [11].

Вірогідними критеріями оцінки ефективності лікування є якість досягнутої ремісії та її тривалість, частота і виразність загострень, ЯЖ хворих. Вихідні показники ЯЖ у хворих на ХОЗЛ були зниженими порівняно із розрахунковим максимумом (7 балів) (табл.1). Пацієнти I та II груп відмічали обмеження активності $(4,24 \pm 0,18)$ та $(4,21 \pm 0,19)$ балів відповідно), наявність виражених симптомів захворювання $(4,26 \pm 0,21)$ і $(4,34 \pm 0,19)$ балів, що супроводжувалося порушенням емоційного стану $((4,15 \pm 0,08)$ та $(4,21 \pm 0,13)$ балів). Усі пацієнти підлягали впливу навколишнього середовища, що знайшло підтвердження при оцінці даного параметра за анкетною, який становив відповідно $(3,35 \pm 0,31)$ і $(3,27 \pm 0,25)$ балів. Загальна оцінка ЯЖ становила у хворих I групи $(3,84 \pm 0,69)$ бали і у хворих II групи - $(3,95 \pm 0,72)$ бали.

Позитивна клінічна динаміка у хворих на ХОЗЛ супроводжувалася підвищенням якості їхнього життя. Так, на кінець третього місяця лікування вірогідно поліпшилися всі показники в обох групах хворих. Виразність симптомів у хворих I групи становила (6,95±0,23) балів, у хворих II групи – (5,72±0,21) балів (p<0,05) і супроводжувалася зменшенням виразності порушень активності. Значно покращувався емоційний стан хворих, причому даний параметр був вищим у хворих I групи (p<0,05). Детальний аналіз емоційного стану показав, що у хворих зменшилися стурбованість через наявність ХОЗЛ, тривога та хвилювання з приводу потреби в медикаментозних засобах. На особливу увагу заслуговує зростання захищеності хворих II групи від впливу зовнішнього середовища. Так, якщо до початку лікування даний показник не відрізнявся між групами ((3,35±0,31) і (3,27±0,25) балів), то після лікування він зростав у хворих I групи до (6,72±0,43) балів, а у хворих II групи – до (4,04±0,18) балів (p<0,05). Параметр загальної оцінки ЯЖ у хворих II групи був вірогідно вищим порівняно з таким у хворих I групи (p<0,05).

Таблиця 1 - Якість життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Параметр	Вихідний рівень	Через 3 міс.
Обмеження активності	4,21±0,19 4,24±0,18	6,02±0,31 6,39±0,28
Виразність симптомів	4,34±0,19 4,26±0,21	5,72±0,21 6,95±0,23*
Емоційний стан	4,21±0,13 4,15±0,08	5,42±0,28 6,84±0,21*
Вплив навколишнього середовища	3,35±0,31 3,27±0,25	4,04±0,18 6,72±0,43*
Загальна оцінка	3,84±0,69 3,95±0,72	5,33±0,45 6,53±0,39*
<i>Примітка.</i> Чисельник – показник у хворих II групи, знаменник – у хворих I групи; * - вірогідність аналогічних показників між I і II групами (p<0,05)		

Отже, лікування фторхінолонами було ефективним у лікуванні інфекційних загострень ХОЗЛ, хоча перевагу слід надавати новим респіраторним фторхінолонам, зокрема, Спарфло як більш ефективному препарату.

ВИСНОВКИ

1 Емпірична терапія Спарфло є клінічно ефективною у 92,9 % хворих на ХОЗЛ проти 81,6 % у хворих, які отримували ранній фторхінолон ципрофлоксацин.

2 Спарфло є безпечним у використанні, оскільки не викликав побічних ефектів.

3 Спарфло позитивно впливав на ЯЖ хворих на ХОЗЛ у віддалений термін від початку лікування.

Висока клінічна ефективність та зростання ЯЖ пацієнтів дозволяють рекомендувати Спарфло як препарат вибору при лікуванні інфекційних загострень ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита // Consilium medicum. – 2000. - № 2. – С. 418–426.
2. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких // Consilium medicum. – 2001. - Том 3, №12.
3. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Рус. мед. журн. – 2001. - №1. - С. 9–33.
4. Von Hertzen L., Jsoaho R., Leinonen M. Chlamydia pneumoniae antibodies in chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Epidemiol. – 1996. – V. 25, № 3. - P. 658-664.
5. Grossman R. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // Chest. – 1997. – 112. – P. 310-313.
6. Авдеев С.Н., Чучалин А.Т. Когда и почему нужны антибиотики при хронической обструктивной болезни легких? <http://www.rmj.ru/Kah/t3/n1-2/5.htm>.
7. Цой А.Н., Архипов В.В. Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких // <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/02-09/486/shrme>.
8. Фещенко Ю.И., Яшина Л.И. Применение новых фторхинолонов в лечении внегоспитальной пневмонии и хронических обструктивных заболеваний легких // Здоров'я України. – 2004. - №20 (105). – С. 22-23.
9. Banerjee D., Honeybourne D. The role of quinolones in chronic obstructive pulmonary disease // Curr. Opin. Infect. Dis. – 1999. – V.12, № 6. - P.543-547.
10. Measuring quality of life in asthma / E. Juniper, G. Guyatt, P. Ferrie et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – Vol. 147. – P. 832-838.
11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. – Москва: ЛОГАТА, 1998. - 352 с.

Л.Н. Приступа, д-р мед. наук Медичного інституту СумДУ, м. Суми

Надійшла до редакції 29 серпня 2007 р.