

Перспектива применения левофлоксацина для лечения больных с бронхолёгочными заболеваниями и с гнойно-воспалительными поражениями кожи и мягких тканей

В. И. СОКОЛОВА, Д. А. СЫЧЕВ, М. Б. БАБАРИНА, Д. А. ЗАЙКОВ

Российская медицинская академия последипломого образования, Москва

Prospects of Levofloxacin Use in Therapy of Patients with Bronchopulmonary Diseases or Skin and Soft Tissue Pyo-Inflammatory Lesions

V. I. SOKOLOVA, D. A. SYCHEV, M. B. BABARINA, D. A. ZAIKOV

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

В статье приводятся результаты клинико-микробиологического изучения эффективности препарата левофлоксацина у 38 больных с респираторной инфекцией и различными гнойно-воспалительными заболеваниями. Положительные результаты лечения наблюдали у 29 (76,3%) больных. Ни у одного больного не наблюдались нежелательные эффекты.

Ключевые слова: респираторная инфекция, лечение, эффективность, левофлоксацин.

The results of the clinico-microbiological investigation of the levofloxacin efficacy in the treatment of 38 patients with respiratory infections or various pyo-inflammatory lesions are presented. The positive results were stated in 29 (76.3%) patients. No adverse reactions were observed.

Key words: respiratory infection, therapy, efficacy, levofloxacin.

Инфекционно-воспалительные заболевания различной локализации представляют серьёзную проблему в многопрофильной больнице. Ее актуальность обусловлена достаточно высокой заболеваемостью пневмониями, значительным числом осложнений и трудностями лечения. Заболеваемость внебольничными пневмониями достигает 1—3 на 1000 человек в год. Летальность при внебольничной пневмонии составляет 1—2% в амбулаторной практике и 10—15% в стационаре, а при наличии таких сопутствующих заболеваний, как ХОБЛ, сахарный диабет и других состояний, характеризующихся вторичным иммунодефицитом, летальность возрастает до 30%. В России растёт устойчивость пневмококка к пенициллинам, макролидам и появилась устойчивость к цефалоспорином третьего поколения. Все эти факторы характеризуют пневмонию и хронический бронхит как одну из самых актуальных проблем отечественной медицины [1].

Также определённые сложности представляет лечение больных с гнойно-воспалительными за-

болеваниями кожи и мягких тканей. Так, по оценкам [2], ежегодно данная патология в России встречается у 700 тыс. пациентов. Особые трудности возникают в тех случаях, когда формирование хронических язв сопряжено с артериальной или венозной сосудистой патологией нижних конечностей. В первую очередь это у больных сахарным диабетом, так как это связано с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений, в частности с развитием синдрома диабетической стопы: микроангиопатия наблюдается у 100% больных сахарным диабетом, а у 30% пациентов проявляются те или иные гнойно-некротические осложнения [3]. Интенсивность местных изменений в области трофической язвы обусловлена взаимодействием многих факторов, препятствующих регенерации окружающих рану тканей: наличием очага тканевой деструкции, присутствием патогенной микрофлоры (которая разрушает тканевые барьеры), гипергликемией, гиперлипотеинемией, окислительным стрессом (как следствие увеличения концентрации свободных радикалов) [4].

Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз описанных заболеваний, антибактериальная терапия должна назначаться в ранние сроки, когда врач, как правило, не располагает микро-

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. За. Редакция журнала

биологическими данными, поэтому первичный выбор антибиотика носит эмпирический характер. Назначение препарата основывается на эпидемиологическом анамнезе, особенностях клинического течения болезни, возрасте больных, наличии фоновых заболеваний, переносимости антибиотиков и других лекарственных средств, а также на знании об устойчивости выделенного возбудителя *in vitro* к применяемому антибиотику. У тяжёлых и проблемных больных эффективным антибиотиком, характеризующимся высокой природной активностью как против грамположительных, так и против грамотрицательных патогенов, вызывающих инфекционно-воспалительные процессы, является фторхинолоновый препарат левофлоксацин [5, 6].

Левофлоксацин быстро проникает в ткани, где создаются концентрации большие, чем в плазме крови. Особенно высокие концентрации обнаруживаются в тканях и жидкостях респираторного тракта, внутри клеток, в коже и мягких тканях и других органах [7]. Длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ — 6–7 ч) позволяет назначать препарат 1 раз в сутки, введение 2 раза в сутки возможно при тяжело протекающих инфекциях [8].

Важно отметить, что для успешного лечения бактериальных пневмоний и хронических бронхитов, а также инфекционно-воспалительных дефектов нижних конечностей у пациентов с сосудистой недостаточностью или сахарным диабетом необходимо проведение комплексного лечения, включающего, наряду с антибиотикотерапией, иммунные и метаболические препараты [9].

Цель настоящего исследования — провести клинико-микробиологическое изучение эффективности левофлоксацина при лечении больных с респираторной инфекцией и различными гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 38 больных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями, которые были разделены на две группы: в первой группе 20 пациентов получали лечение левофлоксацином по поводу бронхолегочных заболеваний (12 больных с внебольничной пневмонией, 1 — с пневмонией тяжёлого течения, 2 — с инфильтративным туберкулёзом лёгких, 5 — с обострением хронического гнойного бронхита), во второй группе — у 18 пациентов левофлоксацин применялся для лечения гнойно-воспалительных поражений кожи и мягких тканей (1 — с рожистым воспалением, 1 — с гидраденитом, 2 — с колотой и рваной раной, 3 — с абсцессом мягких тканей, 11 — с синдромом диабетической стопы). Возраст больных составил от 23 до 59 лет. Из них 24 (63%) мужчин и 14 (37%) женщин (табл. 1).

У пациентов с бронхолегочными заболеваниями (первая группа) материалом для микробиологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Мокрота, имеющая выраженную гнойность окрашивалась по Граму. Затем проводился подсчёт эпителиальных клеток и лейкоцитов: если в поле зрения обнаруживалось менее 10

эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов, тогда проводился посев для культурального исследования. Окраска по Цилю-Нельсену позволяла выявить *Mycobacterium tuberculosis*. У пациентов с гнойно-воспалительными дефектами кожи и мягких тканей (вторая группа) были выделены из крови и гнойного отделяемого 19 штаммов микроорганизмов. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям NCCLS.

В нашем исследовании для лечения инфекции был использован препарат Леволет Р (левофлоксацин). У 11 пациентов с синдромом диабетической стопы впервые в практике препарат применялся внутриаартериальным способом путём непрерывной инфузии с последовательным введением полиоксидония в дозе 12 мг/сут через постоянное имплантируемое устройство порт-катетер. Остальным 27 больным Леволет Р назначался внутривенно в дозе 500 мг в сутки. В зависимости от тяжести заболевания дозу препарата увеличивали до 1000 мг в сутки.

Результаты и обсуждение

В первую группу больных, принимавших левофлоксацин, вошло 20 человек с локализацией патологического процесса в бронхолегочной ткани (табл. 1). Степень активности воспалительного процесса оценивали по следующим показателям крови: С-реактивный белок, который был резко положительный (от 10 до 30 мг/мл), у двух пациентов отмечены высокие значения прокальцитонина (50 нг/мл), у 17 из 20 больных — выраженный лейкоцитоз крови (от 9×10^9 до 10×10^9 /л) с палочкоядерным сдвигом и ускоренная СОЭ.

Всем пациентам с бронхолегочной инфекцией левофлоксацин в начальной дозе 500 мг вводился внутривенно 1 раз в сутки в течение 5–7 дней. В случаях с тяжёлой сопутствующей патологией доза антибиотика увеличивалась до 1000 мг в сутки.

При респираторных заболеваниях происходит ремоделирование бронхиальной стенки: инфильтрация и отёк слизистой, гиперплазия бокаловидных клеток, изменяются реологические свойства бронхиального секрета, что приводит к формированию бронхообструктивного синдрома и колонизации патогенов. Для улучшения мукоцилиарного клиренса всем 20 больным назначался Флуимуцил (N-ацетилцистен) в дозе 300 мл через небулайзер.

У одного больного левофлоксацин в суточной дозе 1000 мг/сут использовался в лечении бактериальной долевой пневмонии, протекавшей на фоне иммунологической недостаточности, с кровохарканьем и выраженными интоксикационными проявлениями. Проводимая терапия была недостаточно эффективной: сохранялись лихорадка, кровохарканье и другие симптомы, объём инфильтрации увеличивался, что подтверждалось КТ лёгких. В посевах мокроты — рост *Burkholderia cepacia*, которая проявляла высокую чувствительность лишь к цефоперазону (табл. 2). Согласно данным антибиотикограммы, была проведена коррекция

Таблица 1. Группы больных, получавших лечение левофлоксацином

Группы больных	Нозология	Больные		
		общее число	мужчины	женщины
Первая группа	Внебольничная бисегментарная пневмония средней степени тяжести	12	6	6
	Инфильтративный туберкулёз лёгких	2	1	1
	Госпитальная пневмония тяжёлого течения на фоне лимфопролиферативного заболевания	1	1	—
	Хронический гнойный деформирующий бронхит, обострение	5	4	1
	Всего:	20	12	8
Вторая группа	Эритематозная форма рожистого воспаления голени	1	1	—
	Гидраденит подмышечной ямки	1	1	—
	Рваная рана голени	1	1	—
	Колотая рана стопы	1	1	—
	Абсцесс ягодичных мышц	2	—	2
	Псоас-абсцесс	1	—	1
	Синдром диабетической стопы	11	8	3
	Всего:	18	12	6
	Итого:	38	24 (63%)	14 (37%)

антибиотикотерапии. Учитывая наличие иммунодефицита, в программу лечения был включён человеческий внутривенный иммуноглобулин — пентаглобин. Суммарная доза препарата составила 20,0 г и на этом фоне наблюдался выраженный регресс клинико-морфологических признаков болезни.

Необходимо отдельно остановиться на двух больных, обратившихся с жалобами на кашель и субфебрилитет. Один больной страдал гнойным хроническим бронхитом; в анамнезе — злоупотребление алкоголем. Другая больная находилась в послеродовом периоде, жаловалась на пароксизмальный кашель с трудноотделяемой мокротой. Оба пациента получили эмпирически левофлоксацин в дозе 500 мг/сут внутривенно в течение 3 дней. Был отмечен положительный ответ на антибиотикотерапию. По данным микроскопии мокроты больных, полученной индуцированным методом, обнаружена *Mycobacterium tuberculosis*, в связи с чем эти больные были направлены в специализированное лечебное учреждение.

У 12 больных с внебольничной пневмонией (*Streptococcus pneumoniae*) и у 3 больных с гнойным бронхитом результаты лечения левофлоксацином расценивали как хорошие: отмечалось урежение кашля, снижение температуры тела на 2—3 сутки, изменение характера мокроты, исчезновение признаков интоксикации; к концу лечения уменьшалось количество лейкоцитов в периферической крови и в «унисон» приходили к норме биомаркеры (С-реактивный белок, прокальцитонин). К 7 дню лечения отмечалась положительная динамика аускультативных данных (исчезновение или сужение зоны влажных и сухих хрипов) и разрешение рентгенологических признаков неспецифической лёгочной инфекции, что подтверждало эффективность антибактериальной терапии.

У 2 пациентов с обострением хронического гнойного бронхита результаты лечения были расценены как удовлетворительные: длительно сохра-

Таблица 2. Антибиотикограмма штамма *Burkholderia cerasia*

Антибиотик	Чувствительность
Амоксициллин/ клавулановая кислота	R
Тикарциллин/ клавулановая кислота	R
Гентамицин	R
Офлоксацин	R
Ципрофлоксацин	R
Цефуроксим	R
Цефоперазон	S
Цефтазидим	R
Цефтриаксон	I

Примечание. R — резистентность; I — умеренная резистентность (чувствительность); S — чувствительность.

нялась гнойная мокрота, бронхорея (100 мл/сут) и признаки интоксикации (слабость, потливость, субфебрилитет). При бактериологическом исследовании мокроты этих больных наблюдался рост *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. Эти штаммы проявили умеренную чувствительность к левофлоксацину (табл. 3). В этих случаях доза препарата была увеличена до 750 мг/сут; но добиться клинической ремиссии не удалось, в связи с чем к терапии был добавлен метронидазол 500 мг/сут внутрь с целью подавления возможного влияния анаэробных возбудителей. Это обеспечило ремиссию заболевания.

Во вторую группу вошли 18 больных с гнойно-воспалительными поражениями кожи и мягких тканей.

У больного с эритематозной формой рожи голени инфекционный процесс характеризовался очаговым серозным воспалением кожи, лихорадкой и интоксикацией. В посеве крови отмечен рост возбудителя — *Streptococcus pyogenes* (10^7 КОЕ/мл).

У 17 больных для бактериологического исследования проводился посев гнойного отделяемого. Из них у 2 больных с раневой инфекцией голени и стопы в материале наблюдался рост ассоциации *S.epidermidis* + *Proteus* spp. и *S.aureus* соответственно. При исследовании материала от больного с ги-

Таблица 3. Чувствительность к левофлоксацину возбудителей, выделенных из мокроты больных с бронхо-лёгочными заболеваниями

Возбудитель	Число штаммов	Чувствительность к левофлоксацину		
		S	I	R
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17	15	2	—
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2	1	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1	—
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	—	—	1
Всего:	27	22 (81,5%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)

Таблица 4. Чувствительность к левофлоксацину микроорганизмов, выделенных из крови и различного гнойного отделяемого

Нозология	Выделенный возбудитель	Чувствительность к левофлоксацину		
		S	I	R
Эритематозная форма рожистого воспаления голени*	<i>S.pyogenes</i>	1	—	—
Гидраденит подмышечной ямки**	<i>S.aureus</i>	1	—	—
Рваная рана голени**	<i>S.aureus</i>	1	—	—
Колотая рана стопы**	<i>S.epidermidis</i>	1	—	—
Абсцесс ягодичных мышц**	<i>Proteus spp.</i>	1	—	—
	<i>S.pyogenes</i>	1	—	—
	<i>Proteus spp.</i>	1	—	—
Псоас-абсцесс**	<i>S.aureus</i>	1	—	—
Синдром диабетической стопы**	<i>S.aureus</i>	1	—	—
	<i>S.epidermidis</i>	1	—	—
	<i>S.pyogenes</i>	1	—	—
	<i>P.aeruginosa</i>	3	2	—
	<i>Acinetobacter spp.</i>	1	—	2
Всего:	19	15 (79%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)

Примечание. * — материалом служила кровь; ** — материалом служило гнойное отделяемое.

драденитом подмышечной ямки — рост *S.aureus*. У двух больных имел место постинъекционный абсцесс ягодичных мышц: при посеве у одного отмечен рост ассоциации микроорганизмов *S.pyogenes* + *Proteus spp.*, во втором случае — роста не было. Одна больная жаловалась на высокую температуру (40°C), резкую боль в боку, вынужденное положение конечности (согнута в тазобедренном суставе) и на выраженную боль при разгибании бедра. Данное состояние было расценено как псоас-абсцесс, вследствие гнойного затека из области ягодичных мышц. При вскрытии очага инфекции — обильное гнойное отделяемое из мышечных футляров. Исследование гнойного субстрата показало обильный рост *S.aureus*.

У 11 больных с синдромом диабетической стопы отмечалось обильное гнойное отделяемое, «зловонный» запах и тусклые грануляции дефекта. При исследовании гнойно-некротического материала микробиологический пейзаж был представлен как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами. У 3 больных были выделены грамположительные возбудители: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*; 8 штаммов были представлены грамотрицательными изолятами: 5 штаммов *P.aeruginosa* и 3 штамма *Acinetobacter spp.*

Таким образом, из изученного материала (крови и гнойного отделяемого) было выделено 19 штаммов микроорганизмов. Из них у 15 (79%) штаммов отмечалась высокая чувствительность к левофлоксацину. Следует отметить, что 2 штамма *P.aeruginosa* проявили умеренную чувствительность, а 2 штамма *Acinetobacter spp.* — абсолютную резистентность к левофлоксацину (табл. 4).

Всем больным проводилась антибиотикотерапия. Семь пациентов получали левофлоксацин внутривенно в дозе 500 мг/сут в течение 5 дней. У всех из них наблюдалась положительная динамика на фоне лечения: исчезновение интоксикации, лимфангита, очищение раневой поверхности, инфильтрации, отека. У 11 пациентов с сахарным диабетом, осложнённым синдромом диабетической стопы, левофлоксацин вводили внутриартериально через порт-катетер в дозе 500 мг/сут, длительность терапии составила 5—7 дней. Этим больным с целью профилактики вторичного иммунодефицита последовательно вводился полиоксидоний в дозе 12 мг/сут. Компенсация нарушенного углеводного обмена проводилась инсулином длительного действия — лантусом.

Выраженная положительная динамика отмечалась у 7 из 11 больных. Удовлетворительный эффект был у 2 пациентов, у 2 — антибактериаль-

ная терапия была безуспешной. Клинический ответ на терапию соответствовал результатам бактериологического исследования (см. табл. 4).

Заключение

В течение последних 20 лет одну из ведущих позиций в лечении инфекции респираторной и мочевыделительной систем, а также инфекции кожи и мягких тканей прочно занимают фторхинолоны, что определяется широким спектром их антимикробной активности, хорошими фармакокинетическими характеристиками и хорошей переносимостью. К числу современных препаратов этого класса относится левофлоксацин, применяющийся при бронхолегочной инфекции и инфекции кожи и мягких тканей. В отличие от ранее применяемых фторхинолонов (офлоксацина, цiproфлоксацина и др.) левофлоксацин обладает высокой активностью в отношении как грамположительных микроорганизмов, в частности к *S.pneumoniae*, так и одновременно сохраняя активность в отношении грамотрицательных патогенов. Кроме того, левофлоксацин применяется один раз в сутки, что значительно повышает комплаентность больных к терапии.

В нашей работе левофлоксацин применялся у двух групп больных (всего 38 пациентов) с ин-

фекцией различной локализации (см. табл. 1). Положительные результаты лечения наблюдались у 29 больных, что составило 76,3%. В 4 (10,5%) клинических наблюдениях регресс клинической симптоматики наступал значительно позже, что определялось умеренной чувствительностью *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae* к левофлоксацину. У 3 (8%) пациентов терапия левофлоксацином оказалась безуспешной: выделенные из биоматериала возбудители (*Bulholderia cepacia*, *Acinetobacter spp.*) оказались резистентными к левофлоксацину. Улучшение же состояния этих пациентов объясняется включением в терапию полиоксидония и внутривенного иммуноглобулина — пентаглобина, которые, активируя каскад иммунных реакций, способствовали опсонизации инфекционных очагов и элиминации бактериальных агентов и их метаболитов.

Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании при парентеральном введении левофлоксацина (Леволета Р) ни у одного из 38 больных ни со стороны желудочно-кишечного тракта, ни со стороны гемограммы и биохимических показателей крови не наблюдалось нежелательных эффектов.

Подводя итог, можно сказать, что левофлоксацин является перспективным антибиотиком в лечении инфекций различной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению профилактике (пособие для врачей). М.: 2010; 105.
2. Белобородов В.Б. Современные принципы применения левофлоксацина в лечении инфекций кожи и мягких тканей. *Consil med* 2009; 1: 38—42.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет — диагностика, лечение, профилактика. Медицинское информационное агентство. М.: 2011; 196—467.
4. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжёлых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Медицинское информационное агентство. М.: 2010; С. 32—41.
5. Lode H. Treatment of hospitalized patients with pneumonia: levofloxacin and other treatment options. *Chemotherapie J* 2007; 16: 41—48.
6. Соколова В.И., Орлов В.А., Смирнова Л.Б. Фторхинолоны в клинической практике (учебное пособие). 2010; 27.
7. Hiroshi Mukae et al. Efficacy and safety of levofloxacin in patients with bacterial pneumonia evaluated according to the new «Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections». Abstract. *J Infect Chemother* 2014; 20: 7: 417—422.
8. Падейская Е.Н. Фармакокинетика левофлоксацина как основа режима дозирования и оптимизация схем. *Кач клин практ* 2005; 2: 55—68.
9. Соколова В.И., Санадзе А.Г., Сычев Д.А., Бабарина М.Б., Зайков Д.А. Основные принципы лечения бронхолегочной инфекции у больных миастенией. *Антибиотики и химиотер* 2014; 59: 1—2: 20—23.