

# ПРИМЕНЕНИЕ «РЕСПИРАТОРНОГО» ФТОРХИНОЛОНА ГАТИФЛОКСАЦИНА ДЛЯ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

*С.С. Симонов, Л.И. Пархотик*

*Главный военный клинический госпиталь МО Украины, Киев*

**Ключевые слова:** ступенчатая терапия, внебольничная пневмония, фторхинолоны, гатифлоксацин.

Расходы стационаров на приобретение лекарственных средств в среднем составляют 15—20% от бюджета. Из них на долю антимикробных препаратов приходится 50—60%, что заставляет искать новые подходы к их более рациональному применению [10, 12]. Остается актуальным усовершенствование тактики антибиотикотерапии у больных с пневмонией. Одним из перспективных способов решения этой проблемы является ступенчатый подход к лечению пациентов больных — ступенчатая терапия (СТ). В англоязычной литературе имеется несколько терминов: sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy — двухэтапное применение антимикробных препаратов с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинических и лабораторных данных. Основная цель СТ — сокращение длительности парентерального введения антибиотика, что может значительно уменьшить стоимость лечения и сократить время пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии [19]. К тому же СТ обеспечивает клинические и экономические преимущества как для пациента, так и для лечебного учреждения [4].

Преимущества СТ для пациента:

- уменьшение количества инъекций, благодаря чему лечение становится более комфортным и снижает риск возникновения постинъекционных осложнений — флебитов, постинъекционных абсцессов, катетерассоциированных инфекций;
- в случае положительной динамики болезни и отсутствия необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях, требующих пребывания в стационаре, лечение можно продолжить в домашних условиях, что благоприятно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациента;
- сокращение длительности госпитального этапа лечения позволяет снизить частоту возникновения нозокомиальных инфекций.

Преимущества СТ для стационара:

- уменьшение затрат благодаря меньшей стоимости пероральных форм антибиотиков;
  - снижение расходов, что связано с устранением дополнительных затрат на введение препаратов парентерально: специальные медицинские принадлежности (шприцы, иголки, системы для введения инфузионных растворов, перчатки, дезинфектанты и другое), стерилизация, рабочее время медицинского персонала, утилизация расходных материалов;
  - сокращение длительности пребывания больного в стационаре, так как пероральные препараты можно принимать в домашних условиях;
  - снижение риска развития нозокомиальных инфекций, в том числе и постинъекционных осложнений, а также расходов, связанных с их лечением.
- Наряду с преимуществами можно выделить определенные клинические и экономические ограничения СТ. Одни из них связаны с возможной клинической неэффективностью вследствие снижения комплаентности пациента при приеме пероральных антибиотиков (то есть желания пациента выполнять назначения врача). Ключевыми факторами, оказывающими влияние на этот показатель, являются свойства антимикробного препарата, поведение медицинского персонала, индивидуальные особенности больного, его приверженность проводимой терапии, что зависит от кратности приема препарата, длительности курса терапии, лекарственной формы, связи с приемом пищи, переносимости. Показана прямая зависимость между частотой приема антибиотика и комплаентностью пациента: при однократном приеме она составила 84%, при двукратном — 75%, при трехкратном — 59%. Поэтому предпочтение следует отдавать пероральным антибиотикам, которые назначают 1—2 раза в сутки [7]. Лекарственные взаимодействия, существенно определяя на биодоступность некоторых пероральных препаратов, могут быть причиной снижения их эффективности.

Одним из важных моментов при проведении СТ есть определение сроков перевода пациента на пероральный прием антимикробного препарата. Ориентиром могут служить стадии инфекционного процесса (I стадия — первые 2—3 дня, характеризуется нестабильностью клинической картины, возбудитель как правило, неизвестен, антибиотикотерапия носит эмпирический характер, преимущественно назначают препараты широкого спектра действия; II стадия — стабилизация (или улучшение) клинической картины, возбудитель и его чувствительность могут быть установлены, что позволяет корректировать лечение; III стадия — примерно через 7 дней от начала болезни наступает выздоровление, антибиотикотерапия может быть завершена) [18]. Оптимальной для перевода пациента на пероральную терапию является II стадия инфекции.

Второй важный фактор при СТ — выбор перорального антимикробного препарата. На втором этапе СТ следует использовать тот же антибиотик, который вводили парентерально, клиническую эффективность которого при лечении пациентов с этим заболеванием доказано. Кроме этого, препарат должен иметь высокую биодоступность, не взаимодействовать с другими лекарствами на уровне всасывания, хорошо переноситься пациентом, иметь длительный интервал дозирования и низкую стоимость [11]. При СТ отдают предпочтение антибиотикам, имеющим парентеральную и пероральную формы введения.

Требованиям, предъявляемым к средствам для СТ, отвечают новые («респираторные») фторхинолоны [17]. Они занимают важное место в современных рекомендациях по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) как в эмпирической терапии, так и в лечении, основанном на данных микробиологического исследования. Учитывая широту и активность воздействия на патогены — возбудители ВП, назначение «респираторных» фторхинолонов показано при 3—4 категории заболевания в инициальной терапии, а также после оказавшегося неэффективным ле-

чения другими антибактериальными средствами (производными пенициллина, макролидами, тетрациклинами) [6]. Необходимо отметить, что при ВП 25—30% пациентов госпитализируют для парентеральной терапии не в связи с тяжелым состоянием в начале заболевания, а из-за неэффективной инициальной антибиотикотерапии [5, 6]. Это может быть обусловлено бактериорезистентностью к традиционно применяемым при ВП антибактериальным средствам. Хинолоны обладают уникальным среди антимикробных средств механизмом действия, что определяет низкий риск перекрестной устойчивости с препаратами других классов.

Для ступенчатой терапии ВП оптимальным кандидатом является «респираторный» фторхинолон IV поколения гатифлоксацин, что определяется его хорошим фармакокинетическим профилем, наличием на рынке формы выпуска как для парентерального применения, так и для приема внутрь, широким спектром действия в отношении большинства распространенных возбудителей ВП. Благодаря высокой биодоступности (96%) [13] пероральная и внутривенная формы гатифлоксацина демонстрируют почти одинаковую динамику плазменной концентрации в зависимости от времени, поэтому эти формы можно считать взаимозаменяемыми. Как и другие фторхинолоны, гатифлоксацин имеет большой объем распределения (1,6—1,7 л/кг — при приеме внутрь и 1,5 л/кг — при внутривенном введении [8, 14]). Гатифлоксацин достигает высоких концентраций в жидкостях и тканях организма: в альвеолярных макрофагах, бронхиальном секрете, легочной паренхиме, слизистой бронхов, слизистой околоносовых пазух. При этом его тканевые концентрации часто превышают сывороточные (коэффициент проникновения составляет  $\geq 1,5$ ) [16]. Гатифлоксацин имеет минимальный печеночный метаболизм и практически в неизменном виде выделяется почками. Длительный период выведения (по данным разных авторов 6,8—9,3 ч для пероральной формы и 7,7—13 ч для парентеральной формы препарата) позволяют принимать его один раз в сутки [9, 16, 20].

Таблица 1. Критерии перевода больного на пероральный антибиотик [3, 15]

Основные (клинические) критерии	Дополнительные критерии	
	микробиологические	фармакологические
Температура тела ниже 38 °С в течение 24—48 ч	Выделение возбудителя	Наличие соответствующего антибиотика
Тенденция к нормализации клинического анализа крови, снижению С-реактивного белка	Известная чувствительность возбудителя к антибиотикам	Достаточная биодоступность антибиотика
Улучшение/стабилизация клинической картины	Моно- или комбинированная терапия	Спектр активности антибиотика
Возможность перорального приема пищи и жидкости		
Нет нарушения процессов всасывания в ЖКТ		
Низкая вероятность лекарственных взаимодействий		

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности СТ гатифлоксацином («Тебрисом») у пациентов с ВП III — IV категории.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По единому протоколу открытого, несравнительного, проспективного исследования было пролечено 23 пациента в пульмонологическом отделении Главного военного клинического госпиталя МО Украины, средний возраст больных составлял  $(21,6 \pm 3,7)$  года.

В исследование включили пациентов с внебольничной пневмонией III — IV категории (III категория — пациенты с ВП с нетяжелым течением, которые требовали госпитализации в терапевтическое отделение по медицинским (неблагоприятные прогностические факторы, неэффективность амбулаторного лечения) и социальным показаниям; IV категория — пациенты с тяжелым течением ВП, которым требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии).

У подавляющего большинства пациентов (21—91,3%) перед началом лечения отмечалась лихорадка, температура тела в среднем составляла  $(38,9 \pm 0,8)$  °C (при этом у 11 (47,8%) пациентов она была выше 39 °C). Частота дыхания у 5 (21,7%) пациентов — 30 за 1 мин. В 4 (17,4%) случаях определялось артериальное давление ниже 90/60 мм рт. ст. У всех был кашель различной интенсивности, у 18 (78,3%) — одышка при незначительных физических нагрузках и в покое. При аускультации у 20 (86,9%) пациентов выслушивались локальные «влажные» хрипы.

При исследовании общеклинического анализа крови лейкоцитоз выявлен у 11 (47/8%) пациентов, в среднем  $(11,5 \pm 4/8) \times 10^9/\text{л}$ . Ускорение СОЭ перед началом лечения наблюдалось у 10 (43,5%) больных —  $(13,8 \pm 10,0)$  мм/ч.

Диагноз пневмонии требовал рентгенологического подтверждения очагово-инфильтративного процесса в легких. У 3 (13,0%) больных диагностировано двухстороннюю, у 15 (65,2%) — полисегментарную одностороннюю пневмонию; у 2 (8,7%) — выявлено плевральный выпот.

Длительность лечения составляла  $(8,4 \pm 2,6)$  дня, на протяжении  $(3,5 \pm 1,4)$  дней применяли внутривенное капельное введение 400 мг гатифлоксацина («Тебриса») 1 раз в сутки, затем  $(5,2 \pm 1,8)$  дней — пероральный прием 400 мг в таблетках 1 раз в сутки. У 18 (78,35%) пациентов терапия гатифлоксацином была инициальной, у 5 (21,7%) — после оказавшегося неэффективным лечения другими антибиотиками (цефтриаксоном, калия амоксициллином/клавуланатом, ципрофлоксацином, цефазолином).

Общее состояние, клинические признаки ВП (температура тела, частота дыхательных движений, одышка, цианоз, кашель, характер мокроты, данные перкуссии и аускультации) оценивали до назначения антибиотика, через 72 ч терапии, на 7, 10 и 15-е сутки после начала лечения. Перед началом терапии и на 10—15-й день лечения всем пациентам выполняли общеклинический анализ крови, биохимические исследования крови (определение уровня билирубина, креатинина, мочевины, активности трансаминаз), а также рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях. Бактериологическое исследование проводили при наличии «информативной» мокроты — в которой при бактериоскопии содержалось лейкоцитов более 25, эпителиальных клеток менее 10 в поле зрения при малом увеличении микроскопа. Схема обследования пациентов приведена в табл. 2.

Таблица 2. Схема обследования пациентов

Обследование	Первичное обследование	Дни обследования			
		2—3-й	7-й	10-й	15-й (при необходимости)
Физикальное обследование	+	+	+	+	+
Анамнез болезни	+	—	—	—	—
Медикаментозный анамнез	+	—	—	—	—
Сопутствующие заболевания	+	—	—	—	—
Признаки и симптомы ВП	+	+	+	+	+
Общий анализ крови	+	—	—	+	+
Общий анализ мочи	+	—	—	+	+
Биохимические тесты	+	—	—	+	+
Рентгенологическое обследование	+	—	—	+	+
Бактериологический посев мокроты с определением чувствительности к АБ	+	+	—	+	—
Побочные реакции	—	+	+	+	+
Оценка клинической эффективности	—	+	+	+	+
Оценка переносимости	—	+	+	+	+

Клинічну ефективність антибіотика оцінювали по клініко-рентгенологічним показателям. Клінічно ефективним препаратом вважалися, якщо повністю зникли симптоми захворювання або значительно зменшилася їх вираженість, а також вираженість рентгенологічних змін після завершення дослідження.

Безпечність терапії визначали по частоті виникнення побічних реакцій, їх вираженості, необхідності призначення симптоматичної терапії, відміни препарату.

### РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕННЯ

Мікробіологічне дослідження мокроты проведено тільки у пацієнтів з «інформативною» мокротою — у 7 (30,4%) пацієнтів. Виділено *S. pneumoniae*, *S. agalacticus*, *H. influenzae*, *S. saprophyticus*, *St. aureus*. Во всіх випадках ці мікроорганізми були чутливі до гатифлоксацину. Динаміка основних симптомів в процесі лікування представлена в табл. 3.

Слід відзначити, що через 3 дні після початку лікування практично у всіх пацієнтів покращилася клінічна картина захворювання, температура тіла знизилася до субфебрильної у 22 (95,7%) пацієнтів, що дозволило перевести їх на пероральний прийом антибіотика.

У 1 (4,3%) пацієнта не досягнута позитивна динаміка (зберігалася гіпертермія 38,9—39,6 °С, симптоми інтоксикації, не зменшилася кашель, при рентгенологічному дослідженні визначали незначительне збільшення інфільтративних змін в легенях). Такі зміни течії захворювання вважали як неефективність призначеної антибіотикотерапії, що послужило приводом для зміни антибіотика (була призначена комбінована терапія калію амоксициліном/клавуланатом і ципрофлоксацином внутрішньовенно).

При аналізі результатів лабораторних досліджень крові на 10—15-й день лікування виявлено достовірне зменшення кількості лейкоцитів: з  $(11,5 \pm 4,8)$  до  $(7,0 \pm 2,1) \times 10^9/\text{л}$  ( $P < 0,05$ ), і зниження СОЕ: з  $(13,8 \pm 10,0)$  до  $(6,2 \pm 2,5)$  мм/ч ( $P < 0,05$ ).

При контрольній рентгенографії к 10-му дню після початку лікування повністю розпустилася пневмонічна інфільтрація в 13 (56,5%) випадках,

у 10 — частково розпустилися інфільтративні зміни в легенях. К 15—20-му дню дослідження ні у одного пацієнта, закінчившого лікування досліджувані препаратом, рентгенологічно не виявлялися ознаки запальної інфільтрації в легенях.

Аналіз клінічних і рентгенологічних даних показує, що клінічна ефективність СТ гатифлоксацином середі хворих, почавших лікування, склала 95,7%.

У всіх 23 пацієнтів, отримавших гатифлоксацин («Теврис»), оцінювали його безпеку. Тolerability препарату була задовільною. Побічних реакцій в період дослідження спостерігали у 5 (21,7%) хворих. Во всіх випадках це були скарги на нудоту і діарею, які вимагали призначення симптоматичного лікування. Одному з цих пацієнтів (4,3%) через три дні терапії припинили вводити гатифлоксацин і призначили інший антибіотик (калію амоксицилін/клавуланат) внаслідок виникнення вираженої діарейної синдрому.

### ВИВОДИ

Гатифлоксацин є новим фторхінолоном, що володіє високою активністю *in vitro* в відношенні всіх потенціальних збудителів небагатої пневмонії. Через відсутність суттєвих відмінностей між фармакокінетичними параметрами гатифлоксацина при внутрішньовенному і пероральному введенні, вигідному профілю безпеки, можливість одноразового прийому в день стало можливим застосовувати його в СТ з раннім переходом на прийом препарату всередину, що дозволяє зменшити тривалість перебування пацієнта в стаціонарі і зменшити загальну вартість терапії без зниження клінічної ефективності калію амоксициліном/клавуланатом.

Настоянє дослідження продемонструвало, що ступінчаста терапія гатифлоксацином «Теврисом» (внутрішньовенне крапельне введення 400 мг 1 раз в день в течение 2—3 днів з переходом на пероральний прийом 400 мг 1 раз в день) дозволяє досягти високої ефективності у пацієнтів з ВП III—IV категорії в якості монотерапії. Ступінчастий спосіб введення антибіотика сприяє значительному зменшенню економічних витрат.

Таблиця 3. Динаміка основних симптомів в процесі лікування

Симптом	До лікування	Дні від початку лікування			
		3-й	7-й	10-й	15-й
Лихорадка	91,3% (21)	34,8% (8)	0	0	0
Одишка	78,3% (18)	21,7% (5)	0	0	0
Кашель	100% (23)	95,7% (22)	47,8% (11)	13,0% (3)	4,3% (1)
Мокрота	69,6% (16)	65,2% (15)	30,4% (7)	4,3% (1)	0
Хрипи	86,9% (20)	78,3% (18)	17,4% (4)	4,3% (1)	0

Примітка. В дужках вказано абсолютне кількість пацієнтів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзюблик А.Я., Мухин А.А., Симонов С.С. Ступенчатая терапия амоксициллином/клавуланатом калия больных с внебольничной пневмонией тяжелого течения // Укр. химиотерапевт. журн.— 1999.— № 3 (3).— Р. 36—38.
2. Панчук С.Н. Почти все о гатифлоксацине // *Medicus Amicus*.— 2005.— № 2.
3. Страчунский Л.С., Веселов А.В., Кречиков В.А. Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии // *Клин. микробиол. и антимикробная химиотер.*— 2003.— Т. 5, № 1.
4. Страчунский Л.С., Розенсон О.А. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов // *Клин. фармакол. и терапия.*— 1997.— № 6 (4).— С. 11—15.
5. Фещенко Ю.И. Современные подходы к лечению больных пневмонией // *Укр. химиотерапевт. журн.*— 1999.— № 1.— Р. 4—9.
6. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Горovenko Н.Г. «Респираторный» фторхинолон левофлоксацин (Таваник) представитель новых фторхинолонов в лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей // *Укр. химиотерапевт. журн.*— 2001.— № 2 (10).— Р. 7—12.
7. Eisen S., Miller D., Woodward R. et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance // *Arch. Intern. Med.*— 1990.— 150.— Р. 1881—1884.
8. Gajjar D.A., LaCreta F.P., Uderman H.D. et al. A dose-escalation study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenous gatifloxacin in healthy adult men // *Pharmacotherapy*.— 2000.— 20 (6 Pt 2).— Р. 49S—58S.
9. Grasela D.M., Christofalo B., Kollia G.D. et al. Safety and pharmacokinetics of a single oral dose of gatifloxacin in patients with moderate to severe hepatic impairment // *Pharmacotherapy*.— 2000.— 20 (6) II.— Р. 87S—94S.
10. Jewesson P. Cost-effectiveness and value of an IV switch // *Pharmacoeconomics*.— 1994.— 5 (Suppl 2).— Р. 20—26.
11. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy // *Clin. Drug Invest.*— 1996.— 11 (Suppl 2).— Р. 1—9.
12. Jewesson P. Pharmaceutical, pharmacokinetic and other considerations for intravenous to oral stepdown therapy // *Can Infect Dis J.*— 1995.— 6 (Suppl A).— Р. 11—16.
13. LaCreta F.P., Kaul S., Kollia G.D. et al. Interchangeability of 400-mg intravenous and oral gatifloxacin in healthy adults // *Pharmacotherapy* 2000.— 20 (6 Pt 2) Suppl.— Р. 59S—66S.
14. Nakashima M., Uematsu T., Kosuge K. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM - 115, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans // *Antimicrob Agents Chemother.*— 1995.— 39 (12).— Р. 2635—2640.
15. Nathwani D. Cost-effectiveness considerations for combination therapies. In: *Antibiotic combination therapy — the role of ciprofloxacin* // Cambridge Medical Publications.— 1997.— 19.
16. Perry C.M., Ormrod D., Hurst M., Onrust S.V. Gatifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections // *Drugs*.— 2002.— 62 (1).— Р. 169—207.
17. Press R.A. The use of fluoroquinolones as anti-infective transition therapy agents in community acquired pneumonia // *Pharmacotherapy*.— 2001.— Vol. 21, N 7, Pt. 2.— Р. 100S
18. Quintiliani R., Cooper B., Briceland L. et al. Economic impact of streamlining antibiotic administration // *Am. J. Med.*— 1987.— 82 (Suppl 4A).— Р. 391—394.
19. Van den Brande P., Vondra V., Vogel F. et al. Sequential therapy with cefuroxim followed by cefuroxim axetil in community-acquired pneumonia // *Chest*.— 1997.— 112.— Р. 406—415.
20. Wise R., Andrews J.M., Ashby J.P. et al. A study to determine the pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of gatifloxacin following a single oral dose // *J. Antimicrob Chemother.*— 1999.— 44 (5).— Р. 701—704.

## ЗАСТОСУВАННЯ «РЕСПІРАТОРНОГО» ФТОРХІНОЛОНУ ГАТИФЛОКСАЦИНУ ДЛЯ СХІДЧАТОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПОЗАЛІКАРНЯНІЙ ПНЕВМОНІЇ

С.С. Симонов, Л.І. Пархотик

Результати проведеного дослідження свідчать, що східчаста терапія гатифлоксацином у пацієнтів з позалікарняною пневмонією III—IV категорії дає змогу досягти високої клінічної ефективності та безпеки.

## THE USE OF «RESPIRATORY» OF FLUOROQUINOLONE GATIFLOXACIN IN THE STEPWISE THERAPY OF COMMONLY ACQUIRED PNEUMONIA

S.S. Simonova, L.I. Parhotnik

The results of the carried out investigations show that stepwise Gatifloxacin therapy in patients of commonly acquired pneumonia of the III—IV category makes it possible to gain the high clinical efficacy and safety.