

Застосування левофлорксацину в лікуванні позалікарняної пневмонії у практиці сімейного лікаря

В.І. Ткаченко¹, О.Б. Яценко¹, К.В. Бабіченко², Х.М. Кухарчук¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Богуславський центр первинної медико-санітарної допомоги

Позалікарняна пневмонія (ПЗП) – одне з найбільш актуальних захворювань в практиці сімейного лікаря. Вибір антибіотика при її лікуванні залишається актуальним питанням у зв'язку зі змінами спектра і резистентності збудників. Мета нашого дослідження – проаналізувати клінічну ефективність та переносимість левофлорксацину в лікуванні ПЗП.

Проліковано левофлорксацином 500 мг/добу курсом 10 днів 28 хворих на ПЗП з нетяжким перебігом, наявними супутніми захворюваннями, які не потребували госпіталізації, віком 56,49±2,72 року, 12 чоловіків і 16 жінок. Статистичний аналіз – Excel 2007.

Антибактеріальна терапія левофлорксацином була успішною (з досягненням клінічного вилікування) у 92,8% хворих на ПЗП. На тлі терапії прояви ПЗП зменшувались уже на 2–7-й день хвороби: у 27 (96%) хворих на 2–3-й день знижувалась температура тіла; у 27 (96%) хворих на 7-у добу зменшувались прояви кашлю і продуктування мокротиння, загальне клінічне поліпшення до 7-го дня терапії було відзначено у 21 (75%) хворих, на 14-й день відзначено достовірне зниження рівня лейкоцитів крові (від 10,8±1,3 до 6,0±1,8 клітин × 10⁹/л; $p=0,001$) і ШОЕ (від 24±3,1 до 12±2,9; $p=0,001$).

Висновки. Застосування левофлорксацину в лікуванні ПЗП є клінічно ефективним та безпечним, препарат Леволет, зручний для вживання і добре переноситься хворими.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, антибактеріальна терапія, левофлорксацин, Леволет.

Позалікарняна пневмонія (ПЗП) – одне з найбільш актуальних захворювань в практиці сімейного лікаря. Захворюваність на пневмонію у Європі коливається від 2 до 15 випадків на 1000 осіб на рік. Поширеність пневмонії серед дорослого населення Росії становить 5–8 випадків на 1000 осіб. У США щорічно реєструють 2–3 млн випадків ПЗП, з приводу яких здійснюється близько 10 млн лікарських візитів на рік. Загальна летальність при пневмонії сягає 20–30 випадків на 100 тис. осіб на рік. Смертність серед амбулаторних хворих з низьким ступенем ризику не переважає 1%, а у хворих, госпіталізованих з пневмонією, – до 14% (у критичних хворих – до 30–40%). Усе перераховане дозволяє розглядати це захворювання як одне з найбільш проблемних для системи охорони здоров'я [1].

У якості збудника пневмонії в 20–60% зустрічається *S.pneumoniae*. *H. influenzae* зустрічається рідше (3–10%), але частота його виділення збільшується у літніх людей; *S.aureus* і *K.pneumoniae* (3–5%) та інші грамнегативні бактерії (3–10%) виділяють зазвичай у літніх, ослаблених і імунокомпрометованих хворих.

Атипові мікроорганізми (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*) зустрічаються у хворих з ПЗП з частотою 10–20% [2].

Відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» розрізняють пневмонію легкого, середньотяжкого та тяжкого перебігу. Однак досі не вироблено чітких критеріїв щодо розподілу пневмонії легкого та середньотяжкого перебігу. Оскільки обсяг діагностичних та лікувальних заходів при пневмонії цих ступенів тяжкості майже однаковий, доцільно об'єднати їх в одну групу – пневмонію з нетяжким перебігом [3].

Діагноз ПЗП є встановленим за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше 2 клінічних ознак із наведених нижче:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38 °С;
- кашель з виділенням мокротиння;
- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз (більше 10×10⁹/л) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%).

Основою лікування ПЗП є застосування антибіотиків. Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, зволікання з терміновим призначенням антибіотиків зумовлює значне підвищення ризику смерті таких хворих [3].

Необхідність регулярного звернення до теми вибору антибіотика при лікуванні пневмонії можна пояснити, принаймні, двома причинами – змінами спектра і резистентності збудників ПЗП і появою в клінічній практиці нових антибактеріальних препаратів [1].

В амбулаторних умовах для лікування хворих на ПЗП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, за наказом МОЗ України від 19.03.2007 № 128 альтернативним препаратом є респіраторний фторхінолон III–IV покоління, наприклад, левофлорксацин, який є ефективним при пневмоніях різної етіології і може застосовуватись у вигляді монотерапії як препарат першого ряду або при неефективності комбінації макролідів з β-лактаміним антибіотиком.

Показання до призначення респіраторного фторхінолону III покоління левофлорксацину внутрішньо у вигляді монотерапії при лікуванні ПЗП наступні:

- хворі з високим ризиком інфекції, спричиненої резистентним пневмококом,
- вік > 65 років,

- лікування бета-лактамами антибіотиками протягом останніх 3 місяців,
- алкоголізм,
- імуносупресивні стани, включаючи терапію глюкокортикоїдами,
- важкі супутні захворювання (хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, пухлина, цукровий діабет, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічні розлади),
- хворі після неефективного первинного лікування (пеніциліни, макроліди, пероральні цефалоспоринони та ін.) [1, 3].

Можливість використання левофлоксацину як препарату першого ряду при лікуванні ПЗП (рівень доказовості А) визначає широкий спектр його антибактеріальної активності, висока біодоступність, особливості фармакокінетики та розподілу в органах дихання, добра переносимість [6, 7]. Доведена його висока ефективність при інфекціях не тільки респіраторного тракту, позалікарняних і госпітальних пневмоніях, але і інфекціях сечовивідних шляхів. Монотерапія респіраторними фторхінолонами (у тому числі левофлоксацином) можлива замість комбінації двох антибактеріальних засобів [4].

Левофлоксацин добре всмоктується і характеризується високою біодоступністю (до 99%). При цьому створюються високі концентрації препарату в слизовій оболонці бронхів, альвеолярних макрофагах, легеневої паренхімі, що перевищують такі в сироватці крові. Препарат добре проникає в тканини, після його одноразового вживання концентрація в тканині легені в 25 разів перевищує концентрацію в крові. У рідині на поверхні епітелію нижніх дихальних шляхів левофлоксацин накопичується в концентрації у 12 разів більшій, ніж мінімальна інгібірна концентрація для *S.pneumoniae*. Період його напіввиведення 68 год, що дозволяє застосовувати левофлоксацин 1 раз на день (добова доза 500 мг) і зумовлює хорошу прихильність до терапії в дозі 500 мг. Левофлоксацин зазвичай добре переноситься. Препарату меншою мірою, ніж іншим фторхінолонам, властиві гепато- і фототоксичність, подовження QT-інтервалу на електрокардіограмі. Препарат не слід призначати особам з алергією до будь-яких хінолонів, а також дітям, вагітним і годуючим матерям [1, 4, 6–8].

Левофлоксацин доступний як у формах для вживання всередину, так і для внутрішньовенного введення, що дозволяє проводити так звану ступеневу терапію (двоетапне застосування антибактеріальних препаратів, тобто перехід з парентерального на пероральний шлях введення) [1, 5].

Найбільш широко застосовують схему ступеневої монотерапії левофлоксацином, що виявилася ефективною при лікуванні ПЗП середньотяжкого перебігу у більшості хворих: по 500 мг внутрішньовенно кожні 24 год протягом 2–3 діб з подальшим переходом на пероральне вживання по 500 мг кожні 24 год [4].

Дані проведених досліджень з лікування ПЗП, спричиненої *S.pneumoniae*, стійким до еритроміцину, засвідчили, що призначення левофлоксацину (внутрішньовенно або всередину по 500 мг на добу протягом 7–14 днів) приводило до клінічного успіху у 96,3% випадків; елімінація мікроорганізмів відбулася у 96,8%. У хворих з ПЗП, спричиненою пневмококами, стійкими до пеніциліну, застосування левофлоксацину 500 мг 1 раз на добу зумовило клінічний і бактеріологічний ефект у 100% випадків. Хороші результати

отримані у хворих з ПЗП, спричиненою атипovими мікроорганізмами. При 7–14-денному лікуванні левофлоксацином (по 500 мг 1 раз на добу) 128 хворих з позалікарняної пневмонією, викликаною *S.pneumoniae* або *M.pneumoniae*, клінічний ефект отримано в 96,4% і 98,9% випадків відповідно. За іншими даними бактеріологічний ефект левофлоксацину у 20 хворих з пневмонією, спричиненою *S.pneumoniae*, дорівнював 80%. У 26 хворих з легіонельозною пневмонією ефективність левофлоксацину становила 92,3% [2].

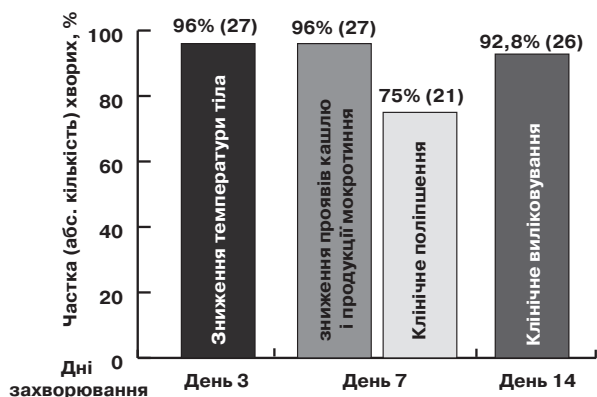
В узагальненій роботі встановлено, що ефективність левофлоксацину при пневмонії, спричиненої *L.pneumophila*, *M.pneumoniae* або *S.pneumoniae*, становить 92%, 100% і 96% відповідно, а в цілому при лікуванні 191 хворого з інфекцією, спричиненою цими мікроорганізмами, ефект спостерігали у 184 (96%); при застосуванні препаратів порівняння (цефтріаксон внутрішньовенно, цефуроксим ацетил всередину і амоксицилін клавуланат) ефективність при пневмонії, спричиненої атипovими мікроорганізмами, відзначена відповідно у 83%, 100% і 93% (в цілому у 93 з 99 хворих – 94%) [2, 4–6].

Аналізуючи дані літератури, було встановлено, що при емпіричному лікуванні хворих з ПЗП ефективність левофлоксацину у багатьох випадках вища (клінічна – 96%, бактеріологічна – 99%), ніж інших антимікробних препаратів: кларитроміцину (65%), рокситроміцину (98%), пеніциліну (77%), амоксицилін / клавуланату (91%), амоксициліну (84%), піперациліну (96), цефтріаксону (90%). Клінічна ефективність 6 з 7 включених в огляд фторхінолонів перевищувала 90% (у тому числі левофлоксацину – 96%); бактеріологічний ефект левофлоксацину досягає 90%. Таким чином, фторхінолони, у тому числі левофлоксацин, при емпіричному лікуванні пневмонії чинять більш виражений клінічний і бактеріологічний ефект, ніж бета-лактами та/або макроліди. На підставі аналізу низки робіт зазначається, що висока ефективність левофлоксацину при лікуванні пневмонії поєднується з хорошим показником вартість–ефективність [2, 5–8].

Мега дослідження: визначити клінічну ефективність та переносимість левофлоксацину в лікуванні ПЗП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проліковано 28 хворих на ПЗП з нетяжким перебігом, які не потребували госпіталізації, віком $56,49 \pm 2,72$ року, 12 чоловіків і 16 жінок. У 92% пацієнтів були наявні супутні захворювання, включаючи серцеві, шлунково-кишкові, хронічні легеневі хвороби чи цукровий діабет. Діагноз ПЗП пацієнтам був встановлений за діагностичними критеріями відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». Усім хворим проводили курс антибіотикотерапії левофлоксацином (препарат Леволет виробництва компанії «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.») 500 мг 1 раз на добу протягом 10 днів. З метою оцінювання ефективності та безпеки застосування левофлоксацину всім хворим проводили клініко-лабораторне обстеження в динаміці – фізикальний огляд, термометрія, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рентгенографія органів грудної клітки, ЕКГ. Оцінювання клінічної ефективності (виліковування + поліпшення) на 7–14-й день лікування проводили з урахуванням рекомендацій Європейського керівництва з клінічної оцінки проти інфекційних лікарських засобів. Статистичний аналіз проводили за допомогою Excel 2007.



Клінічне покращення та виліковування хворих, що отримували левофлоксацин

Під клінічним виліковуванням розуміли зникнення усіх симптомів захворювання і відсутність необхідності в подальшій антибактеріальній терапії

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані проведеного дослідження показали, що практично у всіх хворих на тлі терапії левофлоксацином було відзначено суттєве клінічне поліпшення вже на 5–7-у добу. Під клінічним поліпшенням розуміли значне зменшення числа і вираженості симптомів хвороби, але без повного їх усунення; яке, тим не менш, не потребує більш тривалого застосування антибактеріальної терапії. При цьому у 96% хворих на 2–3-й день дослідження відзначали статистично значуще зниження температури тіла, на 7-у добу – зменшення кашлю і зниження кількості мокротиння. Клінічне поліпшення до 7-го дня терапії було відзначено у 21 (75%) хворого і до 14-го дня – виліковування у 26 (92,8%) хворих (малюнок).

Таким чином, клінічна ефективність (з виліковуванням) антибактеріальної терапії левофлоксацином склала 92,8%. Крім того, на тлі терапії у хворих було відзначено до-

стовірне зниження рівня лейкоцитів крові (від $10,8 \pm 1,3$ до $6,0 \pm 1,8$ клітин $\times 10^9$ /л; $p=0,001$) і ШОЕ (від $24 \pm 3,1$ до $12 \pm 2,9$; $p=0,001$).

Переносимість антибіотикотерапії оцінювали одноразово по закінченні дослідження за наступною шкалою: відмінна – відсутність побічних ефектів; хороша – легкі побічні ефекти, які не потребують медичного втручання; задовільна – помірні побічні ефекти, необхідно призначення препаратів для їхнього усунення; погана – виражені побічні ефекти, що вимагають відміни препарату.

Під час лікування левофлоксацином побічні явища були відзначені у 3 пацієнтів (діарея – в 1, нудота – в 1, сухість у роті – в 1). Усі побічні реакції були легкими і транзиторними, ні в одному випадку не знадобилася відміна препарату через небажані реакції. Змін у біохімічних показниках та ЕКГ відзначено не було. Переносимість препарату була визнана відмінною у 81% хворих, доброю – у 19% хворих. Усі хворі, включені в дослідження, відзначили зручну форму призначення антибактеріального препарату.

ВИСНОВКИ

Застосування левофлоксацину в лікуванні позалікарняних пневмоній (ПЗП) є клінічно ефективним та безпечним, препарат Леволет виробництва компанії «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.» зручний для вживання і добре переноситься хворими. Антибактеріальна терапія левофлоксацином була успішною (з досягненням клінічного виліковування) у 92,8% хворих на ПЗП. На тлі терапії прояви ПЗП зменшувались вже на 2–7-й день хвороби: у 27 (96%) хворих на 2–3-й день знижувалась температура тіла; також у 27 (96%) хворих на 7-у добу зменшувались прояви кашлю і продукування мокротиння. Загальне клінічне поліпшення до 7-го дня терапії було відзначено у 21 (75%) хворого.

Крім того, на тлі терапії у хворих було відзначено достовірне зниження рівня лейкоцитів крові на 14-й день лікування (від $10,8 \pm 1,3$ до $6,0 \pm 1,8$ клітин $\times 10^9$ /л; $p=0,001$) і ШОЕ (від $24 \pm 3,1$ до $12 \pm 2,9$; $p=0,001$).

Применение левофлоксацина в лечении внебольничной пневмонии в практике семейного врача

В.И. Ткаченко, О.Б. Ященко, К.В. Бабиченко, К.Н. Кухарчук

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее актуальных заболеваний в практике семейного врача. Выбор антибиотика при ее лечении остается актуальным вопросом в связи с изменениями спектра и резистентности возбудителей. Цель нашего исследования – проанализировать клиническую эффективность и переносимость левофлоксацина в лечении ВП. Пролечено левофлоксацином 500 мг/сут курсом 10 дней 28 больных с ВП нетяжелого течения с имеющимися сопутствующими заболеваниями, которые не нуждались в госпитализации, возрастом $56,49 \pm 2,72$ года, 12 мужчин и 16 женщин. Статистический анализ – Excel 2007. Антибактериальная терапия левофлоксацином была успешной (с достижением клинического излечения) 92,8% больных ВП. На фоне терапии проявления ВП уменьшались уже на 2–7-й день болезни: у 27 (96%) больных на 2–3-й день снижалась температура тела; у 27 (96%) больных на 7-й день уменьшались проявления кашля и продукция мокроты, общее клиническое улучшение до 7-го дня терапии было отмечено у 21 (75%) больного, на 14-й день отмечено достоверное снижение уровня лейкоцитов крови (от $10,8 \pm 1,3$ до $6,0 \pm 1,8$ клеток $\times 10^9$ /л; $p=0,001$) и СОЭ (от $24 \pm 3,1$ до $12 \pm 2,9$; $p=0,001$).

Выводы. Применение левофлоксацина в лечении ВП является клинически эффективным и безопасным препаратом Леволет, удобен для приема и хорошо переносится больными.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, переносимость, левофлоксацин, Леволет.

The use of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia in the practice of the family doctor

V.I. Tkachenko, O.B. Yashchenko, K.V. Babichenko, K.N. Kuharchuk

Community-acquired pneumonia – one of the most actual diseases in the practice of family doctors. The choice of antibiotic treatment remains unclear due to changes in the spectrum of pathogens and resistance. The aim of our study – to analyze the clinical efficacy and tolerability of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. Materials and methods. 28 patients with community-acquired pneumonia of mild course with existing comorbidities that did not require hospitalization, were treated by Levofloxacin, age – $56,49 \pm 2,72$ years, 12 men and 16 female. Statistic analyse – Excel 2007. Results. Levofloxacin was successful (with achieving clinical efficacy) in 92.8% of patients. During the therapy symptoms of illness decreased at the 2–7 day: body temperature decreased on 2–3 days in 96% (27) patients; cough and sputum production decreased 96% (27) patients for 7 days, overall clinical improvement was noted in 21 patients (75%) on 7th day of therapy, significant decrease in white blood cells ($10,8 \pm 1,3$ to $6,0 \pm 1,8 \times 10^9$ /л; $p=0,001$) and erythrocyte sedimentation rate (from $24 \pm 3,1$ to $12 \pm 2,9$; $p=0,001$) - on day 14. Conclusion. The use of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia is clinically effective, safe and well tolerated.

Key words: community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, tolerability, levofloxacin, Levolet.

Сведения об авторах

Ткаченко Виктория Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: witk@ukr.net

Ященко Оксана Борисовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Бабиченко Клавдия Васильевна – Богуславский районный центр первичной медико-санитарной помощи, 09700, Киевская область, г. Богуслав, ул. Франка 27

Кухарчук Кристина Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Цой А.Н. Место левофлоксацина в фармакотерапии внебольничной пневмонии [Текст] / Цой А.Н., Архипов В.В. – Режим доступа: <http://www.medee.ru/post/view/1417>

2. Яковлев В.П. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов [Текст] / Яковлев В.П., Литовченко К.В. – Режим доступа: http://www.coralmed-corp.ru/news_brend.php?ELEMENT_ID=2211&SECTION_ID=373

3. Наказ МОЗ України від 19.03.2007

№ 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» [Текст]. – Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html

4. Ноников В.Е. Левофлоксацин (Таваник) при лечении пневмоний /Фарматека для практикующих врачей [Текст] / Ноников В.Е., Мышьяков В.И. // Архив журналу. 2011. – № 4. – Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8064>

5. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [Текст] // Клиника микробиологии антимикробной химиотерапии. – 2003. – 3. – С. 198–224.

6. Синопальников А.И. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых [Текст] / Синопальников А.И., Дуганов В.К. // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 15. – С. 26–34.

7. Синопальников А.И. Левофлоксацин в лечении внебольничной пневмонии: 20 лет успешного применения [Текст] / Синопальников А.И., Романовских А.Г. // Клинический микробиологический химиотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 35–45.

8. Березняков И.Г. Левофлоксацин: новые возможности терапевтического использования [Текст] / Березняков И.Г. // Болезни и антибиотики. – 2009. – № 2 (2). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10623>.

Статья поступила в редакцию 20.11.2014