

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО РЕСПИРАТОРНОГО ФТОРХИНОЛОНА ГАТИФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ НЕГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Ю.М. Мостовой, Т.В. Константинович, А.В. Демчук

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Ключевые слова: тяжелые негоспитальные пневмонии, лечение, гатифлоксацин.

Пневмония (ПН) занимает одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости нижних дыхательных путей. Заболеваемость негоспитальной пневмонией (НП) среди взрослого населения составляет 4,3—4,7 на 1000 населения, смертность от этого заболевания — 10,0—13,3 на 100 тысяч населения (2—3% заболевших). Ключевыми возбудителями НП являются пневмококки, *H.influenzae*, микоплазма, хламидия, легионелла, золотистый стафилококк, в 23—36% случаев возбудитель не идентифицируется [1]. Риск развития госпитальной пневмонии (ГП) составляет 0,3—20% в зависимости от профиля отделения, при этом смертность колеблется от 10 до 80%, причем по данным многих авторов, она существенно не зависит как от особенностей возбудителя, так и от характера назначаемого лечения. Ключевые возбудители ГП — золотистый стафилококк, клебсиелла, пневмококк, синегнойная палочка, кандида, *H.influenzae*, в 31,1% возбудитель не идентифицируется. Одной из главных проблем, как для НП, так и для ГП, яв-

ляется проблема роста резистентности штаммов возбудителей к назначаемым антибактериальным препаратам.

Соответственно приказу № 499 МЗ Украины от 28.10.2003 года одним из методов решения вопроса резистентных штаммов микроорганизмов, вызывающих развитие пневмоний, есть назначение в качестве альтернативного стартового антибактериального препарата группы фторхинолонов, формирующих так называемую группу респираторных препаратов. Для эмпирической терапии ГП нетяжелого и тяжелого течения респираторные фторхинолоны являются препаратами выбора.

Существует международная классификация фторхинолоновых антибактериальных средств (Cierman Paul Ehxlich Society, 1998), которая разделяет их на 2 класса и 4 поколения (табл. 1) [3].

По механизму действия ФХ относятся к бактерицидным препаратам, принцип действия которых состоит в нарушении синтеза ДНК бактериальной клетки. Однако этот класс препаратов от-

Таблица 1. Международная классификация фторхинолоновых антибактериальных средств (Cierman Paul Ehxlich Society, 1998)

I класс Классические ФХ	II класс Респираторные ФХ
<p>1 поколение препараты с ограниченными показаниями клинического применения (норфлоксацин)</p>	<p>3 поколение препараты с повышенной активностью против грамположительных и атипичных возбудителей (левофлоксацин, спарфлоксацин)</p>
<p>2 поколение препараты с широким спектром показаний клинического применения, но с низкой антипневмококковой активностью (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, энноксацин, флероксацин)</p>	<p>4 поколение препараты с повышенной активностью против грамположительных, грамотрицательных, атипичных и анаэробных возбудителей (гатифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)</p>

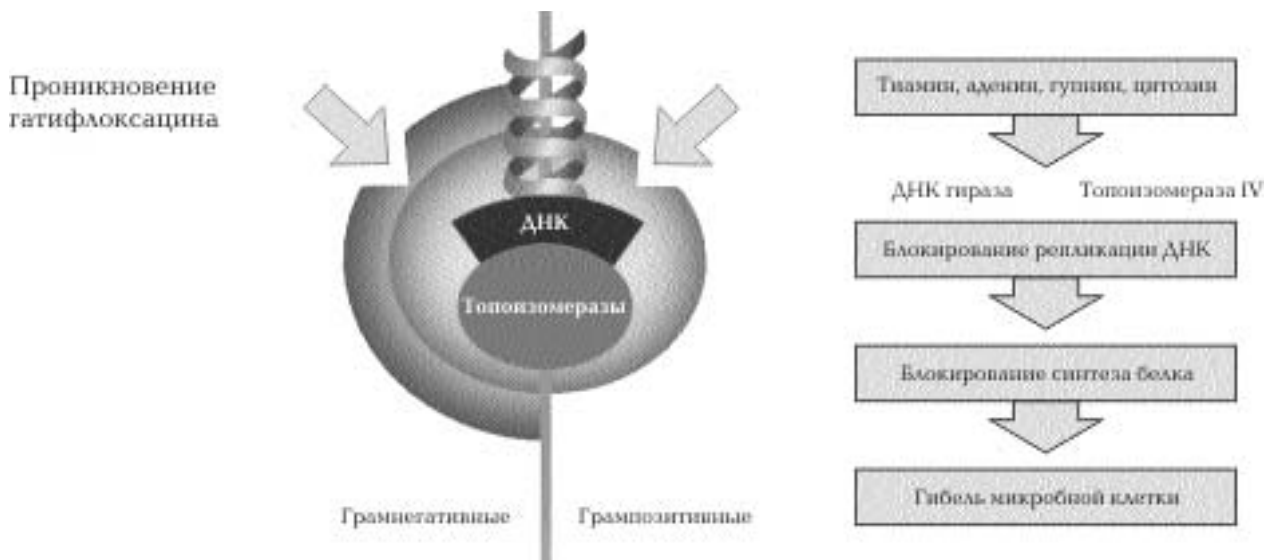


Рис. 1. Механизм действия фторхинолонов

личается от других известных антибиотиков, поскольку в качестве основного пути действия имеет 2 мишени: первая — блокада ДНК-гиразы — фермента, ответственного за процесс сверхспирализации ДНК бактериальной клетки — разрушение генетического кода бактерий без обратного восстановления и вторая — блокада топоизомеразы IV — фермента, ответственного за отделение дочерних молекул ДНК [2—4].

Имея уникальный механизм антибактериального действия фторхинолоновые препараты в настоящее время являются единственным классом лекарственных средств, который по своим микробиологическим, фармакодинамическим и клиническим эффектам способен конкурировать с природ-

ными и полусинтетическими пенициллинами. Этот класс антибиотиков на сегодня наименее уязвим в аспекте резистентности к распространенным возбудителям пневмонии [3, 4]. Создание ФХ с пневмококковой активностью повлекло за собой пересмотр подходов в стандартах антибиотикотерапии верхних и нижних дыхательных путей (приказ № 499 МЗ Украины, 2003), который определяет ФХ как препараты выбора и резерва для лечения пневмоний с тяжелым течением [1].

Добавление активного радикала 8-Н₃СО к традиционному ципрофлоксацину позволило создать препараты нового, респираторного типа, которые выгодно его отличают. Классические ФХ действуют только на один фермент, имеют при этом отно-

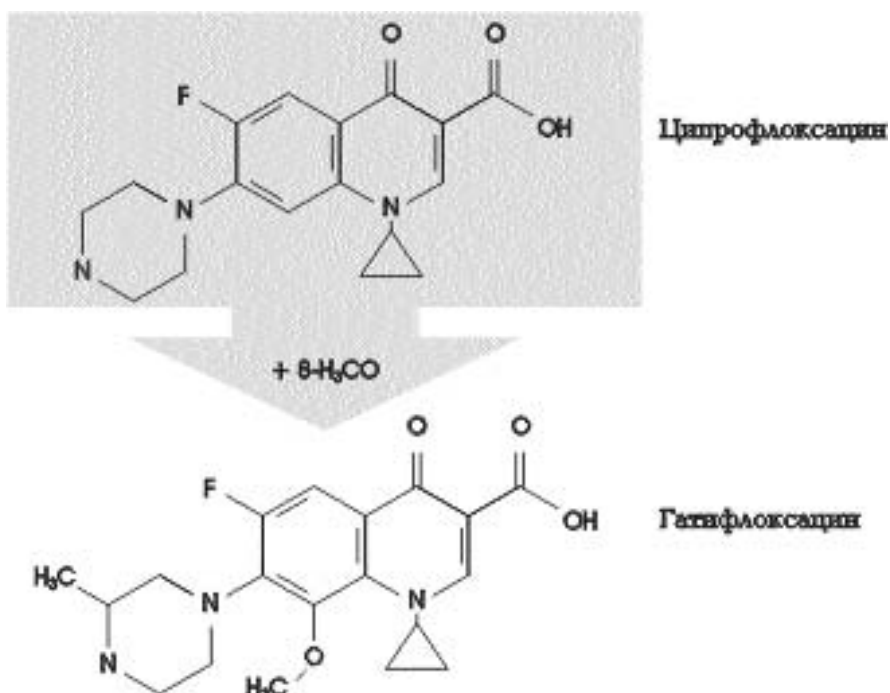


Рис. 2. Химическая структура классических и новых фторхинолонов

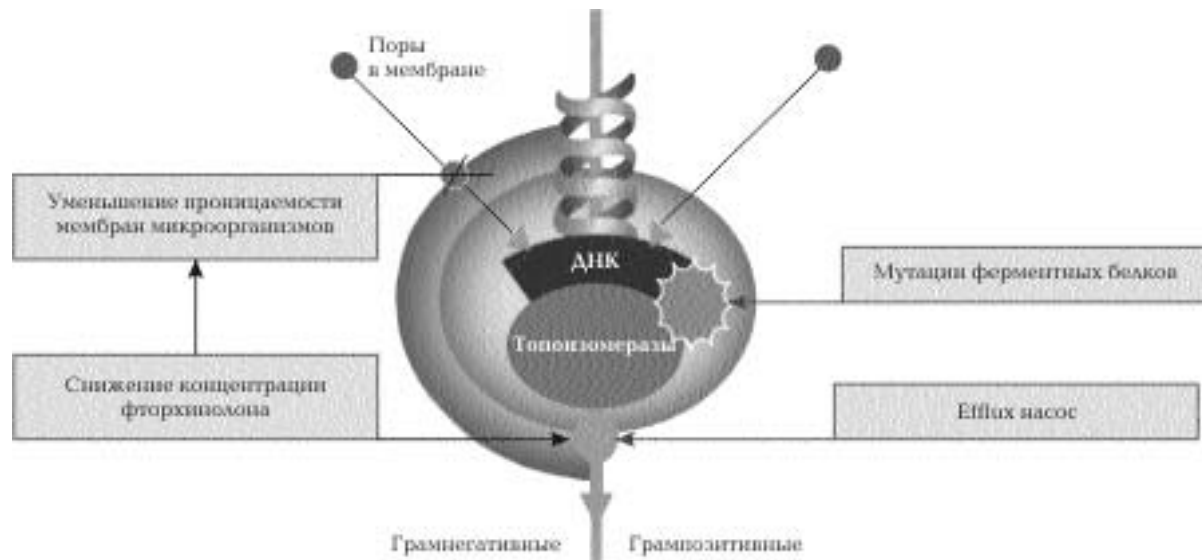


Рис. 3. Механизмы резистентности возбудителей к фторхинолонам

сительно узкий спектр действия и высокую вероятность развития резистентности возбудителя. Новые респираторные ФХ влияют на оба фермента, обладая при этом более широким спектром действия на патогенные пневмонии и минимальной вероятностью возникновения резистентности возбудителя.

Один из представителей 4-го поколения ФХ респираторной группы — препарат гатифлоксацин (тебрис), выпускаемый компанией «Мили Хелскере Лтд.» (Великобритания). Препарат обладает широким спектром антибактериального действия против большинства патогенов, относящихся к классу грамположительных, грамотрицательных, в том числе штаммов, продуцирующих β -лактамазу. Особенностью гатифлоксацина (тебриса) является его высокая активность против атипичной и анаэробной микрофлоры, микобактерий туберкулеза и хеликобактера.

Антибактериальный спектр гатифлоксацина (тебриса)

Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности, а именно к нему чувствительна грамположительная флора (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus*), грамотрицательная флора (*E. coli*, *Proteus sp.*, *K. pneumoniae*, *Shigella sp.*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*). Особенность гатифлоксацина (тебриса) — его высокая активность против группы так называемых атипичных возбудителей инфекции (*Ch. pneumoniae*, *L. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), а также бактерицидный эффект против анаэробной флоры (*B. fragilis*, *C. perfringens*, *Peptococcus*), что выгодно выделяет препарат в группе респираторных фторхинолонов по сравнению с 3 поколением лекарственных средств, не обладающих подобным действием.

Немаловажен фактор, особенно на современном этапе, когда четко определяется тенденция возрас-

тания резистентности к химиопрепаратам микобактерий туберкулеза, высокой активности гатифлоксацина (тебриса) по отношению к данному возбудителю.

Фармакокинетические характеристики гатифлоксацина (тебриса)

Препарат выпускается в двух формах — парентеральной (раствор для инфузий — 200,0 мл (400 мг) и пероральной — таблетки, покрытые оболочкой по 400 мг, что дает возможность обосновать проведение ступенчатой терапии и высокую фармакологическую экономичность. Длительный период элиминации в плазме (около 7—17 ч) обеспечивает возможность однократного введения в сутки. При этом суточная доза составляет 400 мг, кратность приема — 1 раз/сут, средняя длительность лечения — 7—14 дней в зависимости от клинической ситуации. Биодоступность гатифлоксацина (тебриса) достигает 96% при пероральном применении, что в большинстве случаев исключает необходимость парентерального введения препарата и обеспечивает высокий комплаенс в лечении пациентов. Концентрация гатифлоксацина в тканях совпадает/превышает концентрации препарата в сыворотке крови, что создает высокий антимикробный эффект в органах-мишенях (в частности в легочной ткани).

Благодаря уникальному механизму антибактериальной активности препарат имеет минимальную вероятность развития резистентности микроорганизмов. Единственный путь выведения через почки обеспечивает возможность не корректировать дозу при печеночной недостаточности.

Цель исследования — изучение клинической эффективности гатифлоксацина (тебриса), используемого в качестве монотерапии в дозе 400 мг/сут однократно при лечении негоспитальных пневмоний 3—4 клинических групп.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ІССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе городского пульмонологического, терапевтического, реанимационного и инфекционного отделений ГКБ № 1 г. Винницы в январе—марте 2005 года.

Согласно разработанным критериям включения в исследование, в нем принимали участие пациенты обоих полов старше 18 лет, у которых выявлялись рентгенологически подтвержденные признаки НП, требующей госпитализации.

В исследование включен 31 больной с тяжелой НП (мужчины — 15 (48,4%) женщины — 16 (51,6%). Средний возраст больных $(40,8 \pm 18,1)$ года (17—79 лет). НП 3 группы была у 26 (83,9%) пациентов, НП 4 группы — у 5 (16,1%).

До назначения гатифлоксацина (тебриса) все пациенты получали антибактериальные препараты различных групп без клинического эффекта (табл. 2). Средняя продолжительность предшествующей терапии составила — $(10,7 \pm 7,2)$ дня.

Симптомы тяжелого инфекционного поражения нижних дыхательных путей наблюдались почти у всех пациентов: кашель, одышка, боль в грудной клетке, лихорадка, интоксикация (табл. 2). Кровохарканье отмечали 6 (19,4%) больных. Перкуторно-аускультативные признаки очагового уплотнения легочной ткани доминировали в клинике НП у большинства обследуемых. Двусторонний процесс наблюдался у каждого третьего больного. Односторонняя инфильтрация чаще выявлялась в левом легком — у 15 (48,4%) лиц. Лейкоцитоз выявлялся у 8 (25,8%) пациентов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево — у 7 (22,6%). Лейкопения и анемия отмечены у 4 (12,9%) больных.

Осложненное течение НП наблюдалось в 10 (32,3%) случаях, что проявлялось бактериальной деструкцией легких — 3 (9,7%), экссудативным плевритом — 3 (9,7%), эмпиемой плевры — 2 (6,5%), респираторным дистресс-синдромом — 1 (3,2%), острым миокардитом — 1 (3,2%).

Таблица 2. Антибактериальные препараты, лечение которыми предшествовало назначению гатифлоксацина (тебриса)

Группа антибиотиков	Абс.	%
Цефалоспорины	10	32,3
Пенициллины	9	29,0
Макролиды	5	16,1
Фторхинолоны	3	9,7
Антибиотики других групп	6	19,4

Гатифлоксацин (тебрис) назначали по ступенчатой схеме: в течение 2—5 дней препарат вводили внутривенно капельно однократно в сутки в дозе 400 мг. Далее после улучшения состояния больного: снижение температуры тела, одышки, выраженности интоксикации, положительная аускультативная динамика, больного переводили на пероральный прием препарата в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 10—12 дней.

Эффективность и безопасность гатифлоксацина (тебриса) оценивали в соответствии с критериями Европейского пособия по клинической оценке антимикробных лекарственных веществ (1993), при котором рассматривались 3 клинические ситуации:

- клиническое выздоровление — состояние, при котором выраженность клинических симптомов соответствует начальному уровню;
- клиническое улучшение — уменьшение симптомов заболевания и нормализация температуры тела;
- клиническая неэффективность — нет позитивной динамики.

Первая и вторая трактовалась как «клинический успех», третья — как «клиническая неудача».

Таблица 3. Характеристика симптомов НП до начала лечения гатифлоксацином (тебрисом)

Симптом	Абс.	%
Кашель	31	100
Одышка	22	71,0
Плевральная боль	25	80,6
Кровохарканье	6	19,4
Лихорадка	20	67,7
Интоксикация	31	100
Бронхиальное дыхание	4	12,9
Ослабленное дыхание	27	87,1
Хрипы, крепитация, шум трения плевры	26	83,9
Одностороннее поражение	22	71,0
Двустороннее поражение	9	29,0

Безопасность терапии оценивали по частоте возникновения побочных явлений, которые возникли во время проведения клинического испытания.

Эффективность применения гатифлоксацина (тебриса) оценивали в соответствии с предложенной оригинальной анкетой, в которой при помощи разработанной аналоговой шкалы выраженности симптомов в баллах учитывалась динамика клинических признаков, лабораторных показателей, рентгенологической картины в легких. При этом динамику клинических и лабораторных симптомов учитывали до начала лечения, в процессе лечения (на 3—5-е сутки терапии) и после окончания лечения (эффективность) — на 3—5-е сутки после окончания приема препарата. Рентгенологическую эффективность оценивали в конце терапии.

Результаты трактовали так: «улучшение» — при улучшении или полном исчезновении рентгенологических признаков НП, «ухудшение» — ухудшение или появление новых рентгенологических признаков НП по сравнению с исходными, «без изменений» — не было улучшения по сравнению с исходной рентгенограммой.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета статистических программ SPSS 11 версии для Windows с использованием параметров описательной статистики. Статистическую степень значимости отличий показателей в динамике оценивали при помощи непараметрического теста Фридмана для нескольких связанных выборок при этом уровень значимости был принят $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 31 больного, включенного в исследование, клинический успех достигнут у 30 (96,8%). Одна пациентка (3,2%) умерла через 2 суток от начала введения препарата. Пациентка поступила в тяжелом состоянии в реанимационное отделение. Погибла от нарастающей дыхательной недостаточности вследствие развившегося на фоне НП острого респираторного дистресс-синдрома.

Положительная клиничко-лабораторная динамика симптомов отмечалась уже на 3—5-е сутки терапии, что выразилось в уменьшении кашля, степени одышки в среднем на 25% от исходных проявлений. Интоксикация (слабость, потливость, утомляемость) уменьшилась вполнину. Выраженность болевого синдрома снизилась на три четверти (рис. 4).

Наблюдалось также статистически значимое уменьшение выраженности ослабления дыхания на четверть, бронхиального дыхания — вполнину, лихорадки — на три четверти (рис. 5).

Анализ динамики основных показателей общего анализа крови позволил установить, что степень ускорения СОЭ уменьшилась в среднем на 25%, лейкоцитоз и сдвиг формулы влево — на 50% ($P < 0,001$) (рис. 6.). Также нормализовался уровень сатурации кислорода, который был снижен в первый день заболевания у большинства больных.

На 3—5-е сутки после отмены препарата полностью исчезли одышка, болевой синдром, нормали-

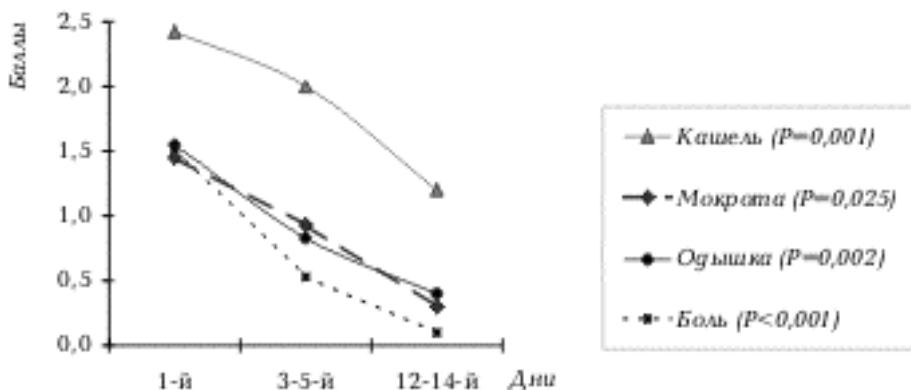


Рис. 4. Динамика основных субъективных симптомов негоспитальной пневмонии

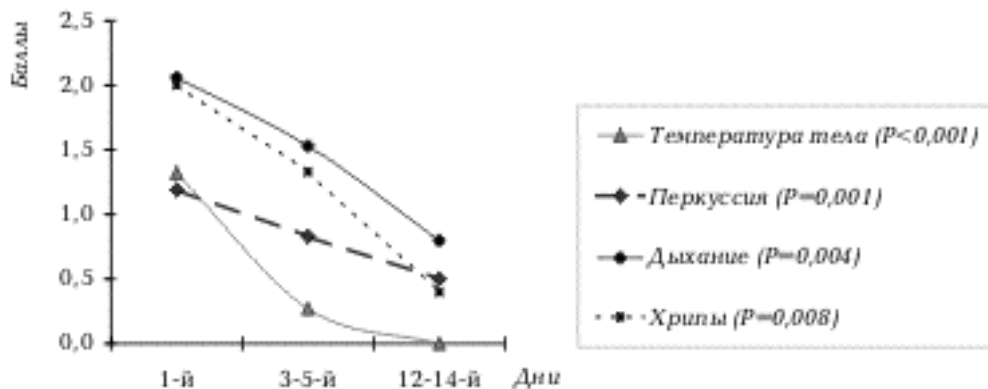


Рис. 5. Динамика основных объективных симптомов негоспитальной пневмонии

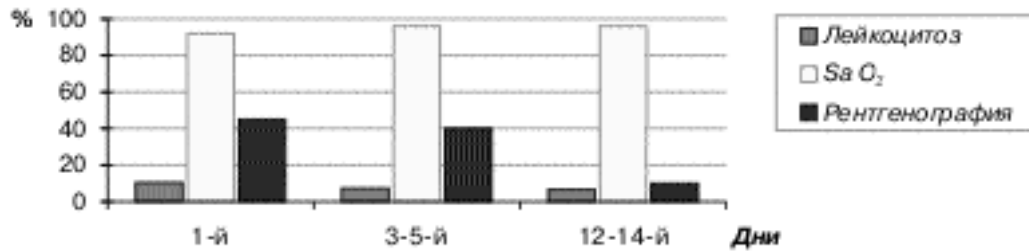


Рис. 6. Динаміка даних додаткових методів обстеження у больових негоспітальної пневмонією

зовалась рентгенологічна картина в легенях, покращилися показники крові.

Побічні явища спостерігали у 4 (12,9%) пацієнтів. Сосудиста реакція на внутрішньовенне введення гатифлоксацина (тебріса) розвилась у 1 (3,2%) пацієнтки. Кратковременне послаблення стула відзначали троє (9,7%) больових. Ці явища були недовготривалими і не вимагали скасування препарату.

ВИВОДИ

Гатифлоксацин (тебріс) є високо ефективним антибактеріальним препаратом для лікування тяжких негоспітальних пневмоній з ускладненим перебігом. Препарат добре переноситься, виникаючі побічні явища коротковременні, не впливають на ефективність препарату і не вимагають його скасування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інструкція про негоспітальну пневмонію у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія / Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003.
2. Сигоренко С.В. Роль хинолонов в антибактеріальній терапії. Механізм дії, стійкість мікро-

організмів, фармакокінетика і переносимість // Рус. мед. журн.— 2003.— № 2.

3. Феценко Ю.И., Мостовой Ю.М. Фторхинолоновые антибактериальные препараты (общие сведения, клиническое применение) / Лекция для врачей.— К., 2002.— 26 с.

4. Press R.A. The use of fluoroquinolones as anti-infective transition therapy agents in community acquired pneumonia // Pharmacotherapy.— 2001.— Vol. 21, N 7.— P. 100S.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО РЕСПІРАТОРНОГО ФТОРХІНОЛОНУ ГАТИФЛОКСАЦИНУ В ЛІКУВАННІ ТЯЖКИХ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ

Ю.М. Мостовий, Т.В. Константинович, А.В. Демчук

Вивчено клінічну ефективність гатифлоксацину (тебрісу), що використовують як монотерапію негоспітальних пневмоній 3—4 клінічних груп. Доведено високу ефективність прийому цього антибактеріального препарату в дозі 400 мг на добу одноразово при негоспітальних пневмоніях з ускладненим перебігом. Гатифлоксацин добре переноситься хворі, побічні явища коротковременні, не позначаються на ефективності лікарського засобу й не вимагають його відміни.

THE EXPERIENCE OF THE USE OF A NEW RESPIRATORY FLUOROQUINOLONES GATYFLOXACINE IN THE TREATMENT OF SEVERE NON-HOSPITAL PNEUMONIA

Yu.M. Mostovoy, T.V. Konstantinovich, A.V. Demchuk

Clinical effectiveness of gatyfloxacin (Tebris) has been studied that is used as a monotherapy of non-hospital pneumonia in 3—4 clinical groups. The high effectiveness has been shown in the process of administration of this antibacterial drug as a single dose of 400 mg/day at non-hospital pneumonia with complicated course. Gatyfloxacin is well tolerated by the patients, the side effects are of short duration, they neither affected the effectiveness of this medicinal product nor resulted in its withdrawal.