

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЛЕФЛОЦИНУ В ТЕРАПІЇ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ НЕТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

**О.Я. Дзюблик,**  
д-р мед. наук, проф.,  
ст. науковий співробітник

**О.О. Мухін,**  
канд. мед. наук

Інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України

Позагоспітальна пневмонія (ПП) залишається важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язано передусім із досить високими захворюваністю та смертністю, а також значними економічними втратами від цієї патології [1-6].

Одними з основних та найавторитетніших джерел інформації для лікарів з питань діагностики та лікування хворих на пневмонію є рекомендації (консенсуси), підготовлені провідними спеціалістами за результатами проспективних рандомізованих порівняльних належно контрольованих досліджень з урахуванням постулатів доказової медицини [7-10].

Згідно з наказом МОЗ України за № 499 від 28.10.2003 р. хворих на ПП нетяжкого перебігу, які потребують госпіталізації у терапевтичне відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних факторів) показаннями, відносять до III групи [11]. У пацієнтів цієї групи розвиток ПП може бути зумовлений *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипovими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями. Оскільки у таких хворих припускають тяжкий перебіг ПП, їм проводять парентеральну антибіотикотерапію з використанням амінопеніциліну, переважно захищеного (амоксцилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), або цефалоспорино II-III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон). У разі неефективності препарату вибору через 48 год додають макролід (комбінована терапія) або заміняють його фторхінолоном III-IV покоління (монотерапія). Через 3-4 дні лікування в разі досягнення позитивного клінічного ефекту (нормалізація температури тіла, зменшення вираженості інтоксикації та інших симптомів захворювання) можливий перехід до перорального вживання антибіотика аж до завершення повного курсу антибіотичної терапії (ступінчаста терапія).

Фторхінолон III покоління левофлоксацин має привабливу фармакокінетику — великий обсяг розподілу (90-110 л) і низький показник зв'язування сироватковими білками (30-40%) [12]. Це сприяє його відмінному розподілу в тканинах та рідинах макроорганізму, в тому числі в легенях, слизовій оболонці бронхів та мокротинні. Левофлоксацин добре проникає в клітини макроорганізму, накопичуючись у них у концентраціях, які набагато перевищують позаклітинні концентрації: у поліморфноядерних нейтрофілах рівень — в 3 рази, в альвеолярних макрофагах — в 4-10 разів. Препарат досить повільно виділяється з організму — період напіввиведення становить 6-8 год, що забезпечує можливість його введення 1 раз на добу.

Левофлоксацин — антибіотик широкого спектра дії, що виявляє високу активність відносно грамнегативних і грампозитивних аеробних збудників інфекцій дихальних шляхів, у тому числі пеніцилін- та еритроміцинорезистентних штамів *S. pneumoniae*, а також лактамазопродуючих штамів *H. influenzae*. Крім того, препарат виявляє високу активність відносно атипovих респіраторних збудників, включаючи *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* та *Legionella spp.*

Мета роботи — визначення ефективності та безпечності парентеральних форм препаратів левофлоксацину різних виробників в терапії ПП нетяжкого перебігу у хворих, які потребують госпіталізації в терапевтичне відділення.

## Об'єкт і методи дослідження

За єдиним протоколом відкритого порівняльного рандомізованого проспективного дослідження IV фази обстежено 38 хворих на ПП нетяжкого перебігу, які перебували на ліку-

ванні в пульмонологічному відділенні Головного військового клінічного госпіталю МО України. Критерієм включення пацієнтів у дослідження була наявність клінічних, рентгенологічних і лабораторних ознак ПП нетяжкого перебігу, що потребувало госпіталізації в терапевтичне відділення (III група хворих на ПП відповідно до рекомендацій наказу МОЗ України за № 499 від 28.10.2003 р.) [11]. Вік пацієнтів становив від 28 до 65 років. У 10 хворих в анамнезі були ознаки непереносимості лактамів, у 28 — виявилася неефективною попередня антибактеріальна терапія (амінопеніциліни внутрішньо впродовж 2-3 днів до госпіталізації).

Залежно від застосованої схеми емпіричної (до отримання результатів бактеріологічного дослідження) ступінчастої антибактеріальної терапії, усіх хворих на ПП розподілили на дві групи, по 19 осіб у кожній. Лікування хворих розпочинали із внутрішньовенного введення левофлоксацину в дозі 500 мг 1 раз на день упродовж 3-4 діб: пацієнти 1-ї групи отримували препарат європейського виробництва, 2-ї — ЛЕФЛОЦИН (виробництва "Юрія-Фарм", Україна). В подальшому хворі обох груп вживали левофлоксацин внутрішньо в дозі 500 мг 1 раз на день упродовж 4-7 діб. Середня тривалість антибактеріальної терапії становила 8,9±1,2 доби у хворих 1-ї групи та 9,1±0,9 доби — 2-ї. Хворі обох груп достовірно не відрізнялися між собою за віком (51,3±2,4 року — 1-ша група, 53,1±2,7 року — 2-га група), статтю (чоловіків було 63,2±11,4 та 68,4±11,0% відповідно) та тривалістю захворювання (3,9±1,2 та 4,7±1,1 доби відповідно).

Загальний стан пацієнтів та клінічні ознаки ПП оцінювали до призначення антибіотика, через 72 год, на 7, 10 і 15-й день від початку лікування. Визначали температуру тіла, ступінь вираження задишки, оцінювали характер кашлю, мокротиння, дані перкусії та аускультатії. До та на 10-15-й день лікування усім хворим виконували клінічний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубину, креатиніну, активність трансаміназ, вміст сечовини), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографію або флюорографію органів грудної клітки у двох проекціях).

Для виявлення основних етіологічних агентів ПП до початку проведення антибактеріальної терапії досліджували мокротиння, яке було отримано після глибокого відкашлювання до їди. Доцільність подальшого проведення мікробіологічного дослідження мокротиння визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин у полі зору (x100). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили кількісним методом за Dixon та Miller (1965) у модифікації Л.Г. Селіної (1980) шляхом засіву на відповідні щільні живильні середовища.

Для виділення проблемних мікроорганізмів (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) використовували кров'яний та шоколадний агар, основними складовими якого були Колумбійський агар у поєднанні із 5% еритроцитарною масою. Для виявлення умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, а також

дріжджоподібні та плісняві гриби) засів проводили на середовища Сабуро, ЖСА та Ендо. Засів на ці середовища виконували традиційними методами (методом секторних засівів, об'ємним методом з розведенням матеріалу та ін.) для одержання ізолюваних колоній, які використовували для отримання чистої культури, її диференціації та подальшої ідентифікації. Посіви інкубували за температури 37 °С в атмосфері з 5% вмістом вуглекислого газу (CO<sub>2</sub>-інкубатор).

Результати дослідження мокротиння вважали діагностично значущими в разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10<sup>6</sup> колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл [6].

Виділені культури мікроорганізмів ідентифікували за допомогою тест-систем API виробництва фірми "bioMérieux", Франція.

Чутливість виділених мікроорганізмів до антибіотиків визначали дискодифузійним методом на живильних середовищах Мюллер-Хінтон агар виробництва фірми "bioMérieux", Франція. Використовували диски виробників Росії та США (BBL). Для визначення чутливості використовували контрольні штами NCCLS (*S. pneumoniae* ATCC 49619, *H. influenzae* ATC 49247, *S. aureus* ATC 25923, *E. coli* ATC 25922, *P. aerogenes* ATC 27853 та ін.).

Згідно з протоколом клінічну ефективність антибіотика оцінювали за результатами аналізу комплексу клініко-лабораторних та рентгенологічних показників. Лікування вважали клінічно ефективним, якщо симптоми захворювання та рентгенологічні ознаки повністю зникали (одужання) або значно зменшувалися їх вираженість (покращення) після завершення дослідження.

Безпечність терапії оцінювали за частотою виникнення побічних явищ та змінами показників лабораторних досліджень. Як небажане сприймали будь-яке несприятливе явище (в тому числі і клінічно значуще відхилення лабораторних показників), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження, незалежно від того, було воно пов'язано із вживанням досліджуваного препарату чи ні.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою традиційних методів варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента [13].

### Результати та їх обговорення

Діагноз ПП був підтверджений за даними рентгенологічного дослідження: в усіх пацієнтів обох груп запальний процес у легенях локалізувався в межах однієї частки.

До лікування всі хворі скаржилися на кашель та виділення мокротиння (окрім 10,5% пацієнтів 1-ї групи), у більшості з яких (у 63,2±11,4% — 1-ї групи та у 68,4±11,0% — 2-ї) характер мокротиння був слизисто-гнійним (див. таблицю). Задишка під час фізичного навантаження виникала лише у 68,4±11,0% хворих 1-ї групи та у 78,9±9,6% — 2-ї. Температура тіла найчастіше (у 47,4±11,8% хворих 1-ї групи та у 52,6±11,8% — 2-ї) була вищою 39 °С, дещо рідше (у 42,1±11,6 та 36,8±11,4% відповідно) — фебрильною, у решти — субфебрильною. В усіх хворих визначали крепітацію.

Кількість лейкоцитів у крові у пацієнтів 1-ї групи становила (10,3±0,8)·10<sup>9</sup>/л, 2-ї — (11,2±0,9)·10<sup>9</sup>/л, ШОЕ — 26,3±6,1 та 30,2±7,3 мм/год відповідно.

Під час мікробіологічного дослідження мокротиння у 12 хворих 1-ї групи виділили 14 штамів мікроорганізмів: *S. pneumoniae* (у 5 хворих), *H. influenzae* (у 3), *K. pneumoniae* (у 3), *S. aureus* (у 1), *E. cloacae* (у 1) та *E. coli* (у 1). Асоціацію збудників виявили у 2 хворих: *S. pneumoniae* та *E. coli* (у 1), *H. influenzae* та *S. aureus* (у 1). У 13 хворих 2-ї групи виділили 15 штамів мікроорганізмів: *S. pneumoniae* (у 7 хворих), *H. influenzae* (у 3), *K. pneumoniae* (у 3) та *E. coli* (у 2). Асоціацію збудників — у 2 хворих: *H. influenzae* та *E. coli* (у 1), *H. influenzae* та *K. pneumoniae* (у 1). Виділені мікроорганізми були чутливими до левефлоксацину.

Динаміка симптомів у хворих на позагоспітальну пневмонію (кількість пацієнтів, %)

Симптом	До лікування	Дні від початку лікування			
		3-й	7-й	10-й	15-й
<b>1-ша група (n=19)</b>					
t>39 °С	47,4±11,8	—	—	—	—
t=38,1-39 °С	42,1±11,6	21,1±9,6	—	—	—
t=37,1-38 °С	10,5±7,2	52,6±11,8	26,3±10,4	15,8±8,6	10,5±7,2
t≤37 °С	—	26,3±10,4	73,7±10,4	84,2±8,6	89,5±7,2
Задишка	68,4±11,0	47,4±11,8	21,1±9,6	10,5±7,2	—
Кашель	100	100	78,9±9,6	47,4±11,8	15,8±8,6
Мокротиння	89,5±7,2	89,5±7,2	42,1±11,6	26,3±10,4	5,3±5,3
Крепітуючі хрипи в легенях	100	100	42,1±11,6	21,1±9,6	—
<b>2-га група (n=19)</b>					
t>39 °С	52,6±11,8	—	—	—	—
t=38,1-39 °С	36,8±11,4	31,6±11,0	—	—	—
t=37,1-38 °С	10,5±7,2	47,4±11,8	21,1±9,6	26,3±10,4	5,3±5,3
t≤37 °С	—	21,1±9,6	78,9±9,6	73,7±10,4	94,7±5,3
Задишка	78,9±9,6	52,6±11,8	21,1±9,6	5,3±5,3	—
Кашель	100	100	84,2±8,6	63,2±11,4	10,5±7,2
Мокротиння	100	94,7±5,3	36,8±11,4	31,6±11,0	5,3±5,3
Крепітуючі хрипи в легенях	100	100	31,6±11,0	10,5±7,2	—

Отже, наведені дані свідчать про повну зів'язаність груп (p>0,05) за всіма наведеними вище показниками.

Слід відзначити, що через 3 дні від початку лікування в усіх пацієнтів відзначено покращання клінічної картини ПП (зниження або нормалізація температури тіла, зменшення вираженості інтоксикаційного та респіраторного синдромів, а також поліпшення фізикальних даних), що дало змогу продовжити антибактеріальну терапію. Динаміка основних клінічних ознак ПП у хворих, які закінчили лікування досліджуваними препаратами, наведена в таблиці. Групи хворих за клінічними симптомами захворювання достовірно не відрізнялися до лікування, на 3, 7, 10 та 15-й день від його початку.

Позитивна клінічна динаміка супроводжувалася достовірним покращанням показників клінічного аналізу крові. На 10-й день лікування зменшилася кількість лейкоцитів у крові у пацієнтів 1-ї групи до (5,2 1,4)·10<sup>9</sup>/л (p<0,05), 2-ї — до (5,4 1,1)·10<sup>9</sup>/л (p<0,05). Такою ж значно вираженою була й динаміка ШОЕ: на 10-15-й день цей показник достовірно знизився у хворих 1-ї групи до 6,2±2,2 мм/год (p<0,05), 2-ї — до 5,7 1,9 мм/год (p<0,05).

За даними рентгенологічного дослідження відзначили повне зникнення інфільтративних змін у легенях у 63,2±11,8% хворих 1-ї групи та у 73,7±10,4% — 2-ї на 14-17-й день від початку лікування, у решти — на 21-28-й.

Під час оцінки безпечності та переносимості антибактеріальної терапії не виявили достовірних відмінностей щодо частоти виникнення побічних явищ між групами порівняння: транзиторне підвищення рівня аланінамінотрансферази зареєстрували у 5,3±5,3% хворих кожної групи; нудоту — у 5,3±5,3% пацієнтів 1-ї та діарею — у 5,3±5,3% пацієнтів 2-ї. Всі вони були незначно вираженими, що не вимагало відміни або корекції терапії.

Аналіз динаміки даних клінічних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведення антибактеріальної терапії сприяло досягненню однакових (p>0,05) позитивних результатів (одужання) в усіх пацієнтів.

Отже, результати проведеного дослідження доводять, що застосування парентеральних форм препаратів левефлоксацину — препарату європейського виробника або препарату **ЛЕФЛОЦИНУ** (виробництва "Юрія-Фарм", Україна) — для ступінчастої антибактеріальної терапії хворих на ПП нетяжкого перебігу, які потребують госпіталізації у терапевтичне відділення, є однаково високоефективним та безпечним.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дзюблик А.Я., Мухин А.А., Симонов С.С. Фармакозономічний аналіз антибактеріальної терапії больових з невеличкими пневмоніями // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 1. — с. 9-12.
2. Фещенко Ю.І. Сучасні підходи до лікування хворих на пневмонію. // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 1. — с. 4-8.
3. Фещенко Ю.І. Класифікація, діагностика і лікування пневмоній // Укр. пульмон. журн. — 1999. — № 1. — с. 54-58.
4. Фещенко Ю.І. (ред.) Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001 та 2004 рр. — Київ, 2005. — 35 с.
5. Чучалин А. Г. Актуальные вопросы пульмонологии // Рус. мед. журн. — 2000. — № 8(17) — с. 727-730.
6. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Яковлев С.В. и др. Небольшие пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. — Смоленск, 2003. — 54 с.
7. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) // Committee Eur. Resp. J., — 1998. — Vol. 14. — P. 986-991.
8. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 31. — P. 347-382.
9. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 383-421.
10. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163 — P. 1730-1754.
11. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 "Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень". — Київ, 2003. — 100 с.
12. Ладейская Е.Н., Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. — М.: ЛОГАТ. 2005. — 352 с.
13. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2005. — 320 с.