

В.Е.Ноников, О.В.Макарова, В.Е.Маликов

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ

Центральная клиническая больница Медицинского центра УД Президента России, Москва

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: CONSECUTIVE THERAPY WITH LEVOFLOXACIN

V.E.Nonikov, O.V.Makarova, V.E.Malikov

Summary

The aim of the study was to investigate efficacy and tolerability of levofloxacin given consecutively intravenously and orally in moderate community-acquired pneumonia. The study involved 19 patients (11 females and 8 males), the average age was 43.3 yrs. The efficacy and tolerability were assessed at the 2–4-th day of the therapy and at the 3–5-th and 21–28-th days after finishing the treatment. All the patients firstly received the intravenous levofloxacin for 3 days, then they took it orally in the dose of 500 mg daily for 6.8 day in average. According to clinical and radiological monitoring results this mode was effective in 18 patients. Adverse digestive effects were noted in 2 patients for short time and abolished after taking eubiotic and antispasmodic drugs.

Резюме

Целью исследования было изучение эффективности и переносимости левофлоксацина при последовательном внутривенном и пероральном применении в лечении больных внебольничной пневмонией среднетяжелого течения. В исследовании участвовали 19 больных (11 женщин и 8 мужчин), средний возраст составил 43,3 года. Эффективность и переносимость левофлоксацина оценивалась на 2–4-й день лечения, на 3–5-й и 21–28-й день после завершения терапии. У всех пациентов лечение начиналось с внутривенного введения левофлоксацина, которое продолжалось в среднем 3 сут. Следующим этапом лечения было пероральное применение препарата в дозе 500 мг каждые 24 ч в течение 6,8 дня в среднем. По результатам клинко-рентгенологического мониторинга такая схема оказалась эффективной у 18 больных. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, отмеченные у 2 больных, были кратковременными и регрессировали после назначения эубиотиков и спазмолитиков.

Антибактериальная химиотерапия является основой лечения пневмоний. Результаты лечения во многом определяются своевременностью применения антибактериального препарата, подавляющего этиологический агент. Идеально назначение в наиболее ранние сроки антимикробного препарата, активно подавляющего возбудитель пневмонии, для этого надо установить этиологический агент или знать, какой микроорганизм наиболее вероятен, оценить аллергологический анамнез и причины неэффективности предшествующей терапии (если она проводилась). Необходимо решить, какие антибактериальные средства предпочтительны, возможна ли монотерапия, определить режим дозирования препарата, а также путь его ведения (парентеральный или пероральный). Весьма существенна и стоимость предполагаемой терапии.

В реальной жизни типична ситуация, когда возбудитель пневмонии до начала лечения неизвестен. Традиционное бактериологическое исследование мокроты занимает 3–4 дня и не всегда информативно. Микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Гра-

му, не обеспечивает идентификацию внутриклеточных агентов. Даже в условиях современного клинического стационара лишь у половины больных пневмонией удастся установить возбудитель, причем этиологическая диагностика может длиться до 10–14 дней (максимальные сроки выделения гемокультуры и определения титров антител в парных сыворотках). К экспресс-методикам можно отнести лишь определение в моче антигена легионеллы, но это исследование не получило пока широкого распространения. Поэтому почти всегда выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически. Врач принимает решение, основываясь на знании спектра действия антибиотика и аллергологического анамнеза, клинической и эпидемиологической ситуации.

При лечении пневмоний тяжелого течения, когда ошибка в выборе препарата может оказаться драматической, рекомендуется использовать сочетания антибактериальных средств, способных обеспечить подавление максимального количества возможных микроорганизмов.

У лиц молодого возраста без вредных привычек внебольничная пневмония обычно [7] вызывается пневмококками, микоплазмой, хламидиями, а в возрасте старше 60 лет — пневмококками и гемофильными палочками и нередко, ассоциациями микроорганизмов [2].

Поэтому в качестве антибиотиков первого ряда чаще всего используются беталактамы препараты или макролиды, а также сочетания антибиотиков этих двух групп [2,6,7], которые обеспечивают подавление грамположительных кокков, гемофильных палочек и внутриклеточных агентов.

В последние годы значительный интерес вызвали фторхинолоны последних генераций [6,7], к которым относится левофлоксацин, зарегистрированный в России в парентеральной и пероральной лекарственных формах, что позволяет использовать его в двух режимах терапии. Этот так называемый респираторный фторхинолон в отличие от фторхинолонов предшествующих генераций эффективно подавляет [3,4,6,7] грамположительные микроорганизмы (стрептококки, пневмококки, стафилококки, листерии, коринебактерии) и в меньшей степени — энтерококки. Он обладает высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий — гемофильной палочки, моракселлы, ацинетобактера, энтеробактера, цитробактера и в меньшей в отношении синегнойной и кишечной палочек, клебсиеллы. Левофлоксацин высокоактивен в отношении легионеллы, микоплазмы и хламидий, а также он подавляет микобактерии туберкулеза и некоторые анаэробы.

Левофлоксацин хорошо всасывается и характеризуется высокой биодоступностью (до 99%). При этом создаются высокие концентрации препарата в слизистой оболочке бронхов, альвеолярных макрофагах, легочной паренхиме, превышающие таковые в сыворотке крови. Существенно, что особенности фармакокинетики позволяют применять левофлоксацин 1 раз в сутки в дозе 500 мг. Левофлоксацин обычно хорошо переносится [5]. Препарату в меньшей степени, чем другим фторхинолонам, свойственны гепато- и фототоксичность, удлинение интервала Q-T ЭКГ. Препарат не следует назначать больным с аллергией к любым хинолонам, а также детям, беременным, кормящим.

Широкий спектр антибактериальной активности, высокая биодоступность, особенности фармакокинетики и распределения в органах дыхания, хорошая переносимость определяют возможность использования левофлоксацина в качестве препарата первого ряда при лечении внебольничных пневмоний [6,7].

Стремление обеспечить высокую эффективность лечения при уменьшении его стоимости и сокращении числа инъекций привело к созданию программ ступенчатой (*step-down*) терапии [2]. При использовании этой методики лечение начинается с парентерального применения антибиотика. При достижении клинического эффекта терапии через 2–3 дня внутривенное использование препарата заменяется перо-

ральным приемом антибиотика. Предпочтительной является практика монотерапии, когда и внутривенно, и перорально применяется одно антибактериальное средство. Высокая эффективность подобной схемы отличается меньшей стоимостью не только вследствие различных цен на парентеральные и таблетированные препараты, но и за счет уменьшения расхода шприцев, капельниц, стерильных растворов.

Респираторные фторхинолоны рекомендуются [6,7] в качестве антибактериальных средств первого ряда для лечения внебольничных пневмоний, и применение левофлоксацина в режиме ступенчатой терапии при пневмониях представляется вполне обоснованным.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и переносимости левофлоксацина, последовательно применяемого внутривенно и перорально при лечении госпитализированных больных с внебольничными пневмониями среднетяжелого течения.

Исследование проводилось в отделении пульмонологии Центральной клинической больницы, в котором ступенчатая антибактериальная терапия пневмоний применяется с 1994 г. [1]. С учетом критериев включения и исключения левофлоксацин применялся при лечении 19 больных (женщин — 11, мужчин — 8). Средний возраст пациентов составил 43,3 года. В соответствии с протоколом состояние больных оценивалось до начала терапии, а оценка эффективности и переносимости терапии — на 2–4-й день терапии, на 3–5-й день после завершения лечения, а также на 21–28-й день после завершения лечения.

Различными хроническими заболеваниями страдали 14 из 19 пациентов: хроническим бронхитом (3), ишемической болезнью сердца (3 больных), гипертонической болезнью (2), хроническим колитом (2 больных), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (1), хроническим гастритом (1 больной), узловым зобом (1), миомой матки наблюдалась у 1 пациентки, варикозная болезнь нижних конечностей — у 1.

Анализ клинических проявлений показал, что у 14 из 19 больных фиксировалась лихорадка выше 38°C, а у 5 температура тела была субфебрильной. Кашель отмечался у всех больных, причем у 4 из них он был интенсивным и многочасовым. У половины пациентов кашель был сухим и лишь у 9 из 19 лиц отделялась слизисто-гнойная мокрота. 8 из 19 больных жаловались на плевральные боли. Локальные мелкопузырчатые хрипы выслушивались у всех пациентов, а признаки консолидации легочной ткани (бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука) выявлялись у 18.

Во всех наблюдениях диагноз пневмонии подтвержден рентгенологически. У 1 из 19 пациентов пневмония была двусторонней. Преимущественно пневмонии были очаговыми, и воспалительная инфильтрация ограничивалась пределами доли. У одного больного пневмония распространялась на две

доли легкого. Наиболее частым осложнением являлся экссудативный плеврит (у 3 больных).

В лейкоцитарной формуле чаще всего наблюдался лейкоцитоз (в среднем 11 250 в 1 мкл крови) и нейтрофилез. Биохимический скрининг (глюкоза, холестерин, билирубин, мочеви́на, креатинин, трансферазы АЛТ и АСТ) до начала лечения не выявлял клинически значимых отклонений ни у одного больного.

До начала лечения были произведены посевы мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, которая определялась методом наложения дисков. У 9 больных, у которых отделялась мокрота, были выделены 10 культур (см. таблицу), среди которых преобладали стрептококки и пневмококки. У одного пациента была выделена микробная ассоциация стрептококка и гемофильной палочки. Все культуры пневмококков и единственный штамм гемофильной палочки были высокочувствительны к левофлоксацину. Один из 7 штаммов стрептококков был резистент к этому препарату. Как видно из приведенных в таблице данных, выделенные культуры были также высокочувствительны к ампициллину.

У всех лиц, включенных в исследование, лечение начиналось с внутривенного введения левофлоксацина ("Таваник", фирма "Авентис") в дозе 500 мг один раз в сутки. Антибактериальная терапия изучаемым препаратом начиналась в среднем на 3,7-й день от

начала заболевания (наиболее раннее применение левофлоксацина было на 2-й день болезни). Этап внутривенного применения левофлоксацина продолжался в среднем 3 сут: 2 сут — у 4, 3 сут — у 10, 4 сут — у 5 пациентов. Через 2–4 дня после начала лечения левофлоксацином внутривенно температура тела нормализовалась у 18 из 19 больных. Значительно уменьшилась интенсивность кашля, отделение мокроты сохранялось лишь у одного больного. Количество мелкопузырчатых хрипов уменьшилось у 18 больных, боли в грудной клетке сохранялись у 7 пациентов. Таким образом, у 18 из 19 больных отмечено клиническое улучшение, и в режиме ступенчатой терапии следующим этапом лечения было пероральное применение таблетированного левофлоксацина по 500 мг каждые 24 ч. Средняя продолжительность пероральной терапии составила 6,8 дня.

У одного пациента на 4-е сутки внутривенной терапии сохранялась фебрильная температура тела, не отмечено положительной динамики клинических данных. В связи с этим было произведено внеплановое рентгенологическое исследование грудной клетки, при котором обнаружено появление жидкости в плевральной полости. Терапия левофлоксацином была оценена как малоэффективная и препарат был заменен на цефотаксим — по 1 г каждые 8 ч. Применение цефотаксима оказалось эффективным и продолжалось в течение 7 дней. В последующем использовались нестероидные противовоспалительные средства. Через 3 нед после завершения антибактериальной терапии рентгенологически констатировано полное разрешение пневмонии.

Из 18 больных продолживших прием левофлоксацина терапия была эффективной и коррекции антибактериального лечения не требовалось. У 2 пациентов, в прошлом наблюдавшихся по поводу хронического колита, на 6-е сутки применения левофлоксацина отмечено появление схваткообразных болей в животе и жидкого стула. Назначение эубиотиков и спазмолитиков улучшило состояние пациентов.

Через 3–5 дней после завершения антибактериальной терапии у всех больных, получавших левофлоксацин, температура тела оставалась нормальной. Кашель сохранялся у 7 пациентов, а отделение мокроты отмечалось лишь у 1 из них. Боли в грудной клетке беспокоили одного больного. Влажные хрипы выслушивались у 2 из 19 пациентов. В эти же сроки отмечена нормализация лейкоцитарной формулы, биохимический скрининг не выявлял каких-либо клинически значимых отклонений от нормы. Изменений интервала Q–T при динамическом контроле ЭКГ у пациентов не отмечено.

Проведенное рентгенологическое исследование легких показало, что пневмоническая инфильтрация легочной паренхимы разрешилась полностью у 15 больных. У 3 пациентов в зоне перенесенной пневмонии инфильтративные изменения не определялись, но сохранялось усиление легочного рисунка, что требовало последующего рентгенологического

Таблица

Микроорганизмы, выделенные из мокроты больных пневмонией до начала лечения, и их чувствительность к некоторым антибактериальным препаратам (метод дисков)

Патоген, № пациента	Чувствительность к препаратам, мм			
	лево- флоксацин	ципро- флоксацин	ампициллин	эритро- мицин
<i>Str.pneumoniae</i> :				
3	26	18	32	30
7	26	18	26	19
14	28	22	30	30
<i>Str.viridans</i> :				
8	17	15	28	33
9	26	25	30	34
10	0	0	19	0
13	21	22	22	15
17	22	21	22	0
18	28	22	22	30
<i>H.influenzae</i> :				
9	36	36	30	10

контроля. У одного больного (выведенный из исследования из-за неэффективности левофлоксацина) сохранялись инфильтративные изменения, что определило необходимость назначения нестероидных противовоспалительных средств. При последующем рентгенологическом контроле через 21 день после отмены антибиотика инфильтративные изменения в легких уже не определялись.

Через 21–28 дней после окончания лечения у всех больных полностью регрессировали все клинические и рентгенологические проявления болезни.

Таким образом, применение левофлоксацина по 500 мг внутривенно каждые 24 ч в течение 3 сут с последующим переходом на пероральную терапию левофлоксацином по 500 мг каждые 24 ч оказалось эффективным при лечении внебольничных пневмоний среднетяжелого течения у 18 из 19 больных. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у двух обследованных (ранее лечившихся по поводу хронического колита) были кратковременными и регрессировали после назначе-

ния эубиотиков, спазмолитиков и завершения терапии респираторным фторхинолоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноников В.Е., Макарова О.В., Минаев В.И., Константинова Т.Д. Применение ровамицина при лечении бронхолегочных инфекций. *Клин. фармакол. и тер.* 1995; 4 (1): 18–21.
2. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (21): 923–929.
3. Ноников В.Е. Левофлоксацин и моксифлоксацин при лечении бронхолегочных инфекций. *Врач* 2002; 3: 34.
4. Ноников В.Е. Фторхинолоны новых генераций при лечении бронхолегочных инфекций. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (4): 186–188.
5. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials drug safety. 1999; 21 (5): 407–422.
6. Bartlett J. Management of respiratory tract infections. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2002.
7. Reese R., Betts R., Gumustop B. Handbook of antibiotics. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.

Поступила 07.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–003.4–053.8–092

А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, Е.Л.Амелина, З.Р.Айсанов

ОГРАНИЧЕНИЕ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА ПРИ СПОКОЙНОМ ДЫХАНИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

TIDAL EXPIRATORY FLOW LIMITATION IN ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS DURING RESTING BREATHING

A.V.Cherniak, S.N.Avdeev, E.L.Amelina, Z.R.Aisanov

Summary

The negative expiratory pressure (NEP) technique is a simple, rapid, noninvasive method for detecting expiratory flow limitation (FL) during spontaneous breathing.

The purpose of this study was to assess the prevalence of FL during resting breathing in adult cystic fibrosis (CF) patients in both the seated and supine positions; and whether FL is associated with dyspnea.

We studied 34 CF patients with the NEP technique and conventional method, based on comparison of tidal and maximal expiratory flow-volume curves. Dyspnea was assessed according to the modified Medical Research Council (MRC) scale. The degree of FL was assessed in terms of a 5-point score according to % control tidal volume encompassed by FL and body position.

With NEP, 6 patients were FL in the seated/supine positions and 3 were FL only in the supine position. By contrast, 20 patients were classified as FL with the conventional method. In a multiple regression analysis FL was the best predictor in assessing the severity of dyspnea.

In conclusion, most stable CF patients do not exhibit tidal FL during resting breathing; detection FL may be useful in the evaluation of dyspnea; and the conventional method for assessing FL may lead to erroneous conclusions.

Резюме

Применение отрицательного давления в ротовой полости во время спокойного выдоха (NEP-метод) является простым, быстрым, неинвазивным методом выявления ограничения экспираторного потока (ОП) при спокойном дыхании.