

Сравнение эффективности моксифлоксацина и комбинации цефтриаксон + азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом, у военнослужащих срочной службы

И.Ю. Носков¹, В.А. Руднов², А.С. Зубарев³,
Ю.Г. Лагерев⁴

¹Окружной военный госпиталь № 354,
Екатеринбург

²Кафедра анестезиологии и реаниматологии
УГМА, Екатеринбург

³ГКБ № 7, Екатеринбург

⁴Клинико-диагностический центр ГУЗ,
Екатеринбург

У 85 пациентов – военнослужащих срочной службы, госпитализированных в ОРИТ по поводу внебольничной пневмонии, осложнившейся развитием сепсиса, выполнена оценка эффективности монотерапии моксифлоксацином в сравнении с комбинацией цефтриаксон + азитромицин. В результате динамической оценки клинико-лабораторных показателей, включая параметры, характеризующие процесс системного воспаления и тяжесть органно-системной дисфункции, установлено, что ступенчатая терапия моксифлоксацином позволяет более быстро купировать синдром системного воспаления и сократить пребывание в ОРИТ в сравнении с комбинацией цефтриаксон + азитромицин.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, внебольничная пневмония у военнослужащих, сепсис.

Известно, что ранняя адекватная антибактериальная терапия (АБТ) играет определяющую роль в исходе сепсиса [2, 3]. Аналогичные данные получены и для тяжёлых форм внебольничной пневмонии (ВП) [1]. В последних рекомендательных документах в качестве стартовой схемы АБП тяжёлой ВП

рекомендуется комбинация цефалоспоринов 3-й генерации (цефтриаксон, цефотаксим) с антипневмококковой активностью с макролидами или респираторными фторхинолонами [4–6]. Если в отношении целесообразности первого варианта имеются достаточно весомые доказательства клинической эффективности, в частности при тяжёлой пневмококковой пневмонии, то необходимость добавления к респираторным фторхинолонам цефалоспоринов требует дополнительной аргументации [8–9, 11].

Цель исследования: оценка эффективности монотерапии моксифлоксацином в сравнении с комбинацией цефтриаксон + азитромицин в лечении внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом.

Материал и методы исследования

Дизайн: проспективное нерандомизированное контролируемое исследование.

В исследование включены 85 пациентов военно-служащих срочной службы с ВП, осложнившейся развитием сепсиса, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Окружного военного госпиталя (ОВГ) № 354 в период 2005–2008 гг. Диагноз пневмонии устанавливался на основании клинико-лабораторных данных и результатов рентгенологического исследования. Развитие сепсиса/тяжёлого сепсиса/септического шока констатировали по критериям АССР/SCCM (R. Bone и соавт., 1992).

Наличие органной дисфункции и степень её тяжести устанавливали на основании критериев шкалы SOFA в баллах, а оценку тяжести общего состояния пациентов проводили по шкале APACHE II при поступлении, на 2–3 и 5–7 сутки пребывания в ОРИТ. По выбору исследователя пациенты получали одну из схем АБТ:

1. Цефтриаксон – 2,0 г внутривенно + азитромицин 0,5 г перорально в течение 5 дней (49 человек).
2. Моксифлоксацин – 0,4 г внутривенно 3–4 дня с последующим переходом на приём препарата *per os* (62 человека).

Показаниями к переходу на пероральный приём моксифлоксацина служили отсутствие шока, регресс системной воспалительной реакции (СВР), температура тела менее 38 °С, улучшение общего самочувствия, возможность приёма пищи. Объём и содержание проводимой интенсивной терапии соответствовали национальным Рекомендациям (2005) и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2004)[2].

Для установления этиологии ВП у 37 больных перед началом терапии выполнялись бактериологическое исследование мокроты и посевы крови. Для определения вида возбудителя использовался микробиологический анализатор Sceptor (Becton Dickinson, США). Определение чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам проводилось диско-диффузионным методом в соответствии со стандартами NCCLS. У 31 больного при поступлении до начала лечения, а затем на 2–3 и 5–7 сутки иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Цитокин» (Санкт-Петербург) и «BioSource» (Europe S.A.) определяли в плазме крови содержание циркулирующих цитокинов – ИЛ-6; ФНО-α; ИЛ-10. Количественное содержание С-реактивного протеина (CRP) оценивали методом нефелометрии с помощью диагностических систем «Orion Diagnostica Oy» на аппарате Turbox Plus (Finland). Экспрессию HLA-DR на моноцитах исследовали методом иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD14-PE, HLA-DR-FITC (Catalag, USA). Анализ образцов проводился посредством проточной цитометрии на цитометре FacsCan (Becton Dickinson,

USA). В качестве контроля служили предельно допустимые границы нормальных значений у лиц 18–45 лет (здоровые доноры): для ИЛ-1; 6; 10 < 5 пг/мл; ФНО < 8 пг/мл; ИЛ-8 < 10 пг/мл; CRP < 1 мг/дл. Выраженность СВ в исходном состоянии оценивали измеряя содержание прокальцитонина в плазме крови с помощью полуколичественного теста.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows XP, программы BIOSTAT и ППП STATISTICA. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). О типе распределения в выборке судили по тестам Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилкса, а также по графическому соответствию нормальному распределению данных. О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента (t-тест) для количественных показателей с нормальным распределением, по непараметрическому критерию Манна–Уитни (U-тест) для количественных показателей с распределением отличным от нормального и по критерию z – для качественных показателей. При условии однородности дисперсий трёх групп для определения достоверности межгрупповых различий рассчитывали значение p дисперсионного анализа ANOVA-тест, а при неоднородности – H-тест Крускала–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для всех данных выполнялась полная описательная статистика в виде: процент больных в изучаемой популяции, среднее арифметическое значений, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, медиана значений, 25-й и 75-й перцентили.

Результаты исследования и обсуждение

Сравнительную оценку эффективности двух вариантов АБТ проводили по следующим направлениям:

- динамике содержания в крови ключевых цитокинов, формирующих системное воспаление и его маркеров;
- скорости регресса синдрома СВР и органной дисфункции;
- длительности антибактериальной терапии;
- длительности пребывания в ОРИТ;
- выживаемости.

Пациенты обеих групп, включённые в исследование, в своём исходном состоянии не отличались по возрасту и его тяжести, оцениваемой по шкалам APACHE II и SOFA (табл. 1).

Бактериологическое исследование крови и мокроты при поступлении до начала антибактериальной терапии было выполнено у 37 больных. Бактериemia зарегистрирована в 4-х случаях: *Streptococcus pneumoniae* – 2; *Staphylococcus warnerii* – 1; ассоциация *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* – 1. В мокроте возбудитель пневмонии был идентифицирован у 15 пациентов. У 10 из них это

Таблица 1. Общая характеристика больных			
Показатель	1-я группа (цефтриаксон + азитромицин)	2-я группа (моксифлоксацин)	P
Возраст	19,4 ± 1,0	19,8 ± 2,0	> 0,05
APACHE II, балл	6,0 ± 2,5	4,7 ± 2,2	> 0,05
SOFA, балл	3,9 ± 2,1	2,5 ± 1,5	> 0,05
Прокальцитонин, нг/мл	5,9 ± 4,4	5,9 ± 4,1	> 0,05
Частота бактериемии	2	2	

был пневмококк, у двух в сочетании с гемофильной палочкой, у 1 одного пациента – золотистый стафилококк, а у ещё одного – *Pseudomonas aeruginosa*. Принципиальных отличий в группах по этиологической структуре возбудителя не отмечено. В связи с тем, что исход пневмонии, осложнённой сепсисом, в наибольшей степени определяется течением СВР, при оценке эффективности АБТ мы рассматривали динамику ключевых провоспалительных цитокинов, одного из белков острой фазы и реактивности моноцитов по концентрации HLA-DR (табл. 2).

Взгляд на эффективность АБТ внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом с позиций системного воспаления, продиктован ещё и возможностью непосредственного вмешательства азитромицина в данный процесс через продукцию провоспалительных медиаторов, а также способность моксифлоксацина ограничивать либерацию не только липополисахарида, но липотейхоевой кислоты – экзотоксина, продуцируемого грамположительными микроорганизмами [7].

В результате анализа можно констатировать заметный регресс СВР при обоих вариантах АБТ. Это подтверждалось существенным снижением содержания IL-10 и CRP. Однако при более подробном рассмотрении следует отметить, что содержание IL-6 на фоне терапии моксифлоксацином снижалось существенно быстрее, чем при использовании комбинации цефтриаксона и азитромицина. Так, на третий день терапии фторхинолоном концентрация IL-6 была ниже исходной в 9,9 раза и только в 2,4 раза в контрольной группе. Регресс воспалительного ответа сопровождался нормализацией содержания в кровотоке IL-10. Данную динамику следует расценивать как весьма благоприятную, поскольку известно, что уровень данного цитокина коррелирует с исходом заболевания [12]. Содержание в крови CRP снижалось сравнимыми темпами при обеих схемах антибактериальной терапии. Затухание системного воспаления сопровождалось восстановлением функционального статуса пациентов и купированием синдрома полиорганной недостаточности. Тем не менее, если ориентироваться на значения шкалы SOFA выраженность органной дисфункции к третьему этапу при терапии моксифлоксацином была меньше ($p = 0,02$), также как и длительность синдрома системной воспалительной реакции – $2,5 \pm 1,5$ vs. $1,4 \pm 0,8$ дня. Судя по содержанию HLA-DR рецепторов на моноцитах можно утверждать об отсутствии у больных, включённых

Таблица 2. Динамика системной воспалительной реакции при различных вариантах антибиотикотерапии						
Параметр	Цефтриаксон + азитромицин, n = 15			Моксифлоксацин, n = 14		
	1-й этап	2-й этап	3-й этап	1-й этап	2-й этап	3-й этап
TNF-α, пг/мл	5,7 ± 3,0	6,7 ± 3,2	9,2 ± 8,6	10,7 ± 3,7	9,4 ± 1,8	9,1 ± 3,1
IL-6, пг/мл	237 ± 326	95 ± 173*	34 ± 60*†	579 ± 397	59 ± 47*	36 ± 35*†
IL-10, пг/мл	2,7 ± 3,0	1,4 ± 2,4	4,3 ± 5,8	17,6 ± 21,9	4,8 ± 4,2*	5,2 ± 4,2*
CRP, мг/дл	202 ± 139	100 ± 133*	15,5 ± 14,5*†	183 ± 127	70,4 ± 57,4*	18,6 ± 13,5*†
HLA-DR, %	69 ± 20	70 ± 32	93 ± 6	57 ± 27	61 ± 31	71 ± 34
SOFA, балл	3,9 ± 2,1	2,3 ± 1,8	1,6 ± 1,2	2,5 ± 1,5	1,3 ± 1,1	0,7 ± 0,8

Примечание. 1-й этап – при поступлении; 2-й этап – 3-й день; 3-й этап – 5–7-й день, * – $p < 0,05$ – по сравнению с 1-м этапом;

† – $p < 0,05$ – по сравнению со 2-м этапом

Таблица 3. Клиническая эффективность монотерапии моксифлоксацином и комбинации цефтриаксон/азитромицин

Показатель	Моксифлоксацин	Цефтриаксон/ азитромицин
Длительность синдрома СВР, дни	1,4 ± 0,8*	2,5 ± 1,4
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	2,7 ± 1,3*	3,9 ± 1,4
Длительность пребывания в госпитале, дни	22,4 ± 4,1	21,7 ± 3,4
Длительность антибиотикотерапии, дни	7,0 ± 0,4*	10,0 ± 0,5

в исследование феномена «иммунного паралича», однако при комбинированном варианте терапии наблюдалось более быстрое повышение лейкоцитарной активности, что могло быть связано с иммуномодулирующим действием азитромицина [7]. Более быстрое купирование синдрома СВР при лечении моксифлоксацином влияло и на длительность пребывания в ОРИТ – она была статистически значимо короче, также как и общая продолжительность антибиотикотерапии (табл. 3).

Несмотря на достаточно высокую исходную тяжесть состояния, наличие синдрома полиорганной дисфункции и летальных исходов в обеих группах больных не отмечалось. Безусловно, отсутствие летальности от тяжёлой внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы в наших наблюдениях во многом связано с молодым возрастом и отсутствием значимой фоновой патологии. В этой связи мы не считаем возможным экстраполировать полученные результаты на всю популяцию больных с ВП. Должны быть выполнены соответствующие исследования.

Заключение

Ступенчатая терапия моксифлоксацином внебольничной пневмонии, осложнённой сепсисом, у военнослужащих срочной службы позволяет более быстро купировать синдром системного вос-

паления и сократить пребывание в ОРИТ по сравнению с комбинацией цефтриаксон/азитромицин.

Литература

1. Houck P., Bratzler D., Nsa W. *et al.* Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia // Arch Intern Med. 2004; 164: 637–644.
2. Dellinger R.P., Carlet J., Masur H. *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for of severe sepsis and septic shock // Crit Care Medicine. 2004; 32: 858–873.
3. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004; 130.
4. Mandell L., Bartlett J., Dowell S. *et al.* Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults // Clin Inf Dis. 2003; 37: 1405–1433.
5. Niederman M., Mandell L., Anzueto A. *et al.* Guidelines for the management of adults of community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention // Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
6. British Thoracic Society Standards Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults.
7. Macrolides as biologic response modifiers: immunomodulatory and anti-inflammatory effects // Chest 2004; 125: Suppl: 415–785.
8. Martinez R., Horcajada J.P., Almela M. *et al.* Addition of a macrolides to a β -lactams based empirical antibiotic regimen is associated with lower in hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia // Clin Inf Dis. 2003; 36: 389–395.
9. Baddour LM, Yu V., Klugman K. *et al.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia // Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 440–447.
10. Fogarty C., Siami G., Kohler R. *et al.* Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxon sodium and erythromycin followed by claritromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults // Clin Inf Dis. 2004; 38: 16–23.
11. Lode H., Choudhri S., Haverstock D. *et al.* Efficacy and safety of sequential IV\PO moxifloxacin for treatment of severe community-acquired pneumonia // Critical care. 2002; 6: Suppl1: 88.
12. Glynn P., Coakley R., Killgallen I. *et al.* Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community-acquired pneumonia // Thorax. 1999; 54: 51–55.