

УДК 616.24-002-085:615.281

ЛЕФОКСИН В ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

¹Кунделеков А.Г., ¹Нефёдов П.В., ²Марченко Н.В., ³Заикина Е.В., ⁴Никитина А.Н.,
⁵Полторацкая Е.В., ⁶Бабушкина М.И., ⁷Ртищева Л.В.

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, e-mail: alexmed@newmail.ru;

²ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11», Рязань, e-mail: mnv.79@mail.ru;

³ГБУ РО «Городская поликлиника № 2», Рязань, e-mail: m.zaikina20@yandex.ru;

⁴МЦ «Клиника восстановительной медицины», Новосибирск, e-mail: nic637@mail.ru;

⁵МБУЗ «Клиническая поликлиника № 5», Кемерово, e-mail: bonee2@mail.ru;

⁶ГБУЗ ПК «ГКП № 5», Пермь, e-mail: belka11087@mail.ru;

⁷ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ставрополь, e-mail: luda_doctor@mail.ru

Проведена оценка клинической эффективности и переносимости терапии антибактериальным препаратом Лефоксин (левофлоксацин компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд., Индия) у 125 больных внебольничной пневмонией в возрасте от 18 до 76 лет. Установлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение симптомов заболевания (уменьшение кашля, одышки, снижение количества мокроты и степени ее гнойности в обеих группах) уже к 3-му дню антибактериальной терапии препаратом Лефоксин. Клиническая эффективность по окончании терапии отмечалась у всех пациентов. Антибактериальный препарат Лефоксин хорошо переносится больными. Переносимость препарата Лефоксин при лечении внебольничной пневмонии была признана отличной у 84 (67,2%) больных, хорошей – у 32 (25,6%) больных. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость позволяют рекомендовать Лефоксин как антибактериальный препарат для эмпирической терапии внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, левофлоксацин, внебольничная пневмония, резистентность микроорганизмов

LEFOXIN IN THE THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN OUT-PATIENT CONDITIONS

¹Kundelekov A.G., ¹Nefedov P.V., ²Marchenko N.V., ³Zaikina E.V., ⁴Nikitina A.N.,
⁵Poltoratskaya E.V., ⁶Babushkina M.I., ⁷Rtischeva L.V.

¹Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: alexmed@newmail.ru;

²City clinical hospital № 11, Ryazan, e-mail: mnv.79@mail.ru;

³City polyclinic № 2, Ryazan, e-mail: m.zaikina20@yandex.ru;

⁴Clinic of regenerative medicine, Novosibirsk, e-mail: nic637@mail.ru;

⁵Clinical Polyclinic № 5, Kemerovo, e-mail: bonee2@mail.ru;

⁶City clinical polyclinic № 5, Perm, e-mail: belka11087@mail.ru;

⁷Stavropol state medical university, Stavropol, e-mail: luda_doctor@mail.ru

Evaluation of clinical efficacy and tolerability of antimicrobial Lefoxin (levofloxacin of the company Shreya Life Sciences PVT.LTD., India) was performed on 125 patients with community-acquired pneumonia at the age from 18 to 76 years. It was established ($p < 0,05$) that the symptoms reduced (decrease coughing, wheezing, reduction in the number of sputum and its degree of purulence in both groups) by the 3rd day of antibiotic therapy with Lefoxin. At the end of treatment clinical efficacy was observed in all patients. The antibacterial drug Lefoxin was well tolerated. The drug tolerance of Lefoxin was considered as excellent in 84 (67,2%) patients and good in 32 (25,6%) patients in the treatment of community-acquired pneumonia. Serious adverse reactions requiring discontinuation of the drug have not been detected. Clinical efficacy and good tolerability allow us to recommend Lefoxin as an antibacterial drug for the empirical treatment of community-acquired pneumonia.

Keywords: antibacterial therapy, levofloxacin, community-acquired pneumonia, microorganism resistance

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является ведущей причиной смертности среди инфекционных заболеваний. Заболеваемость ВП в развитых странах варьирует от 2 до 15 случаев на

1000 человек/год [11]. Летальность при ВП высока во всём мире (от 5 до 35% и более), существенно изменчива в зависимости от возраста пациента, объёма поражения лёгочной ткани, наличия сочетанных и сопутствующих заболеваний [15]. В зависимости

от условий возникновения пневмонии подразделяют на две большие группы: внебольничные (ВП) и нозокомиальные (госпитальные). В свою очередь ВП условно разделены на пневмонии, не требующие госпитализации, пневмонии, требующие госпитализации в стационар, и пневмонии, требующие госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Пневмонии, не требующие госпитализации, – самая многочисленная группа больных, на ее долю приходится до 80% всех больных пневмонией; эти больные имеют легкую пневмонию и могут получать терапию в амбулаторных условиях, летальность не превышает 1–5% [1].

Сложно переоценить медико-социальную значимость ОРВИ, которые не только лидируют в структуре заболеваемости населения, но и провоцируют возникновение вторичных бактериальных инфекций, в том числе и пневмоний. Тяжелое течение гриппа А (H1N1)pdm09 с летальным исходом в 2009 г. наблюдалось в 0,4% от всех заболевших в мире, в то время как во время пандемии 1918–1920 гг. – в 2,4% случаев [3], что, скорее всего, было обусловлено развитием вторичной бактериальной пневмонии, осложнившей течение гриппа в 1918–1920 гг. на фоне отсутствия антибактериальной терапии.

В проведенных исследованиях [9] было показано, что при ВП задержка назначения первой дозы антибиотиков более 8 ч обуславливает значительное увеличение летальности. В связи с этим первым правилом лечения больных с пневмонией является назначение антибактериальных средств как можно раньше. Антибактериальное лечение пневмонии остается большей частью эмпирическим, так как от начала лечения до получения данных из лаборатории проходит 2–3 суток, кроме того, примерно в 50% выявить возбудитель не удается [13]. На практике нередко доля выявленных возбудителей не превышает 20–25% [9]. Таким образом, в реальных условиях антибактериальная терапия ВП является эмпирической, по крайней мере в первые дни болезни. В этой связи для достижения оптимального клинического исхода наиболее важным становятся учет природы инфекции и прогнозирование ее этиологии. Очевидно при этом, что конечный результат лечения во многом зависит также от правильно выбранной дозы антибиотика и оптимальной продолжительности его введения, надежно гарантирующих достижение микробной эрадикации [5].

Выбор антибиотиков при инфекционно-воспалительных заболеваниях ды-

хательных путей имеет свои особенности. При назначении антибактериальной терапии следует учитывать, что не все antimicrobные препараты могут быть эффективно использованы для лечения респираторных инфекций в связи с ростом множественно-резистентных штаммов *S.pneumoniae*, а также *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, продуцирующих β-лактамазу. Ранние фторхинолоны обладают низкой активностью в отношении грамположительных микробов. Роль макролидных антибиотиков снижается в связи с ростом резистентности *S.pneumoniae*. Кроме того, макролиды обладают низкой активностью в отношении *H.influenzae* и не действуют на микробы семейства Enterobacteriaceae [10, 12, 14]. Большинство β-лактамных антибиотиков, включая новые цефалоспорины, имеют сниженную активность в отношении штаммов *S.pneumoniae*, резистентных к пенициллину, и не действуют на атипичные микроорганизмы [8, 10].

Учитывая постоянно меняющийся уровень резистентности к антибактериальным препаратам (АБП), поиск новых альтернативных антибактериальных средств для эмпирической терапии ВП является актуальным [7].

При выборе антибиотика следует учитывать современные тенденции антибиотикорезистентности и тот факт, что некоторые антибиотики способствуют селекции в популяции резистентных штаммов респираторных патогенов. В этой связи определенные группы антибактериальных препаратов целесообразно ограничить (например, ранние фторхинолоны: ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин) за счет назначения более рациональных «новых» фторхинолонов, не способствующих распространению резистентности. Преимуществом респираторных фторхинолонов является высокая активность против *S.pneumoniae* и *H.influenzae* (в РФ не выявлено устойчивых штаммов пневмококков и гемофильной палочки) и *M.catarrhalis*, прекрасные фармакокинетические характеристики, высокая биодоступность при приеме внутрь. Кроме того, респираторные фторхинолоны можно безопасно применять у взрослых пациентов с аллергическими реакциями на беталактамные антибиотики [1, 2, 7].

Левовфлоксацин – как представитель респираторных фторхинолонов – действует практически на все вероятные возбудители ВП, включая пенициллинорезистентные штаммы *S.pneumoniae*, бета-лактамазопродуцирующие штаммы *H.influenzae*, причем его активность в отношении микоплазм,

хламидий и *S. aureus* существенно выше по сравнению с фторхинолонами предыдущих поколений (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.). По данным многоцентрового исследования ПеГАС I–III, 1999–2009 гг., резистентность *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к левофлоксацину в РФ отсутствовала (0%) [4]. В ходе многочисленных клинических исследований левофлоксацин продемонстрировал сопоставимую или превосходящую клиническую эффективность по сравнению с макролидами, бета-лактамами и их комбинацией у амбулаторных и госпитализированных больных ВП [1].

«Золотым стандартом» качества дженериков в настоящее время считается оценка биоэквивалентности. Исследование по биоэквивалентности препарата Лефокцин в сравнении с оригинальным препаратом, проведенное в ФГУ НИИ пульмонологии (Москва) в 2002 году, подтвердило биоэквивалентность препарата Лефокцин [6]. Лефокцин выпускается в таблетках 500 мг № 5. Производство Лефокцина, как и других препаратов компании Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд., Индия, отвечает стандартам GMP.

Хорошие микробиологические характеристики препарата Лефокцин сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани, длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность применения однократно в сутки, что является важным достоинством для использования в амбулаторных условиях). Характеристики возбудителей инфекций дыхательных путей постоянно изменяются и требуют регулярного мониторинга чувствительности к антибактериальным препаратам, а также диктуют необходимость регистрации нежелательных побочных реакций (НПР) antimicrobных препаратов.

Цель работы – изучение клинической эффективности и переносимости препарата Лефокцин при лечении ВП в амбулаторных условиях.

Материал и методы исследования

В работу были включены 125 пациентов с ВП легкой и средней степени тяжести течения в возрасте от 18 до 76 лет (при отсутствии беременности и/или кормления грудью), находившихся на амбулаторном лечении в различных ЛПУ пяти городов России (Новосибирск, Кемерово, Пермь, Рязань, Ставрополь). Терапия антибактериальным препаратом Лефокцин *per os* проводилась в течение 10 дней по 500 мг 1 раз в сутки. Больным, у которых из мокроты были выделены штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, препарат продолжали назначать по 750 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней [1]. Помимо этого, всем пациентам

назначалась стандартная общая терапия пневмонии (витамины, отхаркивающие и т.д.). Первичная оценка эффективности АБП проводилась в соответствии со стандартным подходом на 2–3 сутки от начала антибактериальной терапии. Оценка клинических симптомов (кашель, количество мокроты, одышка) проводилась по 4-х-балльной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома. АБП считался эффективным, если отмечалась положительная динамика по 1 и более вышеуказанным признакам. Дополнительным критерием достаточности антибиотикотерапии к уже вышеуказанным являлось уменьшение количества лейкоцитов и микробных тел в мокроте. Окончательная оценка клинической эффективности антибиотикотерапии, а также ее переносимости проводилась однократно в последний день приема препарата Лефокцин. Оценку переносимости оценивали однократно по окончании антибиотикотерапии по следующей шкале:

- отличная – отсутствие побочных эффектов;
- хорошая – легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства;
- удовлетворительная – умеренные побочные эффекты, требующие назначения препарата для их устранения;
- плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных с ВП на фоне терапии Лефокцином в первые 48–72 часа было отмечено клиническое улучшение. К 3-му дню терапии АБП у больных ВП отмечалось статистически значимое уменьшение кашля ($p < 0,05$), одышки ($p < 0,05$), снижение количества мокроты ($p < 0,05$). К заключительному дню терапии Лефокцином отмечалось значительное уменьшение всех перечисленных симптомов по сравнению с третьим днем терапии: уменьшение кашля ($p < 0,001$) и одышки ($p < 0,001$), снижение количества мокроты и степени ее гнойности ($p < 0,001$). Изменение симптомов больных во время антибактериальной терапии ВП представлено в табл. 1.

Переносимость препарата Лефокцин при лечении ВП была признана отличной у 67,2% больных, хорошей – у 25,6%. Оценка переносимости терапии в целом и отдельно по мониторируемым городам представлена в табл. 2.

Из побочных реакций отмечались: общая слабость (астения) ($3,2 \pm 1,6\%$), тошнота ($2,4 \pm 1,4\%$), головная боль ($1,6 \pm 1,1\%$). Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Никто из пациентов не отказался от приема препарата до завершения исследования, что может свидетельствовать о безопасности препарата.

Таблица 1

Динамика симптомов ВП (1-й, 3-й, заключительный день антибактериальной терапии) (M ± m)

Симптом	1-й день АБ-терапии	3-й день АБ-терапии	Заключительный день АБ-терапии
Кашель, балл	2,64 ± 0,04	2,29 ± 0,06*	0,85 ± 0,06**
Сильно выражен	80 (64%)	50 (40%)	-
Умеренно выражен	45 (36%)	61 (49%)	20 (16%)
Слабо выражен	-	14 (11%)	66 (53%)
Нет	-	-	39 (31%)
Выделение мокроты, балл	2,46 ± 0,04	2,22 ± 0,05*	0,12 ± 0,03**
Сильно выражен	57 (46%)	39 (31%)	-
Умеренно выражен	68 (54%)	75 (60%)	1 (1%)
Слабо выражен	-	11 (9%)	13 (10%)
Нет	-	-	111 (89%)
Диспноэ (одышка), балл	1,86 ± 0,03	1,68 ± 0,05*	0,36 ± 0,04**
Сильно выражен	-	-	-
Умеренно выражен	108 (86%)	88 (70%)	1 (1%)
Слабо выражен	17 (14%)	34 (27%)	43 (34%)
Нет	-	3 (2%)	81 (65%)

Примечания: * – достоверность различий с предыдущей оценкой (p < 0,05);
** – достоверность различий с предыдущей оценкой (p < 0,001).

Таблица 2

Оценка переносимости проведенной антибактериальной терапии в общем и отдельно по мониторируемым городам, n (%)

Оценка	Все города	Новосибирск	Кемерово	Пермь	Рязань	Ставрополь
Отличная	84 (67,2%)	19 (76%)	19 (76%)	20 (80%)	13 (52%)	13 (52%)
Хорошая	32 (25,6%)	5 (20%)	4 (16%)	3 (12%)	11 (44%)	9 (36%)
Удовлетворительная	9 (7,2%)	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	3 (12%)
Неудовлетворительная	-	-	-	-	-	-

Выводы

1. Клиническая эффективность препарата Лефокцин у больных с внебольничной пневмонией по окончании терапии отмечалась у всех пациентов.

2. Антибактериальный препарат Лефокцин хорошо переносится больными. Серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было.

3. Высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость позволяют рекомендовать Лефокцин как антибактериальный препарат для эмпирической терапии внебольничной пневмонии.

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. – М., 2010. – 60 с.

2. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Лечащий врач. – 2003. – № 8. – С. 1–8.

3. Климова Е.А., Юшук Н.Д., Кареткина Г.Н. и др. Исходы тяжелого течения пандемического гриппа А/Н1N1/2009 // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 11. – С. 15–18.

4. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 329–341.

5. Синопальников А.И. Короткие курсы антимикробной химиотерапии: новая парадигма лечения больных внебольничной пневмонией? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т.15. – № 2. – С. 86–94.

6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и соавт. Исследование терапевтической эквивалентности дженерического препарата левофлоксацина при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей // Пульмонология: научно-практический журнал. – 2008. – № 1. – С. 93–100.

7. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Левшин И.Б. Пневмония с точки зрения доказательной медицины. – М., 2002. – 111 с.
8. Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview // *Microb Drug Resist.* – 1995. – № 1. – P. 115–20.
9. Bartlett J.G. et al. Practice guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines from the infectious diseases of America // *Clin Infect Diseases.* – 2000. – № 31. – P. 347–82.
10. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P. et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor, amoxicillin [abstract K-103]. In Program and Abstract of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy. – Toronto, Canada 1997.
11. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. *Eur. Respir. Mon.* – 1997. – № 3. – P. 13–35.
12. Guillemot D., Carbon C., Thibult N. et al. Macrolide use is associated with macrolide resistant (MRSp) and penicillin resistant (PRSp) *Streptococcus pneumoniae*. In: 40th ICAAC. – Toronto: ASM 2000. – № 1863. – P. 1.
13. Jushon Zh. Vnebol'nichnye pnevmonii. Pul'monologija [Community-acquired pneumonia. Pulmonology]. – 1997. – № 1. – P. 56–60.
14. Perez-Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance – not a myth // *J Antimicrob Chemother.* – 2000. – № 45. – P. 401–2.
15. Prognosis and outcome of patients with community acquired pneumonia. A meta-analysis / M.J. Fine, M.A. Smith, C.A. Corson et al // *J.A.M.A.* – 1996. – № 275. – P. 134–141.
5. Sinopalnikov A.I. Short Courses of Antimicrobial Therapy: a New Treatment Paradigm for Community-Acquired Pneumonia? // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* no. 2, Vol.15, 2013. pp. 86–94.
6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Careva N.A. i soavt. Issledovanie terapevticheskoy jekvivalentnosti dzhenericheskogo preparata levofloksacina pri infekcionnyh zabelevanijah nizhnih dyhatel'nyh putej [Investigation of therapeutic equivalence of the generic drug levofloxacin in infectious diseases of the lower respiratory tract] // *Pul'monologija: nauchno-prakticheskij zhurnal.* 2008. no. 1. pp. 93–100.
7. Chuchalin A.G., Coj A.N., Arhipov V.V., Levshin I.B. Pnevmonija s točki zrenija dokazatel'noj mediciny [Pneumonia in point of view of evidence-based medicine]. Moscow, 2002, 111 p.
8. Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 115–20.
9. Bartlett J.G. et al. Practice guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines from the infectious diseases of America. *Clin Infect Diseases*; 2000; 31; 347–82.
10. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P. et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor, amoxicillin [abstract K-103]. In Program and Abstract of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy. Toronto, Canada 1997.
11. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. *Eur. Respir. Mon.* 1997. no. 3. pp. 13–35.
12. Guillemot D., Carbon C., Thibult N. et al. Macrolide use is associated with macrolide resistant (MRSp) and penicillin resistant (PRSp) *Streptococcus pneumoniae*. In: 40th ICAAC. Toronto: ASM 2000; 1863: 1.
13. Jushon Zh. Vnebol'nichnye pnevmonii. Pul'monologija [Community-acquired pneumonia. Pulmonology]. 1997, Number 1, pp. 56–60.
14. Perez-Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance not a myth. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 401–2.
15. Prognosis and outcome of patients with community acquired pneumonia. A meta-analysis / M.J. Fine, M.A. Smith, C.A. Corson et al // *J.A.M.A.* 1996. no. 275. pp. 134–141.

References

Рецензенты:

Канорский С.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Горбань В.В., д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ОВП (СМ) ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 29.12.2014.