

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ. ПРИМЕНЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ

Т.А. Перцева, Т.В. Киреева, В.В. Дмитриченко

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: внебольничная пневмония, рациональное лечение, респираторные фторхинолоны, «Локсоф».

Рациональная антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии (ВП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Увеличение количества антибактериальных препаратов (появление генерических препаратов на рынке Украины) всегда вызывает сомнения у врача: «Что же выбрать? Отдать предпочтение уже ранее применяемому препарату или назначить новый?».

Рекламную информацию об антибиотиках, представляемую фармацевтическими компаниями, широко использует в своей практике большинство врачей — до 75 % (из 160 врачей терапевтического профиля 122 ответили, что в назначениях ориентируются на рекламу, с учетом рекомендуемых групп, согласно приказу МОЗ Украины № 128).

Несмотря на постоянное совершенствование и увеличение количества антибактериальных средств едва ли не повсеместно отмечается рост уровня заболеваемости ВП и ухудшение ее исходов, показатель ошибок в диагностике пневмонии достигает 35—50 %, а в выборе антибактериального препарата — 80 % [4].

Очевидно, что ключевым в ведении больных ВП наряду с рациональной диагностикой является оп-

тимизация антимикробной химиотерапии, основывающейся на знании эпидемиологии заболевания, распространенности лекарственно-устойчивых штаммов основных респираторных патогенов, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик применяемых антибиотиков и данных, свидетельствующих об их эффективности и безопасности. Однако, имеет значение микробный паспорт региона. Перечень наиболее распространенных возбудителей ВП по данным литературы и собственным результатам представлен в таблице.

Сегодня, как и несколько десятилетий назад, первое место в ряду основных возбудителей ВП занимает пневмококк; далее в этом списке за так называемыми атипичными возбудителями идут *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Особого внимания заслуживает тот факт, что в 3—40 % случаев заболевания устанавливают сочетание типичных и атипичных патогенов [3, 5].

Чрезвычайно важным фактором, который необходимо учитывать при ведении больных ВП, является селекция и распространение лекарственно-устойчивых штаммов основных возбудителей заболевания. Речь прежде всего идет о *S. pneumoniae*,

Таблица. Частота выявления внебольничной пневмонии, %

Возбудитель	По данным литературы	По собственным данным 2006 года, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20—60	12—27
<i>Haemophilus influenzae</i>	3—10	11—25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5—50	5—14
<i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i>	5—15	0—2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , другие грамотрицательные энтеробактерии	3—10	0—5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3—10	2—4
Сочетание различных возбудителей	30—40	5—12
Возбудитель не обнаружен	50	64

устойчивых к пенициллину (PRSP) и другим классам антибиотиков (макролиды, тетрациклины, котримоксазол). При этом частота PRSP колеблется в широких пределах — от 6 % (Новая Зеландия) до более 50 % (Испания, Франция) и даже до 79,7 % (Южная Корея) [9]. Важно при этом подчеркнуть, что устойчивость пневмококка к пенициллину ассоциируется с резистентностью возбудителя и к другим классам антибактериальных средств [8, 10]. В Российской Федерации, согласно результатам проспективного многоцентрового исследования ПеГАС-1, клинические штаммы пневмококка обладают достаточно низкой устойчивостью к пенициллину (9 % — умеренно резистентные и резистентные штаммы) и к макролидам (6 %) [6]. В Украине данных о резистентности штаммов пневмококка на сегодняшний день нет.

Анализ качества оказания помощи пациентам с ВП в нашем регионе (анализ 166 карточек стационарного больного) показал, что 67 % госпитализированных больных ВП получали антибактериальные препараты на догоспитальном этапе: 39 % — были назначены на этапе амбулаторного неэффективного лечения, 21 % — принимали самостоятельно по своему прошлому опыту, а 7 % — рекомендовал провизор в аптеке [4]. Согласно стандартам, эти пациенты нуждаются в назначении альтернативных препаратов первого ряда (респираторных фторхинолонов).

В этом контексте особого внимания заслуживают «новые», или так называемые респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и другие) с повышенной активностью в отношении *S. pneumoniae* (независимо от его чувствительности к пенициллинам и макролидам) и атипичных возбудителей по сравнению с фторхинолонами 1-го и 2-го поколений (офлоксацин, ципрофлоксацин). Респираторные фторхинолоны, помимо высокой активности против всех потенциальных возбудителей ВП, включая PRSP, атипичные и грамотрицательные микроорганизмы, обладают и хорошими фармакокинетическими характеристиками: практически абсолютная биодоступность при приеме внутрь, создание высоких внутри- и внеклеточных концентраций [2, 5, 6, 7]. Еще одно очевидное преимущество респираторных фторхинолонов — возможность однократного приема в сутки. Высокая клиническая и микробиологическая эффективность антибактериальных средств этого класса, в частности левофлоксацина, продемонстрирована в многочисленных контролируемых клинических исследованиях [5, 13].

С момента регистрации левофлоксацина в Японии в 1993 году во всем мире накоплен огромный опыт его успешного клинического применения (более 200 000 000 пациентов), подтвердивший одновременно и хорошую переносимость препарата. Последнее замечание в контексте проблем, возникших с отдельными представителями класса фторхинолонов (тровафлоксацин, грепафлоксацин, темафлоксацин, спарфлоксацин), особенно актуально.

Левофлоксацин характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, минимальной степенью лекарственных взаимодействий (не метаболизируется ферментами системы цитохрома P450); при приеме левофлоксацина не установлено удлинения интервала Q—T и клинически значимой гепатотоксичности. Благодаря высокой клинической и микробиологической эффективности, а также привлекательному профилю безопасности в некоторых странах (например, США) левофлоксацин стал первым антибактериальным препаратом, официально рекомендованным для лечения при ВП, вызванной PRSP [1, 12].

В Украине зарегистрирован оригинальный левофлоксацин и 12 генерических препаратов отечественного и зарубежного производства. Эффективность оригинального препарата доказана в многочисленных исследованиях, однако для большинства жителей Украины стоимость такого лечения превышает их месячный бюджет (так, 2—3 дня парентерального введения + 5-дневный курс приема таблетированной формы стоит в настоящее время 1203—1630 гривен). Многие врачи выбирают генерический левофлоксацин из-за большей доступности.

Среди врачей популярен «Локсоф» (левофлоксацин производства «Ранбакси», Индия). Препарат на рынке с 2003 года, девятый год его назначают при инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Согласно представленным российским данным, «Локсоф» по качеству, эффективности и безопасности не уступает оригинальному препарату.

Цель работы — изучить эффективность и безопасность препарата «Локсоф» (левофлоксацин производства «Ранбакси», Индия) у взрослых, больных ВП средней тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нерандомизированное несравнительное исследование проводили в клинической многопрофильной больнице Днепропетровска. Диагноз ВП средней тяжести течения подтверждался рентгенологическими свидетельствами «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких и наличием более одного из следующих клинических симптомов и/или лабораторных признаков:

- температура тела более 38 °С;
- лейкоцитоз > 10 000 в мкл и/или количество палочкоядерных нейтрофилов > 10 %;
- кашель, с мокротой или без;
- одышка (частота дыханий > 20 в 1 мин);
- боль в грудной клетке;
- аускультативные признаки пневмонической инфильтрации (участок бронхиального дыхания и/или фокус инспираторной крепитации или мелкопузырчатых хрипов).

В исследование не включали пациентов:

- с подозрением на аспирационную пневмонию;
- с нейтропенией (< 1000 лейкоцитов в 1 мкл);

- с алергическими реакциями на фторхинолоны в анамнезе;
- с тяжелой пневмонией, поступившие в отделение интенсивной терапии (ОРИТ);
- ВИЧ-инфицированных;
- имеющих анамнестические указания на серьезные сопутствующие заболевания с выраженными функциональными нарушениями печени (билирубин > 2 мг/дл), почек (креатинин > 2 мг%);
- с туберкулезом легких;
- с муковисцидозом;
- получавших терапию фторхинолонами в течение 4 нед до исследования;
- принимающих антибактериальную терапию по поводу другого заболевания;
- ранее принимавших исследуемый препарат «Локсоф».

С 12.09.2008 по 30.03.2009 в исследовании приняли участие 38 пациентов в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст $(40,8 \pm 14,4)$ года) — 23 мужчины и 15 женщин, госпитализированных по поводу ВП среднетяжелого течения. 29 пациентов до госпитализации принимали антибактериальные препараты. 6 больных поступили в стационар в первые трое суток и 31 — в более поздние сроки от начала заболевания (4—11-е сутки). Ведущими клиническими признаками на момент госпитализации являлись: лихорадка > 38 °C (85,7 %), кашель (98,7 %), в том числе с выделением гнойной мокроты (77,9 %), одышка различной степени выраженности (53,2 %), боль в грудной клетке (58,4 %). Аускультативные признаки очаговой пневмонической инфильтрации отмечены у всех пациентов.

Рентгенологическое исследование у всех пациентов показало очагово-инфильтративные изменения в легких: у 24 (66 %) — в пределах одной доли, у 8 (21 %) — в двух долях, у 5 (13 %) процесс был двусторонним.

По данным лабораторного исследования, у 25 пациентов (67 %) был лейкоцитоз свыше 10 000 в мкл и палочкоядерный сдвиг более 10 %, в 12 случаях (33 %) преимущественно больные старше 65 лет) отмечен только палочкоядерный сдвиг более 10 % при нормальном количестве лейкоцитов. В биохимических показателях у 5 пациентов определялось повышение уровня креатинина до 160 мкг/л, у 2 обследованных были увеличены трансферазы в 2 раза (аланиновая).

У всех пациентов мокрота была «презентабельной». Микробиологические исследования (бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты, посев мокроты) удалось провести у 32 (86,5 %) пациентов, у остальных на момент включения в исследование продуктивного кашля не было. При этом культуру возбудителя удалось выделить из мокроты у 14 (38 %) больных (*S. pneumoniae* — у 2, *H. influenzae* — у 4, *H. parainfluenzae* — *Nisseria spr.* — у 2, *Escherichia coli* — у 2, два патогена — у 2). Еще у 2 пациентов серологическим тестом было подтверждено наличие *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Все выделенные возбудители оказались чувствительными к левофлоксацину (использовали дискодиффузионный метод).

Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 8,2 (от 5 до 15) сут. Все пациенты принимали «Локсоф» парентерально 2—3 сут в дозе 500 мг с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 500 мг 1 раз в сутки (ступенчатая терапия).

Клиническую, лабораторную и рентгенологическую оценку состояния пациентов проводили на 3—5-й день после окончания приема исследуемого препарата и на 21—28-й день.

Оценка эффективности

Основными критериями эффективности терапии служила соответствующая клиническая и рентгенологическая динамика заболевания. Результаты лечения оценивали как:

- выздоровление — полное разрешение клинических симптомов и исчезновение/улучшение рентгенологических признаков ВП;
- улучшение — неполное разрешение клинических и рентгенологических признаков, не требующее дальнейшей антибактериальной терапии;
- без эффекта — отсутствие клинического и рентгенологического ответа на терапию.

Оценка безопасности

Анализировали частоту возникновения клинических и/или лабораторных (изменения гематологических и биохимических показателей крови и осадка мочи) нежелательных явлений. Связь нежелательных явлений с приемом исследуемого препарата устанавливали как отсутствующую, возможную, вероятную или определенную.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 5-й день лечения клинические признаки заболевания исчезли у 14 (38 %) пациентов; у 23 (62 %) — сохранялся кашель, при этом большинство больных отмечали уменьшение его интенсивности. Умеренная или незначительная одышка наблюдалась в 16,9 % случаев, а аускультативные признаки ВП — в 64,7 %. В отношении динамики лабораторных показателей прослеживалась следующая картина: лейкоцитоз — у 11,7 % больных (в том числе с палочкоядерным сдвигом у 1 пациента), ускорение СОЭ — у 40 %. Рентгенологически выздоровление констатировано у 29 (78 %) пациентов, а уменьшение интенсивности и размеров очаговой пневмонической инфильтрации — у 3 (8,5 %). Вместе с тем в 5 (13,5 %) случаях убедительная рентгенологическая динамика патологического процесса в легких в указанные сроки (5-е сутки после окончания терапии) не достигнута. К 21-му дню рентгенологические изменения сохранялись у 1 пациента, при нормализовавшихся клинических и лабораторных показателях, что требовало дополнительного обследования (бронхоскопия, компьютерная томография).

Таким образом, клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином взрослых больных ВП среднетяжелого течения на 21-й день составила 97 %, и лишь в одном случае не констатирован рентгенологический «ответ» на проводимое лечение.

В период исследования 3 пациента сообщили о развитии у них нежелательных явлений: 2 больных предъявили жалобы на тошноту и 1 — на головную боль. При этом в одном случае (развитие тошноты) пациент отказался от дальнейшего приема антибиотика.

Результаты настоящего исследования согласуются с уже имеющимися данными, полученными в ходе ранее проведенных многоцентровых контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности левофлоксацина в лечении взрослых больных ВП различной степени тяжести. Наше исследование показало эффективность генерического левофлоксацина («Локсофа»).

Общеизвестны объективные и субъективные ограничения клинической микробиологии в этиологической диагностике инфекций нижних дыхательных путей, обуславливающие эмпирический характер инициальной антибактериальной терапии ВП. Так, даже при использовании современных методов микробиологической и иммуносерологической диагностики этиологию заболевания не удается установить в 40—60 % случаев [2]. В нашем исследовании возбудитель ВП был установлен у 24 из 37 (65 %) пациентов, у которых на момент первого визита был продуктивный кашель.

Не следует игнорировать возможность смешанной этиологии ВП (например, *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae*).

Выбирая антибактериальный препарат, следует учитывать предшествующий антибактериальный анамнез на протяжении 3 мес.

Учитывая эти обстоятельства, в рамках эмпирической антибактериальной терапии ВП взрослым часто назначают альтернативные антибиотики первого ряда (респираторные фторхинолоны), особенно в случаях раннего применения β-лактамов или макролидов). Такие лечебные подходы позволяют оптимизировать исходы пневмонии, особенно у госпитализированных пациентов [11].

В эмпирической антибактериальной терапии взрослых пациентов с ВП при выборе респираторных фторхинолонов одно из ведущих позиций занимает левофлоксацин, демонстрирующий активность в отношении всех потенциальных возбудителей заболевания, а также характеризующийся высокой клинической/бактериологической эффективностью и хорошей переносимостью. Эти свойства левофлоксацина («Локсофа») были про-

демонстрированы и в нашем исследовании. В настоящее время стоимость лечения 8—13 дневного курса (3 дня парентерально по 500 мг с переходом на таблетированную форму по 500 мг 1 раз в день) составляет от 325 до 425 гривен.

Однако, данное исследование не подразумевает механическую замену традиционной терапии ВП (β-лактамы, макролиды) респираторными фторхинолонами. Во-первых, в обсуждаемой клинической ситуации (нетяжелая ВП) далеко не исчерпан терапевтический потенциал пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов. Во-вторых, с частым клиническим использованием респираторных фторхинолонов увеличивается вероятность селекции и распространения резистентных штаммов возбудителей инфекций дыхательных путей и развития серьезных нежелательных явлений.

В связи с этим, вероятно, следует выделять отдельные категории пациентов с ВП, назначение которым левофлоксацина («Локсофа») в качестве препарата выбора будет наиболее обоснованным, в частности:

1. При наличии модифицирующих факторов:

- клинико-анамнестические указания на сопутствующие сердечно-сосудистые и/или бронхолегочные болезни;
- известные модифицирующие факторы лекарственно-устойчивого *S. pneumoniae* (возраст старше 65 лет, терапия) лечение β-лактамами в течение предшествующих 3 мес;
- хронический алкоголизм;
- иммунодефицитные заболевания/состояния;
- аспирации грамотрицательных энтеробактерий;
- обитание в доме престарелых, множественные сопутствующие заболевания, проводимая антибактериальная терапия).

2. Раннее назначение антибиотиков (β-лактамов, макролидов).

ВЫВОДЫ

В случаях нетяжелой ВП при модифицирующих факторах предпочтение за комбинированной терапией (β-лактамы или/и макролиды) или монотерапией «респираторными» фторхинолонами. «Локсоф» (генерический левофлоксацин) эффективен как монотерапия при ВП. Данный лечебный подход рекомендован и в отношении взрослых пациентов, госпитализируемых по поводу ВП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Гайдар Е.Н. и др. Эффективность и безопасность гемифлоксацина при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких: открытое проспективное мультицентровое исследование // Пульмонология.— 2008.— № 6.— С. 39—45.

2. Березняков И.Г. Антибактериальная терапия у пациентов с внегоспитальной пневмонией в условиях стационара // Клін. імунол., алергол., інфектол.— 2008.— № 5/2.— С. 48—67.

3. Иванчик И.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., Кречикова О.И. Этиология фатальной внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология.— 2008.— № 6.— С. 53—59.

4. Перцева А.Т., Киреева Т.В. Ошибки диагностики и лечения внебольничных пневмоний (анализ качества оказания пульмонологической помощи жителям Днепропетровской области) // Медичні перспективи.— № 1 (XIV).— С. 112—117.

5. Синопальников А.И., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактики // Пульмонология.— 2008.— № 5.— С. 15—47.

6. Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I) // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*— 2002.— № 4 (3).— С. 267—277.

7. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2001.— N 163.— P. 1730—1754.

8. Amsden G.W., Amankwa K. Pneumococcal resistance: The treatment challenge // *Ann. Pharmacother.*— 2001.— N 35 (4).— P. 480—488.

9. Bartlett J.G. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults // *Clin. Infect. Dis.*— 2000.— N 31 (2).— P. 347—382.

10. Bartlett J.G. *Respiratory tract infections*. 3rd ed.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.— P. 154.

11. Brown P.D., Lerner S.A. Community-acquired pneumonia // *Lancet.*— 1998.— N 352.— P. 1295—1302.

12. Carbon C., Arlza H., Rabie W.J. et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia // *Clin. Microbiol. Infect.*— 1999.— N 5.— P. 724—732.

13. Roberts R.B., Hartman B.J. Антимикробная терапия. *Antimicrobial Therapy* // *Клин. імунол., алергол., інфектол.*— 2008.— № 4 (15).— С. 58—62.

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРИ ПОЗАЛІКАРНЯНІЙ ПНЕВМОНІЇ. ЗАСТОСУВАННЯ РЕСПІРАТОРНИХ ФТОРХІНОЛОНІВ

Т.А. Перцева, Т.В. Киреева, В.В. Дмитриченко

У статті розглянуто призначення респіраторних фторхінолонів при позалікарняній пневмонії і представлено результати дослідження ефективності й безпечності левофлоксацину («Локсофу»). Препарат призначали в стандартній дозі 500 мг 1 раз на добу всередину, середня тривалість терапії — 8,2 дня. Клінічна ефективність монотерапії левофлоксацином становила 97 %. Небажані явища спостерігалися у 3 пацієнтів (8 %): у 2 — нудота, в 1 — головний біль. У одному випадку через небажані явища прийом «Локсофу» було припинено.

THE RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. THE USE OF RESPIRATORY FLUOROQUINOLONES

T.A. Pertseva, T.V. Kireyeva, V.V. Dmitrichenko

The article considers the use of the respiratory fluoroquinolones in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) and presents the results of the evaluation study for the efficacy and safety of levofloxacin (Loxof). The preparation was administered in a standard dose of 500 mg once a day, the average treatment duration 8.2 days. The clinical efficacy of levofloxacin monotherapy was 97 %. The adverse events were observed in 3 cases (8 %) — nausea was in 2 patients and headache was in 1 patient. Loxof therapy was stopped due adverse events in one case.