

Опыт применения левофлоксацина у больных с внебольничной пневмонией в инфекционном стационаре

И.В. Гончарова, Г.Л. Днепровская, Ю.В. Щерба, А.А. Яковлев

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний [1]. Ежегодно ВП переносит 1,5% населения развитых стран [2], в нашей стране – 1,0–1,5% [3]. Несмотря на широкий арсенал антибактериальных средств, терапия этого заболевания по-прежнему является непростой задачей. К факторам риска неблагоприятного исхода ВП относятся пожилой возраст, наркомания, лейкопения, бактериемия, сопутствующие заболевания [3–5]. При нетяжелых формах ВП и отсутствии факторов риска (75–80% всех случаев) летальность не превышает 1% [6], но при тяжелом течении заболевания она может достигать 25–50% [3, 5].

Неудачи в лечении могут объясняться возрастанием этиологической роли ранее называвшихся “атипичными” возбудителей – микоплазм, хламидий, легионелл, коксиелл, пневмоцист, а в последнее время – появлением совершенно новых вирусов и формированием новых ассоциаций возбудителей (вирусно-вирусно-бак-

териальных, вирусно-бактериально-бактериальных, бактериально-бактериальных и др.), а также развитием резистентности к антибактериальным препаратам и резким увеличением доли иммунокомпрометированных лиц [7, 8].

Важнейшим шагом при ВП после определения необходимости госпитализации является выбор антибиотика, который практически всегда назначается эмпирически. Подобная тактика оправдана, поскольку даже небольшая задержка с началом этиотропной терапии повышает риск летального исхода [6, 9].

В настоящее время при среднетяжелой и тяжелой ВП у госпитализированных больных препаратами выбора служат защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II и III поколений, новые макролиды [10].

Согласно нашим данным, бензилпенициллин остается достаточно эффективным у молодых больных с легкой и среднетяжелой ВП без факторов риска, ранее не леченных антибиотиками и без указаний на возможную роль “атипичных” возбудителей.

Введение в клиническую практику респираторных фторхинолонов нового поколения, обладающих высокой активностью против основных возбудителей ВП, дало основание использовать препараты этой группы для эмпирической монотерапии при среднетяжелом, тяжелом и осложненном течении ВП, а также при наличии факторов риска развития осложнений.

Основными факторами, определяющими клиническую эффективность антибиотиков, являются спектр их действия, фармакокинетические свойства и уровень резистентности возбудителей. Наличие у препарата парентеральных и пероральных лекарственных форм позволяет применять его в виде

ступенчатой терапии, имеющей безусловные клинические и экономические преимущества. Этим требованиям отвечает левофлоксацин (Таваник). Препарат активен в отношении большинства потенциальных возбудителей ВП, доступен в лекарственных формах для парентерального введения и для приема внутрь, отличается высокой биодоступностью и приемлемым профилем безопасности [3, 11, 12].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности левофлоксацина в виде ступенчатой монотерапии у больных с ВП среднетяжелого и тяжелого течения, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 40 взрослых больных с клинико-рентгенологическим подтверждением очагово-инфильтративного процесса в легких, госпитализированных в клиническое отделение респираторных вирусных инфекций. Обязательным условием было наличие среднетяжелой или тяжелой формы ВП, которые характеризовались интоксикацией, явлениями компенсированной дыхательной недостаточности, выраженными рентгенологическими изменениями в легких (очагово-сливная или сливная инфильтрация в одной или нескольких долях) при наличии ряда дополнительных условий [4]. В исследование не включали пациентов: с легким течением ВП; принимавших любые антибактериальные препараты на догоспитальном этапе; беременных или кормящих грудью. Обследуемые больные были разделены случайным образом на две группы по 20 человек.

Помимо общеклинических методов, обследование включало бакте-

Ирина Витальевна Гончарова – научный сотрудник НИИ гриппа РАМН.

Галина Леонидовна Днепровская – врач-инфекционист, зав. отделением Городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург.

Юрий Васильевич Щерба – профессор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, руководитель клиники респираторных вирусных инфекций у взрослых НИИ гриппа РАМН.

Алексей Авенирович Яковлев – профессор, главный врач Городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург.

риологическое изучение мокроты количественным и качественным методами для определения этиологии пневмонии [13]. У больных, поступивших позднее пятого дня лихорадки, проводилось бактериологическое исследование крови. Серологическое исследование проводилось для выявления вирусной или «атипичной» этиологии (микоплазмы, хламидии, легионеллы, коксиеллы и др.). Больные ежедневно осматривались врачом-инфекционистом, производилась двукратная термометрия. Рентгенография органов грудной клетки осуществлялась не менее двух раз за время пребывания больного в стационаре.

Больные I группы в качестве антимикробной терапии получали левофлоксацин по ступенчатой схеме «5 + 5» (пять дней внутривенно по 500 мг и пять дней внутрь в таблетках по 500 мг 2 раза в сутки). Показаниями для перехода на использование таблетированной формы препарата являлись: нормализация температуры тела (или снижение с фебрильной до субфебрильной), отчетливое уменьшение явлений интоксикации, уменьшение выраженности респираторных симптомов при отсутствии факторов риска неблагоприятного исхода [9, 10, 14]. В отдельных случаях, когда подобный результат за 5 дней не достигался, длительность курса парентерального введения препарата увеличивали: у двух больных внутривенные введения продолжали 7 дней (схема «7 + 5»). Отдельных комментариев требуют три наблюдения. У одного больного, имевшего в анамнезе лекарственную непереносимость, после первого внутривенного введения левофлоксацина появилась экзантема, которая была расценена как аллергическая реакция на препарат, в связи с чем он был отменен. В двух других случаях режим введения левофлоксацина был существенно изменен: у больного с абсцедирующей пневмонией потребовалось увеличение внутривенной дозы препарата с отказом от ступенчатой терапии, а у больного с выявленным туберкулезом легких – подключение к терапии противотуберкулезных препаратов.

Больные II группы в качестве эмпирической терапии получали парентерально один антибактериальный препарат или более. В зависимости от тяжести, наличия осложнений и

факторов риска применялись бензилпенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды, цефалоспорины в сочетании с макролидами. Длительность парентерального введения антибиотиков составляла 10 дней. При неэффективности терапии (сохранение лихорадки и интоксикации более 48–72 ч на фоне лечения) или выделении возбудителя, нечувствительного к назначенному антибиотику, производилась замена антибактериального препарата на другой или назначение двух антибиотиков. Наиболее часто в таких случаях использовались комбинации β-лактамов с аминогликозидами или цефалоспоринов с макролидами.

Помимо антимикробной терапии пациентам в зависимости от тяжести и ведущих синдромов назначалась соответствующая патогенетическая и симптоматическая терапия.

Контроль за эффективностью и безопасностью препаратов у всех больных осуществлялся ежедневно. Продолжительность нахождения в стационаре составила 14 дней. Терапевтическая эффективность подтверждалась при наличии следующих признаков:

- 1) положительная клиническая динамика (в первую очередь, уменьшение интоксикации и респираторных симптомов);
- 2) нормализация или достоверная положительная динамика лабораторных показателей;
- 3) уменьшение объема или полное исчезновение инфильтрации при контрольном рентгенологическом исследовании на 12–14-й день лечения.

Результат лечения оценивался как выздоровление при исчезновении симптомов активной инфекции и отсутствии инфильтративных изменений на контрольной рентгенограмме. Результат лечения оценивался как улучшение при неполном исчезновении симптомов заболевания, но при положительной динамике клинических, лабораторных и рентгенологических данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст больных составил $40,9 \pm 14$ лет, мужчин было 23 (57,5%), женщин – 17 (42,5%). На ранних сроках от начала заболевания (1–3-и сутки) в стационар поступило 10 больных (25%), в поздние сроки

(позже 7 сут) госпитализировано также 10 пациентов. В среднем больные поступали в стационар на 5-е сутки от начала болезни.

Указания на сопутствующие хронические бронхолегочные заболевания были у 5 пациентов (12,5%). Другая сопутствующая патология включала гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца, хронические заболевания органов пищеварения и мочевого выделения. Отмечены случаи хронической интоксикации алкоголем и употребления наркотиков, ведущих к приобретенному иммунодефициту.

Сравниваемые группы пациентов достоверно не различались по возрасту и половому составу, наличию сопутствующей патологии и хронических интоксикаций, давности заболевания, характеру и тяжести воспалительного процесса в легких (соотношению среднетяжелых и тяжелых форм).

Лихорадка наблюдалась у всех больных ВП, кашель различной интенсивности – у 39 больных (97,5%), в том числе с гнойной мокротой – у 7 (17,5%) и слизисто-гнойной – у 17 (42,5%), одышка различной степени – у 11 (27,5%), боли в грудной клетке при кашле и дыхании отмечались также у 11 пациентов. При аускультации у большинства (34–85%) больных выслушивались локальные влажные хрипы. Локализация очагово-инфильтративных изменений в легких была следующей: нижняя доля справа – 27,5%, нижняя доля слева – 20%, средняя доля справа – 7,5%, верхние доли справа и слева – по 17,5% случаев. Поражение двух долей правого легкого имело место у 5 больных (12,5%), двусторонний процесс диагностирован у 2 (5%), плевральный выпот осложнил течение заболевания у 3 обследованных (7,5%). Клинический анализ крови демонстрировал лейкоцитоз у 24 больных (60%) (в среднем $12,2 \pm 5,5 \times 10^9/\text{л}$), при этом у всех наблюдался палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Увеличение СОЭ (в среднем $31,0 \pm 15,4$ мм/ч) до начала терапии отмечено у 29 больных (72,5%). В целом заболевание было расценено как среднетяжелое у 35 больных (87,5%) и тяжелое у 5 (12,5%).

В результате лечения (табл. 1 и 2) в течение 3–5 дней у большинства больных отмечалось улучшение самочувствия, характеризовавшееся нормали-

Таблица 1. Тяжесть течения и исходы ВП за период стационарного лечения

Характеристика	Число пациентов	
	I группа	II группа
Тяжелое течение	3	2
Среднетяжелое течение	17	18
Полное разрешение инфильтрации на рентгенограмме	8	7
Клинико-рентгенологическое и лабораторное улучшение	11	13

Таблица 2. Динамика клинических симптомов в ходе лечения

Сроки исчезновения симптомов (сутки от начала лечения)	I группа	II группа
Лихорадка	1,4 ± 1,1	3,1 ± 1,5*
Кашель и мокрота	16,4 ± 3,9	16,8 ± 3,3
Болевой синдром	6,5 ± 2,6	6,3 ± 3,3
Одышка	3,0 ± 1,6	3,0 ± 1,7

* Различия достоверны при $p < 0,05$.

зацией температуры тела (в I группе достоверно быстрее), исчезновением адинамии, урежением кашля, облегчением или ликвидацией болевого синдрома, изменением характера мокроты. Катаральная симптоматика (кашель и мокрота) была купирована в среднем через 16 сут с тенденцией к ускорению этого процесса в I группе. У лиц старше 40 лет, имевших в анамнезе хроническую бронхолегочную патологию, катаральные симптомы сохранялись дольше, до конца госпитализации, однако во всех случаях к концу лечения кашель становился слабым, а жалоб на наличие гнойной мокроты не предъявлял ни один больной. Положительная динамика отмечена у всех больных и при объективном обследовании. К окончанию лечения локальные влажные хрипы сохранялись только у 3 пациентов с сопутствующей бронхолегочной или сердечной патологией.

Отсутствие на контрольной рентгенограмме признаков инфильтрации зафиксировано у 15 пациентов (37,5%). Более ранние сроки ее разрешения были характерны для больных с ВП молодого и среднего возраста без хронических заболеваний, поступивших преимущественно на ранних сроках заболевания, с небольшой инфильтрацией (в одном легком в объеме не более одной доли) при первичном обследовании. У остальных больных при контрольной рентгенографии сохраня-

лись очагово-инфильтративные изменения, однако в большинстве случаев отмечалось уменьшение их объема и интенсивности. Лейкоцитоз сохранялся к концу лечения у 11 больных (27,5%) без достоверных различий между группами. Нормализация СОЭ происходила медленно, независимо от применявшихся антибиотиков, и она оставалась повышенной к концу терапии почти у половины больных каждой группы.

В данном исследовании пусковой характер гриппозной инфекции (А и В) в генезе ВП был установлен у 6 больных (15% всех случаев). Бактериальные возбудители оказались представлены в основном *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *L. pneumophila* и *C. psittaci*, однако мы не считаем данный спектр высоко репрезентативным ввиду известных методических ограничений бактериологического метода исследования мокроты, что согласуется с результатами большого количества публикаций на эту тему [7, 10, 13].

При повторном микробиологическом исследовании мокроты у больных, получавших левофлоксацин, возбудители выделялись в 3–4 раза реже, чем у больных контрольной группы. Эти результаты согласуются с имеющимися в литературе данными о быстрой эрадикации возбудителя при применении респираторных фторхинолонов [11, 15, 16].

Все больные, получившие полный курс левофлоксацина, отмечали хорошую переносимость препарата, лишь у одного больного отмечено появление аллергической эритемы и у 2 больных – транзиторной эозинофилии, что не имело статистически значимых различий с контрольной группой.

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность левофлоксаци-

на, возможность удобного использования его при среднетяжелом и тяжелом течении внебольничной пневмонии в качестве монотерапии по ступенчатой схеме. Применение левофлоксацина в качестве эмпирической терапии ВП обеспечивает сокращение продолжительности интоксикационного синдрома, ускоряет исчезновение катаральных симптомов и приводит к более ранней эрадикации возбудителя из мокроты в сравнении со стандартным подходом, когда используется один, два или более антибиотиков. Возможна индивидуализация ступенчатого режима антибактериальной терапии левофлоксацином в зависимости от характера и тяжести заболевания у конкретного больного.

Список литературы

1. Huchon G. // Eur. Resp. Rev. 1998. V. 8. P. 391.
2. Bartlett J.G. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. P. 1618.
3. Ушкалова Е.А., Малогулова И.Ш. // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48. № 3. С. 33.
4. Дворецкий Л.И. // Пульмонология. 2003. Т. 13. № 2. С. 123.
5. Fine M.J. et al. // JAMA. 1996. V. 275. P. 134.
6. Ortqvist A. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. Suppl. 36. P. 40.
7. Щерба Ю.В. // Межрегиональная научная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика АМН СССР С.П. Карпова: Тез. докл. Томск, 7–10 октября 2003. С. 73.
8. Shcherba Yu.V. et al. // Strengthening Influenza Pandemic Preparedness Through Civil-military Co-operation: Symposium Materials, 2003, May 9–11, Saint-Petersburg, Russia. P. 28.
9. Ewig S. // Community-acquired pneumonia. Eur. Resp. Monograph. Huddersfield, 1997. V. 3. P. 13.
10. Чучалин А.Г. и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5. № 3. С. 198.
11. Буданов С.В., Смирнова Л.Б. // Антибиотики и химиотерапия. 2001. Т. 46. № 5. С. 31.
12. Davis R., Bryson H.M. // Drugs. 1994. V. 47. P. 677.
13. Митрохин С.Д. // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 5. С. 156.
14. Ноников В.Е. и др. // Пульмонология. 2003. Т. 13. № 2. С. 97.
15. Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2002. Т. 12. № 4. С. 71.
16. Яковлев С.В. // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. № 3. С. 116. ●