

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ЛОКСОФ» В ЭМПИРИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Т.В. Киреева, А.П. Назаренко, В.В. Дмитриченко

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, лечение, «Локсоф».

Инфекции нижних дыхательных путей являются большой проблемой вследствие высокого уровня заболеваемости и смертности. Они также приводят к большим социальным и экономическим расходам. Повторные респираторные инфекции влияют на качество жизни пациентов и могут иметь необратимый характер.

Возросшая резистентность к антибиотикам становится основной проблемой антибактериальной терапии. Причиной роста резистентности основных патогенов является чрезмерное и неадекватное использование антибиотиков.

Тяжелая внегоспитальная пневмония является ведущей причиной смертности пациентов с заболеваниями органов дыхания. Хотя в структуре ее этиологии преобладают грамположительные бактерии, пневмония, вызванная смешанной флорой или грамотрицательными микроорганизмами, сопровождается более высоким уровнем смертности. Среди грамотрицательных бактерий у больных с крайне тяжелой пневмонией часто выделяют *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*.

Важную роль в этиологии тяжелой пневмонии играют *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.* Вызывает беспокойство появление высоковирулентных штаммов, устойчивых ко многим антибиотикам, таких как метициллинрезистентные *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE), а также ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* (VRE).

Несмотря на то, что назначение антибактериальных препаратов четко регламентировано в приказе МОЗ Украины № 128 (2007) и протоколе № 433 (2006), при назначении антибактериальной терапии больным пневмонией у врачей возникает много вопросов. Анализ историй болезни пациентов с пневмонией из лечебных учреждений нашего региона показал, что наиболее назначаемым препаратом является цефтриаксон, что не всегда оправдан-

но, тем более у данного препарата нет таблетированных форм, что не позволяет применить ступенчатую терапию и значительно удорожает лечение.

Неоправданно частое назначение цефтриаксона на амбулаторном этапе лечения больных пневмонией приводит к невозможности использовать препараты первой линии (β -лактамы) в назначении антибактериальных препаратов для лечения в условиях стационара (терапевтические и пульмонологические отделения и отделения интенсивной терапии и реанимации). В тех случаях, когда пациент на этапе поликлинического лечения получал β -лактамы антибактериальные препараты, целесообразнее использовать альтернативные препараты, особенно в случаях тяжелых и крайне тяжелых пневмоний (табл. 1).

При несвоевременном диагнозе и задержке с назначением антибактериальных препаратов риск смертельного исхода при пневмонии возрастает, особенно он высок у пожилых людей.

Клинические проявления бактериемии при пневмонии, вызванной грамотрицательными и грамположительными патогенами, идентичны. Бактериemia может быть расценена как септическое состояние. По мнению Bone [2], диагноз сепсиса следует обсуждать при наличии по крайней мере двух из следующих симптомов: температура тела $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$; частота сердечных сокращений более 90 в минуту; частота дыхания более 20 в минуту; лейкоцитоз более 12 000 или менее 4 000 в 1 мл или число палочкоядерных лейкоцитов более 10%, что практически всегда сопутствует тяжелой пневмонии.

Учитывая высокий риск смерти и осложнений при тяжелой пневмонии/бактериемии, лечение ее всегда начинают эмпирически с противомикробных средств широкого спектра действия. Структура возбудителей бактериемии может существенно отличаться в зависимости от региона, лечебного учреждения, популяций больных и особенностей

Таблиця 1. Емпіричний вибір антибактеріальної терапії при важкому і крайнє важкому теченні болєзни

Група (категорія) внегоспітальної пневмонії	Препарати 1-ї лінії	Альтернатива
III	АМО/КК або ЦЕФ 2—3 в/в, в/м + макроліди перорально або парентерально	НФХ
IV	АМО/КК або ЦЕФ 3 + макроліди парентерально	НФХ + β-лакт. АБП
Підозріння на <i>Ps. aeruginosa</i>	Антисинєгноїний β-лакт. АБП + АГ + ципрофлоксацин	Антисинєгноїний β-лакт. АБП + АГ + меропенем

Примітка. АМО/КК — амоксицилін/клавуланова кислота;
ЦЕФ — цефалоспорины;
АБП — антибактеріальні препарати;
АГ — аміноглікозиди;
НФХ — нові фторхінолони.

применения антибиотиков [3]. При назначении эмпирической терапии необходимо учитывать наиболее вероятный возбудитель(и).

Левофлоксацин — это фторхинолоновый антибиотик, являющийся L-изомером рацемата офлоксацина. В эквивалентных концентрациях он примерно в два раза активнее офлоксацина *in vitro*, так как антибактериальная активность последнего практически полностью определяется L-изомером [4, 5]. Препарат обладает широким спектром действия: на грамположительные, грамотрицательные аэробы, атипичные бактерии и анаэробы [2—5]. Левофлоксацин быстро всасывается, обладает 100% биодоступностью при приеме внутрь и хорошо проникает в ткани [7]. Эффективность его установлена при различных инфекциях, в том числе пневмонии, обострении хронического бронхита, инфекциях мочевых путей и кожи/мягких тканей [7]. Левофлоксацин является препаратом резерва для лечения тяжелой и крайне тяжелой пневмонии/бактериемии.

«Локсоф» является генерическим левофлоксацином, производителем индийской фармацевтической компании «Ранбакси», имеет две формы выпуска (флаконы по 500 мг для внутривенного введения и таблетки по 500 мг). Его цена доступна для населения со средним и низким уровнем дохода.

Целью исследования было оценить эффективность, безопасность и переносимость левофлоксацина («Локсофа») в лечении пневмонии/бактериемии как монотерапии и в комбинации с азитромицином.

Дизайн исследования

Исследование было открытым, рандомизированным, стратифицированным, сравнительным. В нем оценивали применение «Локсофа» в дозе 500 мг один или два раза в сутки внутривенно или внутривенно/внутри (ступенчатая терапия) как монотерапии или в сочетании с азитромицином в дозе 500 мг внутривенно один раз в сутки.

Пациентов стратифицировали по шкале «CURB65/SBR65». Необходимость в стартовой монотерапии или комбинированной терапии антибиотиками определяли в зависимости от количества баллов по

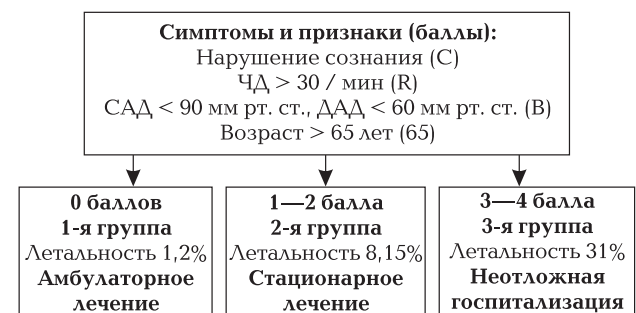
шкале «CURB65/SBR65». При анализе параметров выбирали наиболее неблагоприятные их значения (отклонявшиеся в наибольшей степени от среднего значения, указанного в протоколе исследования) за 24 ч перед началом исследования.

Изучали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температура тела, частота дыхания (ЧД) и количество лейкоцитов.

При рандомизации учитывали все показатели, а оценку их в баллах производили в центре.

Шкала оценки тяжести пневмонии и риска летальности

- С — нарушение сознания
- U — азот мочевины > 7 ммоль / л
- R — ЧД > 30 / мин
- В — снижение давления: САД < 90 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст.
- 65 — возраст старше 65 лет



Больных разрешалось перевести с внутривенного введения препарата на пероральный его прием не ранее чем через 48 ч после начала внутривенной терапии в случае уменьшения симптомов пневмонии. Длительность терапии определял исследователь на основании клинического эффекта. Лечение рекомендовали продолжать в течение 2 дней после нормализации температуры тела. Результаты терапии оценивали, если ее длительность составляла не менее 48 ч.

Пациентов включали в исследование до получения результатов бактериологического анализа.

Критерии включения:

- взрослые мужчины и женщины (≥ 18 лет);
- клинические признаки инфекции дыхательных путей — пневмонии, системные проявления инфекции;
- температура тела > 38 °C или < 36 °C;
- частота сердечных сокращений > 90 в минуту;
- частота дыхания > 20 в минуту;
- лейкоцитоз $> 12\,000$ или менее 4000 в 1 мл или количество палочкоядерных лейкоцитов $> 10\%$;
- состояние, требующее лечения антибиотиком широкого спектра действия (исключая β -лактамы), таким как «Локсоф».

Критерии исключения:

- известный возбудитель на момент включения в исследование;
- применение фторхинолонов по поводу данного эпизода инфекции или любой другой бактериальной инфекции в течение предшествующих 4 нед;
- гиперчувствительность к фторхинолонам;
- беременность или кормление грудью;
- нейтропения (< 1000 нейтрофилов в 1 мл).

Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Первичным критерием эффективности был клинический ответ на лечение, который оценивали на основании динамики симптомов инфекции, в том числе результатов рентгенографии грудной клетки у больных с диагнозом пневмонии (на момент включения в исследование); выздоровление через 1—5 дней после прекращения терапии.

Клинический и бактериологический эффект оценивали через 1—5 дней после завершения на основании следующих критериев:

1. Выздоровление: исчезновение всех признаков инфекции или «возвращение» состояния больного к уровню до инфекции.

2. Отсутствие эффекта: сохранение или нарастание всех симптомов инфекции; появление новых клинических симптомов, указывающих на активную инфекцию и требующих назначения антибиотикотерапии; смерть от инфекции, которая послужила основанием для включения больного в исследование; отмена исследуемого препарата из-за клинической и/или бактериологической неэффективности.

Клиническую эффективность определяли через 10—30 дней после завершения терапии на основании появления рецидивов симптомов инфекции и необходимости в применении другого антибиотика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 36 пациентов с внегоспитальной пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, которые на поликлиническом этапе лечения получали цефтриаксон или другие β -лактамы более одних суток или в течение 4 недель до госпитализации. Демографические параметры пациентов представлены в табл. 2.

Согласно оценке тяжести пациентов по шкале «CURB65/CBR65» все пациенты были разделены на 3 группы по назначаемой антибактериальной терапии: пациентам с тяжелой внегоспитальной пневмонией, имевшим 1 балл (8 человек), назначалась монотерапия «Локсофом» в/в в дозе 500 мг 1 раз в сутки (1-я группа);

пациентам с тяжелой внегоспитальной пневмонией, имевшим 2 балла (16 человек) назначалась антибактериальная терапия «Локсофом» в/в в дозе 500 мг 1 раз в сутки в сочетании с азитромицином в дозе 500 мг (орально) (2-я группа);

пациентам с крайне тяжелой внегоспитальной пневмонией, имевшим 3—4 балла (12 человек, госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии) назначалась антибактериальная терапия «Локсофом» в/в в дозе 500 мг 2 раз в сутки в сочетании с азитромицином в/в в дозе 500 мг 1 раз (3-я группа).

Методы исследования:

- клиническое исследование больного;
- рентгенологическое исследование грудной клетки в двух проекциях в начале лечения и на 1—5-й день после антибактериальной терапии;
- цитологическое исследование мокроты (подсчет количества нейтрофилов, эпителиальных клеток, макрофагов);
- окраска мокроты по Граму;
- лабораторные клиническое и бактериологическое исследования крови;
- бактериологическое исследование мокроты.

Таблица 2. Демографические параметры пациентов

Всего:	36 (100%)
мужчин	19 (63%)
женщин	17 (47%)
Средний возраст, лет	$29 \pm 7,4$
Средняя масса тела, кг	
мужчины	$78 \pm 4,8$
женщины	$69 \pm 3,5$
Курение:	
никогда не курил	2 (5,5%)
курит	33 (94,5%)
Сопутствующая патология:	
хроническое обструктивное заболевание легких	5 (13,9%)
сахарный диабет	11 (30,6%)
ишемическая болезнь сердца	4 (11,1%)
гипертоническая болезнь	9 (25%)
хронический гепатит	7 (19,4%)
злоупотребление алкоголем	14 (38,8%)

Таблиця 3. Оцінка клінічної симптоматики к началу лічення

Симптом	Частота зустрічальності в групах, %		
	1-я група (n = 8)	2-я група (n = 16)	3-я група (n = 12)
Кашель	100	100	100
Отделяемая мокрота	100	92	84
Одышка, ЧД > 30 / мин	—	—	100
Лихорадка выше 38 °С	85	78	66,7
Нарушение сознания (бред, сопор)	—	—	48
Снижение давления: САД < 90 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст.	—	6	92
Декомпенсация сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)	—	34	78
Изменения в общем анализе крови			
лейкоцитоз	86	78	56
лейкопения	—	14	44
N с измененной формой	14	8	—
Биохимические изменения	—	32	88
Рентген. инфильтрация			
очаговая	34	12	
долевая	66	74	
более одной доли		14	100
Сатурация кислорода	Более 92	88—92	Менее 88

Таблиця 4. Оцінка клінічної симптоматики через 48 ч после начала лічення

Симптом	Частота зустрічальності в групах, %		
	1-я група (n = 8)	2-я група (n = 16)	3-я група (n = 12)
Кашель	100	100	100
Отделяемая мокрота	100	100	63
Одышка, ЧД > 30 / мин	—	—	24
Лихорадка выше 38 °С			16
Нарушение сознания (бред, сопор)	—	—	8
Снижение давления: САД < 90 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст.	—		8
Декомпенсация сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)	—	12	81
Изменения в общем анализе крови			
лейкоцитоз	8	36	60
лейкопения	—		8
N с измененной формой	92	64	32
Биохимические изменения	—	24	81
Сатурация кислорода	Более 95	90—95	Менее 90

Указанные методы позволили, с одной стороны, исключить синдромно-сходные заболевания (опухоли, туберкулез и др.), а с другой — определить тяжесть и распространенность пневмонии, а также оценить эффективность лечения.

До лечения у пациентов имелись следующие симптомы (табл. 3).

Каждый из указанных признаков мог быть изолированным или сочетаться друг с другом, а также иметь различную степень выраженности, что характеризует тяжесть течения пневмонии. По клиническим признакам определяется четкое отличие между группами больных. Согласно данным табл. 3, максимальная степень выраженности на-

рушения жизненно важных функций имела место у больных 3-й группы: тахипное, гипотония, нарушения функции почек и печени, нарушение сознания, практически у половины пациентов этой группы пневмония протекала на фоне лейкопении. По шкале CURB65 3 балла имели 5 пациентов и 4 балла — 7. В то же время пациенты 1-й группы имели 1 балл по шкале CRB65, а 2-й — 2 балла, соответственно у них был ниже риск летального исхода.

Антибактериальную терапию начинали сразу же после поступления больного в отделение. Она началась эмпирически с учетом всех вышеперечисленных факторов.

Таблица 5. Данные бактериологического исследования мокроты

Патогены	Частота встречаемости в группах		
	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 12)
<i>S. pneumoniae</i>	2 (25%)	2 (13,5%)	2 (16,7%)
<i>H. influenzae</i>		2 (13,5%)	
<i>S. aureus</i>	1 (12,5%)	3 (19,8%)	4 (33,4%)
<i>P. aeruginosa</i>		1 (6,3%)	2 (16,7%)
<i>M. catarrhalis</i>		1 (6,3%)	
Грамотрицательные энтеробактерии <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococci</i>		1 (6,3%)	33,4 (4%)
Несколько возбудителей		31,2%	50%
Не выявлено микрофлоры	5 (62,5%)	8 (50%)	5 (41,7%)

Таблица 6. Оценка клинической симптоматики на 12-й день после начала лечения

Симптом	Частота встречаемости в группах, %		
	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 12)
Кашель	24	36	48
Отделяемая мокрота	12	30	32
Одышка, ЧД > 30 / мин	—	—	
Лихорадка выше 38 °С			
Нарушение сознания (бред, сопор)	—	—	
Снижение давления: САД < 90 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст.	—		
Декомпенсация сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)	—		16
Изменения в общем анализе крови			
лейкоцитоз			8
лейкопения	—		
N с измененной формой	100	100	92
Биохимические изменения	—		24
Сатурация кислорода	Более 95	Более 95	Более 90

Первичным критерием эффективности был клинический ответ на лечение, который оценивали на основании динамики симптомов инфекции через 48 ч после начала терапии (табл. 4).

Результаты бактериологического исследования мокроты представлены в табл. 5.

Закончили исследование по протоколу 32 (80,5%) больных, 4 пациента не закончили исследование: в 3 случаях — летальный исход, в 1 случае изменено антибактериальное лечение. 3 умерших были из 3-й группы. Летальность в этой группе составила 25%, что соответствует тяжести пневмонии и степени риска. У большинства больных (32 человека) к 12-му дню был достигнут положительный клинический эффект (табл. 6).

ВЫВОДЫ

В 1-й группе все 8 пациентов закончили курс антибактериальной терапии. При рентгенологическом исследовании на 14-й день выяснилось, что пневмония разрешилась.

Во 2-й группе из 16 пациентов один не закончил исследование, т.к. его состояние потребовало смены антибактериальных препаратов. У 4 пациентов длительность антибактериальной терапии была продлена до 14 дней. На 14-й день по рентгенологическим данным пневмония разрешилась.

Таким образом, у пациентов 1-й и 2-й группы с тяжелой пневмонией клиническое и рентгенологическое выздоровление имело место в 95,8% случаев.

В 3-й группе из 12 человек исследование закончили 9. Летальность составила 25%. У 5 пациентов антибактериальная терапия длилась 14 дней, у 2 — 18 дней и у 2 — 21 день. Выздоровление в этой группе пациентов с крайне тяжелой пневмонией составило 75%.

Нежелательные явления в виде тошноты, метеоризма, боли в правом подреберье, «чувства горечи» во рту, которые не потребовали отмены антибактериальных препаратов, отмечены у 3 (8,3%). Все 3 пациента принимали два антибактериальных препарата («Локсоф» и азитромицин) парентерально. Поэтому трудно установить связь между этими явлениями и приемом «Локсофа». У 2 пациентов наблюдались явления дисбактериоза (неустойчивость стула, вздутие живота), которые были купированы назначением пробиотика.

В настоящем исследовании, проведенном на ограниченном контингенте больных с внегоспитальной пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, подтверждена эффективность «Локсофа». Отмечена клиническая безопасность препарата, его хорошая переносимость, удобство приема, сочетаемость с другими препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова Н.В., Хабиб О.Н. Современные представления об этиопатогенезе и антибактериальной терапии инфекционного эндокардита // *Анналы хирургии.*— 1999.— № 6.— С. 67—77.
2. Яковлев В.П., Лютвченко К.В. // *Инфекции и антимикроб. терапия.*— 2001.— № 3 (5).— С. 132—141.
3. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина // *Инфекции и антимикробная терапия.*— 2002.— Т. 4, № 4.
4. Aminimanizani A., Beringer P., Jelliffe R. // *Clin. Pharmacokinet.*— 2001.— 40 (3).— P. 169—187.

5. Ieven M., Goossens W., De Wit S., Goossens H. In vitro activity of Gemifloxacin against recent isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* // *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 1999.*— P. 270.

6. Manzella J., Benenson R., Pellerin G. et al. *Infect control hosp epidemiol* 2000.— 21 (12).— P. 789—91.

7. Milatovic D., Schmitz F.-J., Brisse V. et al. *Antimicrob agents chemother.*— 2000.— Vol. 44.— P. 1102—1107.

8. Molitoris E., Wexler H.M., Finegold S.M. 36th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother, New Orleans, 1996; Abstracts: N E88.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ЛОКСОФ» У ЕМПІРИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ТЯЖКОЮ І ВКРАЙ ТЯЖКОЮ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Т.В. Кіреєва, А.П. Назаренко, В.В. Дмитриченко

У відкритому дослідженні оцінювали ефективність, безпеку і переносимість «Локсофу» в дозі 500 мг один або два рази на добу як монотерапії або у поєднанні з іншими антибактеріальними препаратами. Другим антибактеріальним препаратом обрано азитроміцин у дозі 500 мг один раз на добу (таблетована або парентеральна форма). В разі зменшення клінічних симптомів пневмонії дозволялося перейти з внутрішньовенного введення препарату («Локсоф») на пероральний його прийом (тривалість внутрішньовенного застосування «Локсофу» повинна була становити не менше 48 год). Аналізували клінічний і бактеріологічний ефекти терапії в 36 хворих, які почали лікування, 32 його завершили. Частота клінічного одужання в групах тяжкої та вкрай тяжкої пневмонії становила відповідно 95,8 і 75%. Небажані явища, можливо, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 3 (8,3%) хворих. «Локсоф» у дозі 500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно або внутрішньовенно/всередину добре переноситься, ефективний в лікуванні госпіталізованих хворих з тяжкою та вкрай тяжкою позагоспітальною пневмонією.

**THE EFFICACY AND SAFETY OF LOXSOF PREPARATION IN THE EMPIRIC TREATMENT
OF PATIENTS WITH THE SEVERE AND VERY SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

T.V. Kireeva, A.P. Nazarenko, V.V. Dmytrichenko

In the open-labeled trial the efficacy, safety and tolerability of Loxof was assessed in a dose of 500 mg once or twice a day as a monotherapy or in combination with other antibacterial agents. These agents included Summamed in a dose of 500 mg once a day (tablets or parenteral form). In the case of attenuation of clinical pneumonia symptoms it was allowed to change the intravenous Loxof infusions on its oral intake (the duration of i. v. Loxof administration should not be less than 48 hours). The clinical and bacterial effects of the therapy were analyzed in 36 patients who started the treatment, and 32 subjects completed the treatment. The incidence of clinical recovery in the groups of severe and very severe pneumonia was 95.8 and 75 respectively. The adverse events possibly associated with the treatment were observed in 3 (8.3%) of patients. Loxof in a dose of 500 mg twice a day intravenously or intravenously / orally was effective and well tolerated during the treatment of the hospitalized patients with severe and very severe community-acquired pneumonia.