

Оценка эффективности и безопасности ступенчатой терапии обострений хронического бронхита с использованием цефуроксима

Болезни органов дыхания относятся к наиболее распространенным заболеваниям человека. Они входят в число лидирующих патологий по количеству дней нетрудоспособности и случаев инвалидизации пациентов, а среди причин смертности занимают четвертое место [2]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность хронического бронхита в общемировой популяции варьирует в пределах 10-47% [1].

Известно, что цефалоспориновый антибиотик цефуроксим является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения инфекций респираторного тракта [4]. Резистентность флоры, выделяемой при бактериологическом исследовании мокроты пациентов с обострением хронического бронхита, к цефуроксиму не превышает 15% [3]. В настоящее время высокая антибактериальная эффективность цефуроксима доказана во многих клинических исследованиях, в связи с чем в новых исследовательских проектах он часто используется как препарат сравнения [5, 6]. Однако в ряде случаев только перорального назначения антибактериального препарата бывает недостаточно для купирования тяжелого обострения бронхолегочной инфекции. В таких ситуациях в первые дни лечения применяется парентеральная форма антибиотика, а в последующие – пероральная [7].

Целью данного исследования было изучение клинической и бактериологической эффективности, а также безопасности ступенчатого применения цефалоспоринового антибиотика II поколения цефуроксима для парентерального (Цефумакс, «Мегаком») и перорального (Цефутил, «Мегаком») применения при лечении обострений хронического бронхита.

Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении по поводу обострения хронического бронхита средней и тяжелой степени тяжести. Диагностика заболевания осуществлялась на основании критериев Европейского респираторного общества [8]. В исследование не включались пациенты, не способные выполнять указания врача, нуждающиеся в приеме других антибактериальных средств, имеющие повышенную чувствительность к антибиотикам пенициллинового и цефалоспоринового ряда, страдающие хроническими заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации. В первые 2-4 сут (до достижения позитивной клинической динамики: нормализации температуры тела, уменьшения одышки, количества и гнойности мокроты) пациентам назначался цефуроксим натрия (Цефумакс) внутривенно по 750 мг 3 раза/сут, затем в течение 5-7 сут – цефуроксим аксетил (Цефутил) внутрь по 500 мг 2 раза/сут. Всем пациентам до начала лечения и после его завершения выполнялись бактериологическое исследование мокроты с количественной оценкой выделенной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, общий анализ крови; определялись уровни билирубина и трансаминаз в сыворотке крови. При исследовании мокроты диагностически значимым титром бактерий считали 10^6 в 1 мл. Чувствительность к антибактериальным средствам изучали диско-диффузионным методом

в соответствии с критериями Национального комитета США по лабораторным стандартам. Микроорганизм считался чувствительным, если зона подавления роста была более 22 мм, умеренно чувствительным – при 16-21 мм, резистентным – при 15 мм и менее [9]. При обнаружении лейкопении и нейтропении в общем анализе крови до начала лечения исследуемые препараты не назначались, пациенты в исследование не включались. До начала лечения производилась рентгенография органов грудной клетки для исключения пневмонической инфильтрации. Для контроля эффективности лечения ежедневно выполнялся физикальный осмотр пациентов.

Клиническую эффективность терапии оценивали по следующей шкале: отличный результат – исчезновение всех клинических симптомов, связанных с инфекцией; хороший – уменьшение выраженности клинических симптомов, не требующее продолжения антибактериальной терапии; удовлетворительный – снижение интенсивности клинических симптомов, требующее продолжения антибактериальной терапии; неудовлетворительный – отсутствие эффекта от лечения. Бактериологическую эффективность проводимой терапии оценивали согласно Европейскому руководству по клинической оценке противомикробных лекарственных средств: элиминация – отсутствие патогенной флоры после завершения лечения; предполагаемая элиминация – невозможность получения мокроты для повторного исследования из-за положительной клинической динамики; уменьшение – снижение титра микрофлоры до незначительного уровня (менее 10^6 микробных тел в 1 мл мокроты); персистенция – отсутствие динамики титра микрофлоры [9].

Статистическая обработка результатов выполнялась в лицензионном пакете компьютерной программы; для проверки распределения на нормальность использовались критерии χ^2 . Для сравнения двух выборок по количественному признаку использовались критерии Стьюдента. Для расчета 95% доверительного интервала (ДИ) использовалось угловое преобразование Фишера. Данные представлялись в виде «среднее значение \pm стандартное отклонение». Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффективности

Основными симптомами обострения хронического бронхита в исследовании были повышение температуры тела, увеличение количества мокроты и ее гнойности, усиление одышки. При бактериологическом исследовании в мокроте пациентов были выявлены следующие возбудители: *Staphylococcus epidermidis* – у 12 пациентов (40%), *Staphylococcus aureus* – у 8 (26,7%), *Streptococcus*

pyogenes – у 3 (10%), *Haemophilus influenzae* – у 4 (13,3%), *Moxarella catarrhalis* – у 3 (10%). Устойчивость флоры к ампициллину составила 70%, оксациллину – 56,7%, ципрофлоксацину – 40%, офлоксацину – 16,7%, цефтазидиму – 6,7%, амикацину – 6,7%.

Отчетливые признаки клинического улучшения были отмечены на 2-е сут парентерального применения препарата Цефумакс у 14 пациентов (46,7%), на 3-и сут – у 9 (30%), на 4-е – у 7 (23,3%) и проявлялись в нормализации температуры тела, уменьшении количества мокроты, изменении ее цвета, уменьшении одышки. При физикальном исследовании признаками улучшения были уменьшение частоты дыхания и количества хрипов в легких. Так, до начала антибактериальной терапии средняя частота дыхания у пациентов составила $26,2 \pm 4,8$ в минуту, после окончания – $19,4 \pm 3,3$ в минуту. После завершения курса антибактериальной терапии обострение заболевания было купировано у всех 30 пациентов (100,0%; 95% ДИ 93,8-100,0). По клиническим критериям отличный результат лечения отмечался у 18 человек (60,0%; 95% ДИ 41,4-77,2), хороший – у 12 (40%; 95% ДИ 22,8-58,6). Дополнительным критерием купирования обострения служило также снижение СОЭ: до приема антибиотиков данный показатель составлял $24,2 \pm 15,7$ мм/ч, после их отмены – $8,3 \pm 4,1$ мм/ч ($p > 0,05$). По бактериологическим критериям доказанная элиминация возбудителя была достигнута у 9 больных (30,0%; 95% ДИ 14,7-48,1), предполагаемая – у 19 (63,3%; 95% ДИ 44,8-80,0), уменьшение концентрации микроорганизмов – у 2 (6,7%; 95% ДИ 0,6-18,8).

Оценка безопасности

Все пациенты завершили полный курс ступенчатой терапии, запланированной в рамках исследования. Побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, а также симптомов передозировки зарегистрировано не было. Уровни лейкоцитов до и после применения цефуроксима составили $7,3 \pm 3,5$ и $5,9 \pm 2,0 \times 10^9$ /л соответственно, нейтрофилов – $4,83 \pm 1,60$ и $3,57 \pm 1,32 \times 10^9$ /л. Вместе с тем достоверных отличий между исходными и конечными уровнями лейкоцитов и нейтрофилов выявлено не было ($p > 0,05$). По окончании лечения у 2 пациентов была выявлена лейкопения легкой степени тяжести ($3,1$ и $3,3 \times 10^9$ /л при исходном уровне лейкоцитов $4,8$ и $4,3 \times 10^9$ /л соответственно), преимущественно вследствие нейтропении легкой степени тяжести ($1,71$ и $1,88 \times 10^9$ /л при исходном уровне нейтрофилов $2,88$ и $2,67 \times 10^9$ /л соответственно), не сопровождавшаяся клиническими проявлениями и исчезнувшая спонтанно спустя неделю. Другие показатели общего анализа крови были нормальными и не изменялись на протяжении всего периода исследования

($p > 0,05$). Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала ($25,4 \pm 12,8$ ед/л) и по окончании лечения ($28,9 \pm 9,7$ ед/л) практически не изменялся ($p > 0,05$). У 1 пациента после окончания лечения было выявлено транзиторное повышение уровня АЛТ (48 ед/л при исходном уровне 37 ед/л), также не сопровождавшееся клиническими проявлениями; уровень АЛТ нормализовался в течение 1 нед после окончания приема препаратов. Уровни билирубина и аспаратаминотрансферазы не выходили за пределы нормальных значений на всем протяжении приема исследуемых препаратов; изменения данных показателей не были достоверными ($p > 0,05$).

У 2 пациентов (6,7%) отмечалось появление чувства горечи во рту во время приема пероральной формы цефуроксима, не потребовавшее отмены препарата. Симптом исчез на следующий день после плановой отмены лекарственного средства.

Аллергических реакций у пациентов не наблюдалось.

Выводы

Применение цефуроксима в виде ступенчатого курса является эффективным для лечения обострений хронического бронхита, вызванного *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Moxarella catarrhalis*, в том числе устойчивыми к ампициллину, оксациллину, ципрофлоксацину, офлоксацину и цефтазидиму.

Назначение цефуроксима в течение 2-4 дней внутривенно и 5-7 дней перорально под контролем клинического состояния, общего и биохимического анализа крови является безопасным у пациентов, не имеющих аллергических реакций на бета-лактамы антибиотики.

Литература

1. Антонов Н.С. Хронические обструктивные заболевания легких: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / Диссертация на соискание ученой степени доктора наук. НИИ пульмонологии МЗ РФ. – М., 2002.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. – М., 2004.
3. Querol-Ribelles J.M., Molina J., Naberan K. et al. Discrepancy between antibiotics administered in acute exacerbations of chronic bronchitis and susceptibility of isolated pathogens in respiratory samples: multicentre study in the primary care setting // Int. J. Antimicrob. Agents 2006. – Vol. 28, №5. – P. 472-476.
4. Scott L.J., Ormrod D., Goa K.L. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections // Drugs 2001. – Vol. 61, №10. – P. 1455-1500.
5. Weiss L.R. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // Clin. Ther. 2002. – Vol. 24, №9. – P. 1414-1425.
6. Petitpretz P., Chone C., Tremolieres F. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval // Int. J. Antimicrob. Agents 2007. – Vol. 30, №1. – P. 52-59.
7. Rubio-Terres C., Cots J.M., Dominguez-Gil A. et al. Pharmacoeconomic analysis of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis treated with telithromycin or cefuroxime-axetil // Rev. Clin. Esp. 2004. – Vol. 204, №11. – P. 567-573.
8. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Eur. Resp. J. 1995. – Vol. 8. – P. 1398-1420.
9. Европейское руководство по клинической оценке эффективности противомикробных лекарственных средств / Под ред. Т. Берна, Д. Гилберта, С. Кунина. Пер. с англ. – Смоленск, 1996. – С. 12-40.