

## Выводы

1. Обострение БА является частой причиной обращения больных в скорую медицинскую помощь, и число этих обращений увеличивается ежегодно на 3–4%. Более 60% вызовов осуществляется к больным пожилого и старческого возраста.
2. Принятая на догоспитальном этапе традиционная терапия обострения БА у больных пожилого и старческого возраста, помимо необоснованной полипрагмазии у половины пациентов, вызывает побочные действия, способствует росту госпитализаций, повторных вызовов и экономически невыгодна.
3. Небулайзерная терапия в отличие от традиционной инвазивной является высокоэффективным, безопасным и экономически оправданным методом догоспитальной помощи больным БА пожилого и старческого возраста. Ее применение купирует обострения БА у 93,2% больных, уменьшает частоту побочных действий на 39,3%, сокращает количество госпитализаций и повторных вызовов на 1,5 и 1,4% соответственно. При этом расходы на 1 больного в 1,7 раза ниже, чем при традиционном лечении (13,17 и 22,1 руб. соответственно).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батагов С.Я., Немцов В.И., Качанова Т.Л. Атопическая бронхиальная астма и возраст больных. В кн.: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Национальная конф. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, 1-я: Сборник трудов. М.; 1997. 675.
2. Батагов С.Я. Возрастные и другие особенности бронхиальной астмы. В кн.: Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. СПб; 1996. 207–212.

3. Батагов С.Я. Особенности течения бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1999.
4. Бронхиальная астма. Глобальная инициатива. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
5. Верткин А.Л. Догоспитальная помощь больным бронхиальной астмой: Метод. рекомендации. М.; 2000.
6. Верткин А.Л., Элькис И.С., Кривцова Е.В. Небулайзерная терапия у больных бронхиальной астмой на догоспитальном этапе. Неотлож. тер. 2001; 1: 28–35.
7. Дворецкий Л.И. Проблемы геронтологии и гериатрии в современном обществе. Мед. помощь 1997; 1: 18–21.
8. Комаров Ф.И., Анисимов В.Н., Лихницкая И.И. Геронтология и гериатрия в России: состояние и перспективы. Клин. геронтол. 1995; 4: 3–6.
9. Лешукович Ю.В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм ХНЗЛ у взрослых. Пульмонология 1994; 3: 57–62.
10. Лещенко И.В., Бушуев А.В., Науменко А.В. Клин. мед. 1997; 12: 55–56.
11. Лещенко И.В., Улыбин И.Б., Бушуев А.В. Клиническая эффективность небулайзерной терапии в условиях оказания скорой медицинской помощи больным с обострением бронхиальной астмы. Тер. арх. 2000; 8: 13–16.
12. Сидорова Л.Д., Герман Е.Ю., Логвиненко А.С., Короленко Л.П. Использование небулайзера как нового метода доставки лекарственных препаратов для купирования приступов удушья у больных бронхиальной астмой. Там же 1999; 3: 17–18.
13. Сницаренко В.Ю. Лечение бронхиальной обструкции при НЗЛ у лиц старше 60 лет: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1990.
14. Третьяков А.В., Мухарлямов Ф.Ю., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г. Опыт применения ингаляций  $\beta_2$ -симпатомиметиков с помощью пневматического компрессорного небулайзера при лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы. Пульмонология 1995; 4: 51–53.
15. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. М.; 2000.
16. Хмелькова Н.Г., Мелентьева Е.М. Применение небулайзера при лечении хронической обструктивной болезни легких. Тер. арх. 2000; 3: 50–55.

Поступила 23.04.02

© СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., 2002

УДК 616.24–002–085.33

А.И.Синопальников

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН В СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства образования РФ

Основная идея современных рекомендаций по ведению взрослых больных с внебольничной пневмонией (ВБП) — оказание высокоэффективной высококачественной медицинской помощи наиболее экономичным путем. При этом следует принимать во внимание, что материальные ресурсы здравоохранения в основном расходуются на ведение больных ВБП в стационаре. Так, например, в США около 80% пациентов получают лечение в домашних условиях, однако в структуре

суммарных затрат (8,4 млрд долларов в год) на долю госпитализированных больных ВБП приходится 89,5%.

Отсюда, очевидно, что особую актуальность приобретают ответы на следующие вопросы: кого лечить в стационаре, как лечить в стационаре (имея в виду способ введения лекарственных средств) и чем следует лечить в стационаре.

Ответ на первый вопрос эксперты пытаются найти в результатах исследований, изучающих факторы

риска неблагоприятного исхода ВБП (в частности, исследование *PORT* [5]). Однако при этом следует принимать во внимание очевидные ограничения этой прогностической шкалы: не учитываются социальный и медицинский аспекты (возможность ухода в домашних условиях, обострение/декомпенсация сопутствующих заболеваний); изначально шкала *PORT* разрабатывалась для оценки прогноза, а не для решения вопроса о месте лечения; ввиду существующих различий в оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях далеко не всегда возможно определение "лабораторной составляющей" шкалы *PORT* на догоспитальном этапе (рН, остаточный азот мочевины,  $\text{Na}^+$ , глюкоза, гематокрит,  $\text{p}_a\text{O}_2$  артериальной крови). В этой связи обсуждается более широкий круг показаний к госпитализации [7]:

- возраст старше 65 лет,
- сопутствующие заболевания (ХОБЛ, бронхоэктазия, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, сниженное питание, цереброваскулярные заболевания, состояние после спленэктомии),
- предшествующая госпитализация по поводу ВБП в течение последнего года,
- тахипноэ ( $> 30$ /мин),
- гипотензия ( $\text{АД}_{\text{диаст}} < 60$  или  $\text{АД}_{\text{систо́л}} < 90$  мм рт.ст.),
- тахикардия ( $> 125$  в 1 мин),
- гипотермия ( $< 35^\circ\text{C}$ ) или гипертермия ( $> 40^\circ\text{C}$ ),
- лейкоциты периферической крови  $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$  или  $> 30 \cdot 10^9/\text{л}$  или нейтрофилы  $< 1 \cdot 10^9/\text{л}$ ,
- $\text{p}_a\text{O}_2$  артериальной крови  $< 60$  мм рт.ст. или  $\text{p}_a\text{CO}_2$  артериальной крови  $> 50$  мм рт.ст.,
- мультилобарная инфильтрация, деструкция легочной ткани/абсцедирование, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации на 50% и более в течение ближайших 48 ч), плевральный выпот,
- сепсис, органная дисфункция, метаболический ацидоз, коагулопатия,
- $\text{pH} < 7,35$ .

Ответ на второй вопрос, как лечить в стационаре, звучит более определенно: это ступенчатая терапия<sup>1</sup> (рис.1). Ступенчатая терапия характеризуется очевидными преимуществами, а именно, сокращением продолжительности госпитального периода лечения и переходом на лечение в домашних условиях, психологически более комфортных; минимизацией риска нозокомиальных инфекций; снижением затрат, связанных с меньшей стоимостью оральных антибиотиков; отказом от дополнительных расходов на вве-

дение лекарственного средства в парентеральной форме.

Очевидно, что ступенчатая антибактериальная терапия это не просто механическая замена парентерального лекарственного средства на оральное. Прежде всего, с учетом клинической целесообразности, должны быть определены соответствующие сроки этой замены. При этом основными условиями безопасного перехода на пероральную терапию являются тяжелое состояние пациента с нестабильной гемодинамикой, требующее помещение в ОИТР, что исключает переход на прием антибиотика внутрь; нормальная гастроинтестинальная абсорбция, а переход на пероральный антибиотик должен осуществляться в сроки, когда удастся убедительно продемонстрировать адекватные клинический и лабораторный "ответы" на начатую парентеральную (как правило, внутривенную) терапию. Обычно к числу последних относят апирексию, уменьшение кашля и выраженности других респираторных симптомов, существенное снижение количества лейкоцитов периферической крови и т.д. Так, в частности, одними из популярных критериев перехода на пероральную антибактериальную терапию респираторных инфекций *J.A.Ramirez* [9] — считает следующие: а) уменьшение кашля, других респираторных симптомов; б) нормальную температуру тела при измерении ее с 8-часовым интервалом; в) тенденцию нормализации количества лейкоцитов периферической крови; г) отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции.

Отвечая на третий вопрос, чем следует лечить в стационаре, необходимо, очевидно, сформулировать перечень требований, предъявляемых к "идеальному" антибиотику для ступенчатой терапии ВБП.

1. Антибиотик активен в отношении всех потенциальных возбудителей ВБП, требующей госпитализации.

Степень тяжести заболевания



Рис.1. Принципиальная схема ступенчатой антибактериальной терапии.

<sup>1</sup> Ступенчатая терапия — 2-этапное применение антибиотиков с переходом с парентерального, как правило, на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки [1].

Таблица

Активность левофлоксацина *in vitro* против потенциальных возбудителей ВБП [3]

Возбудитель	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл*
Грамположительные микроорганизмы:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> **	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS) ***	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,78
Грамотрицательные микроорганизмы:	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,12
<i>Escherichia coli</i>	0,06
Атипичные микроорганизмы:	
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>	0,25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	0,03

Примечание. \* — минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов; МПК-чувствительных к левофлоксацину штаммов  $\leq 2,0$  мкг/мл (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США [NCCLS, 1997]); \*\* — независимо от чувствительности пневмококков к пенициллину и/или макролидам; \*\*\* — метициллиночувствительный *S.aureus*.

2. Антибиотик доступен в лекарственных формах для парентерального введения и приема внутрь.
3. Оптимальный режим дозирования: прием антибиотика 1–2 раза в сутки.
4. Высокая биодоступность при приеме внутрь.
5. Приемлемый профиль безопасности.
6. Минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Всем этим требованиям наилучшим образом отвечают антипневмококковые или так называемые респираторные фторхинолоны (например, левофлоксацин). Во-первых, левофлоксацин обладает широким спектром активности в отношении всех потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии, включая *Streptococcus pneumoniae* (независимо от их чувствительности к пенициллину и/или макролидам), атипичные возбудители и грамотрицательные бациллы (см. таблицу):

Во-вторых, левофлоксацин характеризуется привлекательными фармакокинетическими параметрами: практически абсолютная биодоступность при приеме внутрь  $\geq 99\%$  (рис.2); достижение высоких и предсказуемых концентраций в слизистой бронхов, жидкости, эпителии выстилающем бронхи, альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных лейкоцитах, превосходящих концентрацию в сыворотке крови. В-третьих, левофлоксацин доступен в лекарственных формах для

внутривенного введения и приема внутрь, назначается 1 раз в сутки. И наконец, левофлоксацин имеет приемлемый профиль безопасности, сопоставимый с таковым препаратов сравнения. Так, левофлоксацин характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, не метаболизируется ферментами системы цитохрома Р-450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином (и в целом характеризуется минимальной степенью лекарственных взаимодействий), при приеме левофлоксацина не установлены удлинение корригированного интервала *Q-T*, клинически значимая гепатотоксичность. С момента регистрации левофлоксацина в США в 1997 г. (в Японии он применяется с 1993 г.) во всем мире накоплен огромный опыт успешного клинического применения данного антибиотика, охватывающий более 150 млн больных. Данное обстоятельство представляется особенно важным, поскольку индивидуальные проблемы отдельных фторхинолонов (темафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, клинафлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин) могли создать всему классу имидж "токсических антибиотиков".

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства близкой или превосходящей клинической и(или) микробиологической эффективности левофлоксацина в сравнении с другими антибиотиками в рамках ступенчатой терапии ВБП, полученные в ходе хорошо организованных контролируемых исследований. Так, в частности, клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии левофлоксацином, назначавшимся в том числе и в рамках ступенчатой терапии, оказалась достоверно выше традиционных схем лечения ВБП (цефтриаксон±цефуросим ацетил±эритромицин или доксициклин) при сопоставимой частоте нежелательных явлений (рис.3).

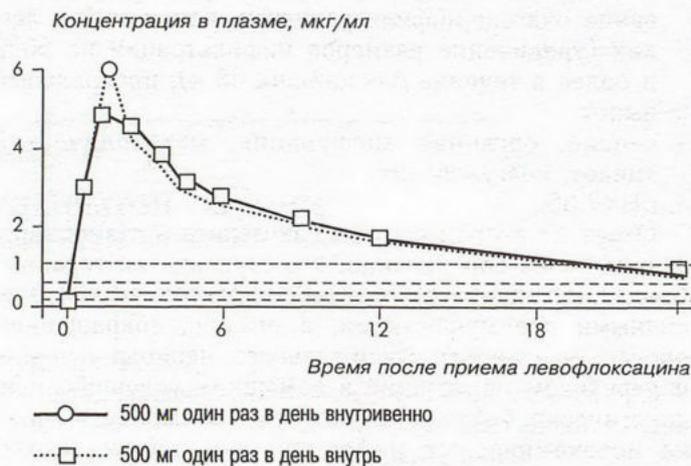


Рис.2. Динамика концентрации левофлоксацина в плазме при его внутривенном введении и приеме внутрь [6].

МПК<sub>90</sub> левофлоксацина, мкг/мл: *S.pneumoniae* —1,0, *E.coli* —0,12, *M.pneumoniae* —0,5, *M.catarrhalis* —0,06, *C.pneumoniae* —0,5, *H.influenzae* —0,03, *S.aureus* —0,25, *L.pneumophila* —0,03, *K.pneumoniae* —0,25.

Показательны и результаты недавно проведенного многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования, ставившего своей целью изучить клиническую и микробиологическую эффективность левофлоксацина и цефтриаксона в комбинации с эритромицином у больных внебольничной пневмонией с высоким риском неблагоприятного исхода [8]. Свидетельством исходно тяжелого состояния больных являлась соответствующая оценка по шкале APACHE II, составившая в группе больных, получавших левофлоксацин,  $15,9 \pm 6,29$  балла, а в группе сравнения —  $16,0 \pm 6,65$  балла.

Больным, получавшим левофлоксацин (132 человека), препарат первоначально вводился внутривенно в дозе 500 мг 1 раз в сутки ( $\geq 24$  ч), а затем в пероральной лекарственной форме (500 мг 1 раз в сутки) в течение 7–14 дней. В группе сравнения 137 больным внутривенно или внутримышечно вводился цефтриаксон (1–2 г 1 раз в сутки) и внутривенно эритромицин (500 мг 4 раза в сутки) с последующим переходом на прием внутрь амоксициллина/клавуланата (875 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки).

Интегральная клиническая (случаи излечения и клинического улучшения) и микробиологическая эффективности оказались сопоставимыми в обеих группах (рис.4).

Итак, такие свойства левофлоксацина, как возможность введения препарата в парентеральной и оральной лекарственных формах, доказанная клиническая эффективность при лечении инфекций дыхательных путей, практически абсолютная биодоступность, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий, хорошая переносимость при приеме внутрь, длительный интервал дозирования, создают образ "идеального" антибиотика для ступенчатой терапии ВБП. В проведенных к настоящему времени исследованиях, включавших в том числе и больных с тяжелым и(или) прогностически неблагоприятным



Рис.3. Эффективность и безопасность левофлоксацина и препаратов сравнения при лечении больных ВБП [4].



Рис.4. Эффективность левофлоксацина и препаратов сравнения при лечении больных ВБП с высоким риском неблагоприятного исхода [8].

течением заболевания, были получены убедительные данные превосходящей или по крайней мере сопоставимой клинической и микробиологической эффективности монотерапии левофлоксацином по сравнению с традиционным комбинированным лечением (цефалоспорины+макролиды). Это обстоятельство, а также прекрасный профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой, очевидные экономические преимущества монотерапии объясняют присутствие левофлоксацина в современных схемах лечения ВБП, особенно в условиях стационара [2,7].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Строчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. *Клин. фармакол. и тер.* 1997; 6: 15–24.
2. Bartlett J.G. *Respiratory tract infections*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
3. Davis R., Bryson H.M. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677–700.
4. File T.M., Sergeti J., Player R. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1965–1972.
5. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
6. Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 32: 101–119.
7. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
8. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs. ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality [abstract P115]. In: Abstracts of 7th International Symposium on New Quinolones. Edinburgh, UK; 2001. 45.
9. Ramirez J.A. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 22: 219–223.

Поступила 15.05.02