

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ ЗОННЕ І ФЛЕКСНЕРА

О.В. Мельник

Київська медична академія післядипломної освіти

Резюме. За результатами проведених досліджень встановлено, що пероральний прийом ципрофлоксацину в дозі 250 мг 2 рази на добу протягом 5 днів є ефективним в лікуванні хворих на гострий шигельоз Зонне і Флекснера. Застосування ципрофлоксацину має ряд переваг порівняно із фуразолідомом, про що свідчать більш швидке скорочення тривалості основних клінічних симптомів захворювання, а також більш висока клінічна та бактеріологічна ефективність.

Ключові слова: шигельоз Зонне і Флекснера, ципрофлоксацин, фуразолідон, ефективність.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИГЕЛЛЕЗОМ ЗОННЕ И ФЛЕКСНЕРА

Е.В. Мельник

Резюме. По результатам проведенных исследований установлено, что пероральный прием ципрофлоксацина в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней является эффективным при лечении больных с острым шигеллезом Зонне и Флекснера. Применение ципрофлоксацина имеет ряд преимуществ по сравнению с фуразолидоном, о чем свидетельствуют более быстрое сокращение длительности основных клинических симптомов заболевания, а также более высокая клиническая и бактериологическая эффективность.

Ключевые слова: шигеллез Зонне и Флекснера, ципрофлоксацин, фуразолидон, эффективность.

EFFICACY OF CIPROFLOXACIN IN A COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ZONNE AND FLEXNER SHIGELLOSIS

O.V. Melnyk

Summary. The results of the study confirm high clinical efficacy of ciprofloxacin (250 mg twice daily per os during 5 days) for patients with acute Zonne and Flexner shigellosis. The therapy with ciprofloxacin in comparison with furazolidon has several advantages: a more rapid recovery of major clinical symptoms and higher clinical and bacteriological efficacy.

Key words: Zonne and Flexner shigellosis, ciprofloxacin, furazolidon, treatment efficacy.

Адреса для листування:

Мельник Олена Вікторівна

04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

Київська медична академія післядипломної освіти

ім. П.Л. Шупика МЗ України,

кафедра інфекційних хвороб

ВСТУП

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються найпоширенішими інфекційними захворюваннями і за частотою поступаються лише гострим респіраторним вірусним захворюванням та вірусним гепатитам [1, 4, 9, 10]. Вагома частка в структурі ГКІ належить шигельозу, який реєструють в усіх регіонах України у вигляді спорадичних випадків та епідемічних спалахів [1, 2, 4, 9]. Починаючи з 1991 р. захворюваність на шигельоз щороку зростала і в 1998 р. становила 33,85 на 100 тис. населення [6]. Разом з тим за останні 10 років етіологічна структура, клінічний перебіг і частота несприятливих наслідків захворювання змінилися. Збільшилася питома вага шигел Флекснера (від 2,6 до 47,3%) переважно за рахунок підсеровару *S. flexneri* 2a, який характеризується високою вірулентністю, патогенністю та мультирезистентністю до більшості антибактеріальних препаратів. Зростає частота середньотяжких і тяжких форм захво-

рювань з тривалим бактеріовиділенням [1, 6, 10]. Частіше стали розвиватися такі ускладнення, як інфекційно-токсичний шок, кишкова кровотеча, перитоніт, тромбоз мезентеріальних судин, пневмонія та ін., які можуть призводити до смерті хворих [10]. За даними Н.Д. Юшука та співавторів (2001), летальність при шигельозі становить 1%, при цьому в усіх випадках збудником захворювання були шигели Флекснера, переважно — *S. flexneri* 2a. Ускладнення та несприятливі наслідки виникають здебільшого у пацієнтів із супутньою патологією травного тракту та інших органів і систем, а також у хворих з вторинними імунодефіцитними станами [1, 10, 11].

В останні роки накопичено багато даних про зниження ефективності антибактеріальних препаратів в лікуванні хворих на шигельоз, що певною мірою пов'язано з розвитком резистентності збудників до більшості з них. Так, за результатами досліджень В.В. Гебеша та

співавторів (1997), в Україні протягом 30 років збільшилася кількість резистентних штамів шигел Флекснера і Зонне до левоміцетину — з 40 і 30% до 67 і 58%, тетрацикліну — з 64 і 67% до 72 і 75%, фуразолідону — з 46 і 43% до 73 і 75% відповідно. Подібні дані наводять й російські вчені. При визначенні чутливості бактерій до антибактеріальних препаратів у 1999 р. було встановлено, що переважна більшість штамів *S. flexneri* і *S. sonnei* були стійкими до ампіциліну — відповідно 95 і 35%, хлорамфеніколу — 98 і 72%, тетрацикліну — 98 і 93%, ко-тримоксазолу — 98 і 100% [7]. Отже, за умов підвищення резистентності збудників до основних етіотропних препаратів, які застосовують в комплексному лікуванні хворих на шигельоз, доцільно і в подальшому вивчати ефективність нових антибактеріальних препаратів.

Останнім часом в етіотропному лікуванні хворих на ГКІ привертають увагу препарати групи фторхінолонів. Ципрофлоксацин є одним із найбільш активних монофторованих препаратів, механізм бактерицидної дії якого полягає в інгібіції ДНК-гірази мікробної клітини і порушенні біосинтезу ДНК бактерій [3, 5, 7, 11]. Ципрофлоксацин характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Дані літератури і власні дослідження свідчать про високу чутливість штамів шигел (90–100%) до ципрофлоксацину, в тому числі резистентних до ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу, ампіциліну [3, 7, 10–14]. Ципрофлоксацин швидко всмоктується у травному тракті, утворюючи максимальні концентрації через 1–3 год. Оптимальні фармакокінетичні властивості — високий об'єм розподілу (307 л), низьке зв'язування з білками сироватки крові (30%), висока біодоступність (80%) при пероральному прийомі — сприяють досягненню високих концентрацій ципрофлоксацину в клітинах і тканинах різних органів, в тому числі в слизовій оболонці кишечника. Тривалий період напіввиведення дозволяє застосовувати препарат двічі на день з інтервалом 12 год [3, 5, 10, 13].

Метою дослідження було визначення терапевтичної ефективності ципрофлоксацину в порівнянні з фуразолідоном у комплексному лікуванні хворих на гострий шигельоз Зонне і Флекснера.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 74 хворих на шигельоз, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 4. Серед них було 35 чоловіків і 39 жінок, віком від 17 до 59 років. Діагноз захворювання встановлювали за сукупністю клініко-епідеміологічних даних з підтвердженням результатами бактеріологічного та серологічного досліджень.

Загальний стан пацієнтів та клінічні ознаки шигельозу оцінювали до призначення антибактеріального препарату і в динаміці лікування. Крім

загальноклінічних лабораторних аналізів (крові, сечі, калу), хворим проводили копрологічне дослідження, ректороманоскопію, УЗД органів черевної порожнини, комплекс біохімічних та імунологічних досліджень. Етіологічний діагноз захворювання встановлювали за допомогою бактеріологічного дослідження випорожнень, шляхом посіву на щільні живильні середовища (Плоскірева, Ендо). Забір матеріалу проводили до призначення етіотропних препаратів, під час лікування та через 2 дні після закінчення курсу антибактеріальної терапії. Із серологічних методів виконували реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) з шигельозними діагностикумами. Реакцію проводили з парними сироватками, взятими на 5–7-й та на 10–17-й дні від початку захворювання, при цьому враховували діагностично вірогідне підвищення титру антитіл в 4 рази і більше. РНГА вважали позитивною в титрі 1:160 і вище [4, 8].

Залежно від етіотропного лікування хворі були розподілені на дві групи (по 37 в кожній) і рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю захворювання (табл. 1). Пацієнти основної групи отримували ципрофлоксацин (Ципром-250, «Sinmedik», Індія) в дозі 250 мг двічі на добу протягом 5 днів, хворі контрольної групи — фуразолідон (Фуразолідон, «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 0,1 г 4 рази на добу впродовж 5 днів.

Таблиця 1

Співставність груп пацієнтів, які приймали різні етіотропні препарати, за віком, статтю, важкістю захворювання

Показник	Група хворих	
	основна (n=37)	контрольна (n=37)
Стать, n (%)		
чоловіча	16 (43,24)	19 (51,35)
жіноча	21 (56,76)	18 (48,65)
Середній вік хворих, роки (M±m)	37,78±2,54	34,76±2,47
Ступінь важкості, n (%), M±m		
легкий	10 (27,03±7,30)	13 (35,14±7,85)
середній	23 (62,16±7,97)	22 (59,46±8,07)
тяжкий	4 (10,81±5,10)	2 (5,40±3,71)

Примітка. Достовірних відмінностей між групами не виявлено, p>0,05.

Пацієнтам обох груп призначали однакову патогенетичну терапію з урахуванням вираженості основного клінічного синдрому, за необхідності проводили лікування супутньої патології. Комплексна терапія хворих на шигельоз складалась з проведення адекватної пероральної або парентеральної регідратації, дезінтоксикації та призначення дієти № 4. Протягом перших 3–4 днів лікування застосовували ентеросорбенти. З метою нормалізації порожнинного і пристінкового

травлення, мікрофлори кишечника використовували поліферментні препарати (Ензимтал, панкреатин) та пробіотики (Хілак-форте). За показаннями проводили імунокоригувальну терапію.

Ефективність етіотропних препаратів у групах порівняння визначали за терміном регресії основних клінічних симптомів захворювання: нормалізації температури тіла, випорожнень, зникнення симптомів інтоксикації, спазму кишечника, болю в животі, ерадикації збудників. Клінічно ефективним препарат вважали, якщо повністю зникали або значно зменшувались прояви хвороби. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення побічних явищ та за змінами показників лабораторних досліджень.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними клініко-лабораторних досліджень гострий шигельоз Зонне діагностовано у 18 (48,65%) пацієнтів основної групи і у 21 (56,76%) — контрольної, шигельоз Флекснера — у 19 (51,35%) і 16 (43,24%) хворих відповідно. За допомогою серологічного методу діагноз захворювання було підтверджено лише у 2 пацієнтів основної та у 4 — контрольної групи, у решти — бактеріологічно.

У більшості обстежуваних обох груп спостерігався середньотяжкий перебіг шигельозу — у 62,16±7,79% основної і у 59,46±8,07% — контрольної, рідше захворювання перебігало в легкій — відповідно у 27,03±7,30% та у 35,14±7,85% і тяжкій — у 10,81±5,10% і 5,40±3,71% — формі. В клінічній картині переважали симптоми інтоксикації та коліту. Інтоксикаційний синдром проявлявся загальним нездужанням, адинамією, підвищенням температури тіла (у 67,56±7,69% хворих основної групи і у 62,16±7,97% — контрольної) до фебрильних цифр (38–40°C), головним болем. У всіх пацієнтів був знижений апетит, при важких формах — до анорексії. Основними проявами диспепсичного синдрому у всіх хворих обох груп були переймистий біль в животі та діарея. Нудоту і блювання відзначали відповідно у 32,43±7,69% і 27,02±7,30% пацієнтів. У всіх обстежуваних осіб пальпаторно виявляли спазмовану, ущільнену і малорухливу сигмовидну кишку.

За даними аналізу динаміки результатів клінічних та бактеріологічних досліджень встановлено, що використання в комплексному лікуванні хворих на шигельоз ципрофлоксацину сприяло більш швидкому зникненню основних клінічних симптомів захворювання, зниженню частоти повторного виділення гомологічних штамів збудників на відміну від застосування фуразолідону (табл. 2).

Так, у хворих основної групи нормалізація температури тіла, зникнення інших ознак інтоксикації відзначені в середньому на 2,54±0,17

і 3,67±0,22 день, в групі порівняння — на 3,84±0,26 і 5,13±0,31 день ($p<0,05$). Усунення болю в животі, нормалізацію випорожнень спостерігали в середньому на 4,43±0,24 і 4,62±0,34 день лікування у хворих основної групи та на 5,62±0,29 і 6,84±0,59 день — контрольної ($p<0,05$), спазм сигмовидної кишки — на 5,89±0,22 день в основній групі та на 7,92±0,40 ($p<0,05$) — в контрольній.

Комплексне лікування хворих з використанням ципрофлоксацину або фуразолідону дозволило досягти позитивних результатів (одужання або покращання загального стану) у 97,3±2,7% пацієнтів основної групи і у 78,4±6,8% — контрольної ($p<0,05$). В 1 пацієнта основної групи з важким перебігом шигельозу та у 8 — групи порівняння із середньоважким (6) і важким (2) ступенем захворювання до кінця 2-го тижня лікування зберігались ознаки незавершеного патологічного процесу. Клінічно зтяжна реконвалесценція проявлялась періодичним болем у животі, метеоризмом, ущільненням і чутливістю сигмовидної кишки, тривалою нормалізацією випорожнень, наявністю в копрограми слизу, лейкоцитів, еритроцитів, гальмуванням репаративних процесів у слизовій оболонці термінального відділу товстої кишки за даними ректороманоскопії. У 5 із 8 хворих контрольної групи була виявлена супутня патологія з боку травного тракту: у 2 — загострення гастродуоденіту, у 3 — хронічного холецистопанкреатиту. В 1 пацієнта з ознаками захворювання після закінчення курсу лікування ципрофлоксацином шигельоз перебігав на фоні цукрового діабету, хронічного ентероколіту. За даними бактеріологічних досліджень, після проведеного лікування у 94,6±3,7% хворих основної і у 72,9±7,3% — контрольної групи вдалось досягти ерадикації шигел ($p<0,05$). Під час спостереження в жодного хворого, який отримував ципрофлоксацин або фуразолідон, не виявлено побічної дії препарату.

Таблиця 2

Тривалість клінічних симптомів у хворих на гострий шигельоз (дні)

Клінічний симптом	Група хворих	
	основна (n=37)	контрольна (n=37)
Підвищення температури тіла	2,54±0,17*	3,84±0,26
Загальна слабкість, головний біль	3,67±0,22*	5,13±0,31
Біль у животі	4,43±0,24*	5,62±0,29
Спазм кишечника	5,89±0,22*	7,92±0,40
Діарея	4,62±0,34*	6,84±0,59

* $p<0,05$ в порівнянні з показником у хворих контрольної групи.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що ципрофлоксацин є високоефективним та безпечним препаратом у комплексному лікуванні хворих на шигельоз Зонне і Флекснера. Застосування ципрофлоксацину в порівнянні з фуразолідомом має більш високу клінічну та бактеріологічну ефективність — відповідно $97,3 \pm 2,7$ і $94,6 \pm 3,7\%$ проти $78,4 \pm 6,8$ і $72,9 \pm 7,3\%$ ($p < 0,05$). Використання ципрофлоксацину є більш зручним, ніж застосування фуразолідону, оскільки кратність його прийому, на відміну від фуразолідону, становить 2 рази на добу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Андрейчин М.А., Ивахив О.Л.* (1998) Бактериальные диареи. Здоров'я, Київ. 412 с.
2. *Гебеш В.В., Адамович О.П., Сухов Ю.О., Мірошниченко І.В.* (1997) Динаміка ефективності етіотропних препаратів при лікуванні хворих на шигельози на протязі останніх 30 років в Україні. В сб. наук. робіт: «Інфекційні хвороби», вип. 5. Ескулап, Львів, с. 36–37.
3. *Гебеш В.В., Гебеш О.В., Янченко В.И.* (1999) Эффективность фторхинолонов в лечении больных некоторыми бактериальными инфекциями. Журн. практ. врача, 6: 5–6.
4. *Гебеш В.В., Сухов Ю.А.* (1997) Шигеллезы. Журн. практ. врача, 5: 24–27.
5. *Мухин А.А., Дзюблик А.Я., Недлинская Н.Н., Слабченко В.Г.* и др. (2001) Фторхинолоны в клинической практике. Укр. хіміотерапевт. журн., 1: 27–31.
6. *Ніколаєва Л.Г., Майстат Т.В., Попова Т.М.* (2002) Сучасні аспекти лікування хворих на гострі кишкові інфекції. Навчально-методичний посібник, Харків, 30 с.
7. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.* (ред.) (2000) Антибактериальная терапия. Практик. руководство. Фарммединфо, Москва, 190 с.
8. *Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Винакмен Ю.А., Захаренко С.М.* и др. (под ред. Ю.В. Лобзина) (2001) Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней. Руководство для врачей. Фолиант, СПб, 384 с.
9. *Шербіньська А.М.* (1995) Інфекційна захворюваність в Україні: стан і перспективи профілактики. Інф. хвороби, 1: 8–11.
10. *Ющук Н.Д., Бродов Л.Е.* (2001) Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. Медицина, Москва, 304 с.
11. *Akalin H.E.* (1995) Role quinolones in the treatment of diarrhoeal diseases. Drugs, 49(2): 128–131
12. *Ashkenazi S., Mayrahav M., Sulkes J., Zilberberg, Samra Z.* (1995) Increasing antimicrobial resistance of shigella isolated in Israel during the period 1984 to 1992. Antimicrob. Ag. Chemother., 39(4): 819–823.
13. *Bennish M.L., Salam M.A., Khan W.A.* et. al. (1992) Treatment of shigellosis. III. Comparison of one or two dose ciprofloxacin with standart 5-day therapy. Ann. Intern. Med., 117(3): 727–734.
14. *Khan W.A., Seas C., Dhar U., Salam M.A., Bennish M.L.* (1997) Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trail. Ann. Intern. Med., 126(9): 697–703.