

*Ю.В. ДЄЄВА, К.П. ВАСИЛЕНКО, О.В. БРИНЗА*

## **ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГНІЙНИЙ ГАЙМОРИТ ПРЕПАРАТОМ «ЦИФРАН СТ»**

*Каф. оториноларингології (зав. – засл. діяч науки і техніки України,  
проф. Ю.В. Мітін) НМУ ім. О.О. Богомольця*

На захворювання навколоносових пазух страждає 14% населення світу. За останні 10 років захворюваність на синусити в світі та в Україні, зокрема, невпинно зростає. Діагноз хронічного синуситу може бути визначений в разі тривалості захворювання понад 12 тижнів.

В якості етіологічного фактора хронічного гаймориту виступає аеробна мікрофлора, часто в асоціації з анаеробами, грибами і вірусами.

Для виникнення інфекційного процесу провідне значення, поряд з вірулентними властивостями збудника, має стан макроорганізма. Він визначається складним комплексом взаємопов'язаних факторів та механізмів і характеризує чутливість і резистентність до інфекції(5,6).

До загальних причин, що сприяють розвитку хронічного запалення навколоносових пазух, відносяться несприятливі кліматичні та виробничі умови, баротравма, алергічні процеси та ін. Часто захворюють особи, що страждали в дитинстві на діатез, авітаміноз, рахіт, респіраторні інфекції, гіпотрофію та ін., наслідки яких супроводжують їх в тій чи іншій формі протягом всього життя.

Не менш важливу роль в розвитку хронічного синуситу відіграють такі місцеві причини, як аномалії будови внутрішньоносових структур і решітчастого лабіринта. Порушення нормальних анатомічних співвідношень в порожнині носа змінює аеродинаміку, сприяючи потраплянню неочищеного повітря в навколоносові пазухи, підвищуючи тим самим ризик запалення. Поліпи, набрякла слизова оболонка, викривлена носова перегородка, шипи, гребені на

рівні середнього носового ходу, булла і парадоксальний вигин середньої носової раковини, патологічні варіанти будови гачкоподібного відростка, вузький вивідний отвір і його високе стояння відносно дна пазухи порушують прохідність природних отворів навколоносових пазух та ведуть до затримки секрету і зниження парціального тиску кисню в них. Додаткове співустя верхньощелепної пазухи в задній фонтанеллі також є патологічним фактором, що може слугувати передумовою розвитку синуситу. Через протилежну спрямованість мукоциліарного транспорту на внутрішній та зовнішній поверхнях фонтанелли наявність двох чи більше отворів створює умови для рециркуляції, тобто закиду інфікованого слизу, що вже побував в порожнині носа, знову в верхньощелепну пазуху [6, 8].

До факторів, що сприяють виникненню хронічного синуситу взагалі і гаймориту, як найбільш частого виду синуситу, відносяться і недостатня активність війчастого епітелію, що виникає внаслідок розвитку в минулому гострого гаймориту чи частих повторних запальних захворювань навколоносових пазух протягом 2-3 міс. При хронічному гаймориті війчастий епітелій пошкоджений, його функція пригнічена в результаті тривалого існування запального процесу, а також через необхідність функціонування в середовищі в'язкого ексудату, що містить ендотоксини мікроорганізмів. Значення має і фізіологічне звуження вивідного отвору пазухи. Оскільки кісткова основа отвору знаходиться в ділянці конвергуючого синустозу, утвореного піднебінною кісткою, кістковою основою нижньої носової пазухи і пластинкою решітчастої кістки, на-

віть невеликий набряк слизової оболонки в ділянці співустя веде до його обструкції, що призводить до накопичення ексудату в пазусі, підвищення в ній тиску та зниження концентрації повітря. В цих умовах відбувається пригнічення аеробної і активізація анаеробної мікрофлори, часто в асоціації з мікобактеріями.

Переходячи до розгляду мікробного складу при синуїті, слід підкреслити, що вірусне інфікування є лише першою фазою захворювання, яке створює умови для подальшого розвитку вже бактеріальної інфекції. В умовах нормального функціонування механізму мукоциліарного транспорту бактерії не мають можливості для достатньо тривалого контакту з клітинами епітелію порожнини носа. При ураженні слизової оболонки вірусом час контакту патогенних бактерій з клітинами подовжується і стає можливим вторинне бактеріальне інфікування.

Раніше існувало уявлення про стерильність навколоносових пазух. Однак це навряд чи можливо, оскільки згідно з законами нормальної фізіології навколоносові пазухи мають постійний контакт з іншими відділами верхніх дихальних шляхів, де постійно вегетує найрізноманітніша мікрофлора. Збудниками інфекційного синуїту можуть бути як патогенні, так і умовно-патогенні мікроорганізми. Останні є природними для організму людини і викликають захворювання при зниженні місцевого та загального імунітету. Саме представники умовно-патогенної мікрофлори є найбільш значущими збудниками бактеріального синуїту, підтверджуючи положення, що при будь-якому синуїті в тому чи іншому ступені страждає місцевий імунітет.

Серед хронічних гайморитів виділяється гнійна, гнійно-поліпозна та поліпознау форми. Форма хронічного гаймориту визначає і скарги хворих. При гнійному гаймориті вони насамперед скаржаться на виділення з носа гнійного характеру, нерідко з неприємним запахом. Характерне також загальне нездужання, запальний набряк слизової оболонки, синдром постназального затікання. Цей стан досить важко піддається лікуванню і значно погіршує якість життя пацієнта.

Метою лікування при хронічному гнійному гаймориті є ерадикація інфекційного агента, зниження запалення та набряку слизової оболонки порожнини носа та відновлення адекватної аерації порожнини носа та навколоносових пазух. Для хронічного процесу особливо важливим є застосування комплексної терапії з урахуванням всіх факторів, що вплинули на розвиток патології в конкретного пацієнта.

Найпершим і обов'язковим компонентом лікування при хронічному синуїті є адекватна антибіотикотерапія. Вибір фармацевтичного засобу обумовлений багатьма факторами, серед яких є особливості попередньої медикаментозної терапії, тривалість і вираженість симптомів, наявність супутньої патології та ін. Але основна вимога, яка ставиться до антибактеріального препарату, це його активність стосовно саме тих мікроорганізмів, які викликають відповідне захворювання. Відомо, що перехід гострого запального процесу у хронічний дещо змінює спектр мікроорганізмів, які викликають прояви захворювання.

Так, за даними вітчизняних дослідників, основними збудниками, що виділяються від хворих на гострий параназальний синуїт, є *S. aureus* та *S. epidermidis*; присутні також *K. pneumoniae* (14,6 %), *S. mucoides* (11 %), *E. coli* (8,2 %) [2]. При хронічному синуїті частіше висівається *S. epidermidis* (36–46 %), *K. pneumoniae* (21 %), *S. aureus* (19 %), рідше – *S. mutans* (16,5 %), *Peptococcus spp.* (13 %), *E. coli* (11 %) [1-3]. Зарубіжні автори основними збудниками при гострих синуїтах називають *S. pneumoniae* (20-43 %), *Haemophilus influenzae* (22-35 %), *Moraxella catarrhalis* (2-10 %), а *S. aureus* виявляється лише у 8 % випадків; при хронічних синуїтах висівається переважно *Pseudomonas aeruginosa* та анаеробна мікрофлора [7]. Зокрема, при хронічних синуситах в 48-67 % випадків (за різними даними) виділяються анаеробні мікроорганізми (*Prevotella spp.* – 31%, анаеробні стрептококи – 22%, *Fusobacterium spp.* – 15% та ін.). Дослідження, проведене у West Virginia University (Morgantown 26506-9200, USA), включало 76 дорослих пацієнтів. Консервативне лікування проведене в них, виявилось неефективним, і було при-

йнято рішення вдатися до ендоназальної хірургії. Бактеріальне дослідження показало, що анаеробна флора була висіяна в 76,3% випадків, а аеробна тільки в 7,6%. Ці дані є надзвичайно важливими для сучасного отоларинголога і закликають до особливо ретельного та вибіркового підходу до призначення антибактеріального препарату.

В сучасних умовах безконтрольного застосування пацієнтами фармпрепаратів спостерігається тенденція до наростання резистентності мікроорганізмів до пеніцилінів, макролідів, цефалоспоринів, тетрациклінів. Враховується також профіль безпечності антибіотика, його вартість і доступність для хворих, особливості його побічної дії та взаємодії з іншими лікарськими препаратами, що призначені пацієнту.

Відомий на українському ринку фармпрепаратів «Цифран СТ» є комбінованим антибактеріальним засобом для системого застосування і містить в собі дві діючі речовини – ципрофлоксацина гідрохлорид (група фторхінолонів) і тинідазол (група нітроїмідазолів), що дозволяє значно розширити спектр мікроорганізмів, проти яких цей засіб може бути використаний. Ципрофлоксацин блокує бактеріальну ДНК-гіразу грам-позитивних і грам-негативних патогенів, включаючи штами, резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринів та/або аміноглікозидів. Тинідазол бактерицидно діє проти облигатних анаеробних бактерій та найпростіших.

В молекулі кожної сполуки класу хінолонів є шестичленний цикл с  $\text{COOH}$ -групою в положенні 3 і кетогрупою ( $\text{C}=\text{O}$ ) в положенні 4 – це фрагмент піридона, що визначає основний механізм антимікробної дії хінолонів – інгібування ДНК-гірази. Вираженість інгібування ДНК-гірази, широта антимікробного спектру, фармакокінетичні властивості окремих препаратів залежать від загальної структури молекули і характеру радикалів в будь-якому положенні циклу. Основною хімічною відмінністю фторхінолонів від хінолонів є наявність атома фтору в положенні 6 молекули. Хінолони взагалі, а фторхінолони – зокрема, не мають аналогів в природному середовищі, що забезпечує їх високу активність відносно полірезистентних штамів мікроорганізмів. Резистентність до фторхінолонів вини-

кає дуже рідко, лише внаслідок хромосомної мутації бактерій.

ДНК-гіраза має тетрамерну структуру ( $\text{A}_2\text{B}_2$ ). Субодиниці А (97 кДа) і В (90 кДа) кодуються, відповідно, генами *gyrA* і *gyrB*. Ці структурні гени ферменту, або ферментного комплексу, враховуючи його складність і декілька каталітичних функцій, не зчеплені і знаходяться в різних локусах хромосоми. За зв'язування з субстратом, тобто ділянкою ДНК, відповідає субодиниця А. Двониткова ділянка ДНК, що контактує з гіразою, зазнає тимчасового розриву з подальшим відновленням нитки. В енергозабезпечення, обумовлене гідролізом АТФ, включена субодиниця В, з термінальною ділянкою якої зв'язується АТФ. Топоізомераза IV – це друга мішень для фторхінолонів. Вона працює координовано з ДНК-гіразою, беручи участь в загальному процесі реплікації ДНК. Топоізомераза IV каталізує розчеплення двох зв'язаних ниток ДНК після реплікації, тобто відділення дочірніх молекул ДНК. ДНК-гіраза працює спереду реплікативної вилки, видаляючи надлишок позитивних суперзавитків, топоізомераза IV – позаду.

В ізольованому стані ДНК-гіраза з *E.coli* виявлялася більш чутливою до фторхінолонів, ніж топоізомераза IV. З іншого боку, у *S.aureus* топоізомераза IV більш чутлива до фторхінолонів. Однак спроби виявити загальну закономірність, використовуючи грам-позитивні і грам-негативні організми, не дали чіткого результату.

Взаємодія фторхінолонів з ДНК-гіразою *in vivo* швидше припиняє синтез ДНК, ніж взаємодія з топоізомеразою IV. Це пояснюється тим, що ДНК-гіраза локалізується спереду реплікативної вилки, і зіткнення її з ферментом, який зупинився в русі (потрійний комплекс інгібітор-гіраза-ДНК), відбувається швидко. Топоізомераза IV локалізується позаду реплікативної вилки і через це не зустрічається з нею протягом відповідного циклу реплікації. Ділянка поліпептидного ланцюга ДНК-гірази чи топоізомерази IV, в якій відбувається зв'язування хінолона і фермента, називається хінолоновою кишенею.

Основні стадії бактерицидної дії фторхінолонів можна уявити в наступній послідовності: 1) проникнення через зовнішню

мембрану клітини; 2) інгібування ферменту ДНК-гірази або топоізомерази IV, формування комплексу препарату з комплексом ДНК+ДНК-гіраза (субодиниця А); 3) порушення біосинтезу ДНК; 4) індукція білка SOS-відповіді; 5) порушення процесу поділу клітини; 6) глибокі структурні зміни в клітинній стінці, цитоплазмі та нуклеоїді; 7) загибель клітини (бактерицидний ефект).

Другим елементом, що входить до складу препарату «Цифран СТ», є тинідазол – з групи нітроїмідазолів, який має бактерицидну дію проти облигатних анаеробних бактерій та найпростіших. Препарати групи 5-нітроїмідазолів проникають в клітину шляхом як пасивного, так і активного транспорту, вибірково накопичуючись в клітині. Для препаратів 5-нітроїмідазолів характерним є наявність нітрогрупи в п'ятій позиції на імідазольному кільці. Електронний аффінітет нітрогрупи сильніший, ніж у ферроредуксина (фермента анаеробного дихання), і тому нітрогрупа імідазольного кільця лікарського засобу перехоплює 4-6 електронів з ферроредуксинової системи. Таким чином пригнічується анаеробне дихання збудника: електрони не досягають кінця дихального ланцюга, в організмі збудника призупиняється окислення продуктів метаболізму і настає бактерицидний ефект [4].

Дослідження, проведене в Saint-Michel Hospital (Paris, France), базувалося на лікуванні 56 пацієнтів із загостренням хронічного гаймориту шляхом призначення їм ципрофлоксацину в дозі 500 мг двічі на день тривалістю 9 днів. Після закінчення лікування бактеріологічне дослідження показало, що симптоми захворювання зникли у 85% хворих, а повна ерадикація його збудників була досягнута в 90% випадків.

Хронічний синусит як змішана інфекція, викликана чутливими до препарату аеробними та анаеробними мікроорганізмами, а також протозойною інфекцією, є прямим показанням до застосування препарату «Цифран СТ». Курс лікування повинен становити не менше 10-14 днів і тривати ще 2 дні після усунення симптомів інфекційного процесу. Звичайною дозою Цифрану СТ для дорослих і дітей (з 16 років) є вживання по 1 таблетці 2 рази на добу. Пацієнтам літнього віку, що мають супутню патологію нирок

з кліренсом креатиніну 20 мл/хв та менше або низьку масу тіла, призначається половина звичайної дози.

Дітям, вагітним жінкам, жінкам в період лактації призначення Цифрану СТ є протипоказаним. Протипоказанням вважається також підвищена чутливість до ципрофлоксацину, тинідазолу або інших препаратів з груп фторхінолонів та нітроїмідазолів. Заборонено одночасне застосування Цифрану СТ з тизанідином (група міорелаксантів центральної дії) внаслідок зростання ризику вираженого зниження артеріального тиску.

Під час лікування «Цифраном СТ» необхідно вживати достатню кількість рідини (з розрахунку 30 мл на 1 кг маси тіла) і уникати прямого сонячного опромінення (ризик фототоксичності), алкогольних напоїв (ризик дисульфірам-подібної реакції), керування транспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами

Побічна дія Цифрану СТ проявляється рідко у вигляді слабких чи помірних короткотриваючих симптомів (нудота, блювання, діарея, шкірні висипання). Випадки передозування викликали ниркову токсичність.

В порівняльному аналізі ципрофлоксацина і амоксицилін / клавуланат, що проводився в Hôtel-Dieu Hospital (Nantes, France) за участі 251 пацієнта, було показано, що зникнення основних симптомів захворювання через 9 днів лікування спостерігалось у 83,3% обстежених, які отримували ципрофлоксацин, і лише у 67,6% з тих, які лікувалися амоксициліном, захищеною клавулановою кислотою ( $p = 0,043$ ), а кількість побічних ефектів при використанні ципрофлоксацина була меншою, ніж при застосуванні амоксицилін / клавуланат ( $p = 0,012$ ). Незважаючи на те, що показник  $p$  не дає можливості оцінювати статистичну достовірність, можна вважати доведеним, що ципрофлоксацин щонайменше такий же ефективний і безпечний, як амоксицилін / клавуланат.

В практиці ЛОР-лікаря необхідно враховувати, що одночасне застосування Цифрану СТ і нестероїдних протизапальних засобів може призводити до змін з боку центральної нервової системи (посилюється стимулюючий ефект ципрофлоксацина).

Таким чином, проведений аналіз інформації щодо фармакокінетики, фармакодинаміки та клінічної ефективності препарату «Цифран СТ» свідчить про те, що він є ефективним, безпечним і може бути

рекомендований до використання в консервативній терапії хворих на хронічний гнійний гайморит як в умовах ЛОР-стаціонару, так і в практиці амбулаторного лікування.

1. Завалий М. А., Балабанцев А. Г., Крылова Т. А. и соавт. Антибактериальная резистентность микрофлоры при синуситах в АР Крым // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3-с. – С. 41–42.
2. Завалий М. А., Балабанцев А. Г., Тверезовский М. В. и соавт. Видовая характеристика микрофлоры при остром и хроническом синусите // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – № 5-с. – С. 166.
3. Завалий М. А., Балабанцев А. Г., Тверезовский М. В. и соавт. Микрофлора у больных риносинуситами в различных регионах АР Крым в современных условиях // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – № 5-с. – С. 166-167.
4. Майоров М. В., Фторхинолоны в гинекологии // Провизор. – 2006. - №2.
5. Мітін Ю. В., Джурко Л. Р., Кур'янов С. В. Сучасний підхід до лікування пацієнтів із захворюваннями носа та навколоносових пазух // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – № 3. – С. 38–43.
6. Цимар А. В. Деякі аспекти комплексного лікування гострих синуситів // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3-с. – С. 96-97.
7. Vachert C., Normann K., Mosges R. Современная диагностика и лечение синусита и полипоза носа // Ринологія. – 2004. – № 1. – С. 47-65.
8. Benninger M. S., Ferguson B. J., Hadley J. A. et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definition, diagnosis, epidemiology and pathophysiology // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. – V. 129 (Suppl. 3). – P. S1–S32.

Надійшла до редакції 21.01.13.

© Ю.В. Дєєва, К.П. Василенко, О.В. Бринза, 2013

#### ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО ГАЙМОРИТА ПРЕПАРАТОМ «ЦИФРАН СТ»

*Деева Ю.В., Василенко К.П., Бринза А.В. (Киев)*

##### *Резюме*

Проанализированы причины развития хронического воспаления околоносовых пазух. На основании данных отечественных и зарубежных авторов этиологической причиной хронического гайморита является аэробная микрофлора, часто в ассоциации с анаэробами. В сравнительном анализе ципрофлоксацина и амоксициллин/клавуланат при участии 251 пациента, было установлено, что исчезновение основных симптомов заболевания через 9 дней лечения наблюдалось у 83,3% пациентов, которые получали ципрофлоксацин, против 67,6% тех, которые лечились амоксициллином, защищенным клавулановой кислотой. Предложено применение препарата Цифран СТ в консервативной терапии хронических гнойных гайморитов как в условиях ЛОР-стаціонара, так и в практике амбулаторного лечения.

**Ключевые слова:** хронический гнойный гайморит, анаэробная и аэробная флора, препарат «Цифран СТ».

#### TREATMENT OF CHRONIC PURULENT SINUSITIS PREPARATION «CIFRAN CT»

*Deeva Y.V., Vasilenko, K.P., Brynza A.V. (Kiev)*

##### *Summary*

The causes of chronic inflammation of the paranasal sinuses were analyzed. Based on the data of domestic and foreign authors, aerobic microorganisms, often in association with anaerobes, appears to be etiological cause of chronic sinusitis. In a comparative analysis of ciprofloxacin and amoxicillin / clavulanate among 251 involved patients, it was found that the disappearance of the main symptoms of the disease after 9 days of treatment was observed in 83.3% of patients who received ciprofloxacin, vs 67.6% of those who were treated with amoxicillin clavulanic protected acid. Use of the drug Cifran CT is proposed in conservative therapy of chronic purulent sinusitis as in ENT-inpatient and outpatient practical care.

**Keywords:** chronic purulent sinusitis, anaerobic and aerobic flora, the drug «Cifran CT».