

Левофлоксацин проти цефтріаксону та азитроміцину в лікуванні негоспітальної пневмонії: рандомізоване клінічне дослідження

Негоспітальна пневмонія (НП) є одним із найпоширеніших респіраторних захворювань із потенційно серйозними наслідками, її щорічна поширеність у розвинених країнах коливається в межах 1,6-16 випадків на 1 тис населення [1, 2]. Попри те що для лікування НП розроблено декілька схем антибіотикотерапії (АБТ), НП все ще залишається однією з основних причин смерті від інфекційних захворювань і пов'язана зі значною захворюваністю, смертністю та витратами. Після встановлення діагнозу правильний і швидкий початок АБТ є життєво важливим для належного лікування пацієнтів [6]. У представленій роботі досліджували ефективність і побічні ефекти (ПЕ) двох стандартних схем лікування – респіраторних фторхінолонів проти макролідів і β-лактамів у пацієнтів, госпіталізованих із легкою або середньотяжкою НП.

Ключові слова: пневмонія, позалікарняні інфекції, антибактеріальні препарати, левофлоксацин, цефтріаксон, макроліди, клінічне дослідження.

В останніх рекомендаціях для лікування пацієнтів в амбулаторних умовах із супутніми захворюваннями і чинниками ризику / без них пропонують застосовувати пероральний макролід і b-лактама/макролід або фторхінолон [7, 8].

Резистентність до макролідів реєструють у понад 25% випадків [12]. Крім того, визначення чутливості до АБ під час попередніх досліджень показало, що більшість ізолятів, виділених із носоглотки медичних працівників, були чутливими до левофлоксацину [13]. В іншому дослідженні більшість *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa* були стійкими до цефтріаксону, остання ж мала низький рівень резистентності до левофлоксацину та ципрофлоксацину [14]. Щодо *Streptococcus pneumoniae*, його чутливість до еритроміцину, цефтріаксону та левофлоксацину становила 23,8%, 90,4% і 95,3% відповідно [15]. Усі наведені результати дослідження свідчать про низький рівень резистентності до левофлоксацину проти інших АБ.

Матеріали та методи

Описане проспективне паралельне клінічне дослідження проводили за участю госпіталізованих пацієнтів із НП з березня 2019 по жовтень 2020 року. Пацієнтів було рандомізовано на 2 групи. Учасники обох груп були порівнянними за віком, статтю та супутніми захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія (АГ), бронхіальна астма (БА), хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), застійна серцева недостатність (ЗСН), ішемічна хвороба серця (ІХС) і діабет. Пацієнти 1-ї групи отримували комбінацію цефтріаксону (цефалоспорин III покоління) внутрішньовенно та азитроміцину (макролід) 1 раз на добу впродовж 5-7 днів; пацієнти 2-ї групи – левофлоксацин перорально 1 раз на добу впродовж 5 днів.

У дослідження були включені пацієнти з діагнозом НП, що був встановлений з огляду на утворення нових інфільтратів за даними рентгенограми органів грудної клітки, водночас із наявністю 2 або більше симптомів, такими як: лихоманка, плевральний біль у грудній клітці, задишка, лейкоцитоз, поява/загострення кашлю з мокротинням / без нього та патологічні дихальні шуми. Надалі були залучені пацієнти, тяжкість захворювання в яких на основі системи оцінки АРАСНЕ II була визначена як легка або помірна [16].

Огляд пацієнтів проводили на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу після госпіталізації. Для оцінки ефективності кожного з режимів визначали такі показники:

- зміни клінічних ознак і симптомів (поліпшення життєвих функцій, наявність/відсутність кашлю та мокротиння);
- тривалість госпіталізації;
- профіль безпеки в усіх пацієнтів, які отримали щонайменше 2 дози препаратів (оцінювали ПЕ з боку шкіри, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ЦНС, алергічні прояви та ін.).

Результати дослідження

Після відбору та оцінки критеріїв включення аналізували дані 151 пацієнта, 77 з яких (55,8% чоловіків) отримували цефтріаксон та азитроміцин, а 74 (50% чоловіків) – левофлоксацин. Середній вік учасників коливався в межах

49,22±7,51 і 51,04±6,56 у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно (p=0,115). Серед учасників обох груп курцями були 16 (20,7%) і 13 (17,5%) осіб відповідно (p=0,674). Пацієнти були порівнянними за статтю, курінням і анамнезом і не відрізнялися за супутньою патологією (p>0,05).

Згідно з результатами на 3-й день госпіталізації частота дихання та сатурація значуще різнилися між групами (p=0,001 та <0,0001 відповідно). На основі нижчої частоти дихання та вищої сатурації в пацієнтів 2-ї групи, які отримували левофлоксацин, у них спостерігали поліпшення клінічного стану.

Проте температура тіла в пацієнтів залишалася незмінною (p=0,09). Огляд пацієнтів на 5-й день проводили аналогічно. Сатурація у пацієнтів 2-ї групи була значно кращою, ніж у 1-ї групі; однак температура тіла та частота дихання суттєво не відрізнялися (p= 0,061 і 0,42 відповідно). Виявлено, що левофлоксацин може поліпшувати клінічний стан пацієнтів за короткий проміжок часу, ніж комбінація азитроміцину та цефтріаксону.

Щодо виділення мокротиння у 58 і 69 пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, воно зменшилося на 5-й день, а значення p на рівні 0,004 демонструє значущість різниці між групами. Окрім виділення мокротиння у 48 та 60 пацієнтів на 5-й день госпіталізації зменшився кашель, що свідчило про кращий вплив левофлоксацину, ніж іншої схеми АБТ (p=0,01). Такі самі результати спостерігали на 3-й день госпіталізації, що вказувало на ліпшу та швидшу відповідь на терапію в пацієнтів 2-ї групи.

Щодо ПЕ, 10 осіб 1-ї групи та 11 пацієнтів із 2-ї групи скаржилися на нудоту, висипання на шкірі та головний біль, що свідчило про відсутність суттєвої різниці в частоті ПЕ між групами (p=0,885). Середня тривалість госпіталізації у 1-ї та 2-ї групах становила 6,72 та 5,14 відповідно, тим самим демонструючи істотну різницю (p<0,001).

Обговорення

Результати дослідження показали, що в госпіталізованих пацієнтів із легкою та середньотяжкою пневмонією респіраторні фторхінолони можуть забезпечувати швидше поліпшення ознак і симптомів порівняно з комбінацією макролід/b-лактама. Зокрема, у пацієнтів, які отримували левофлоксацин, спостерігали швидше поліпшення життєво важливих функцій, кашлю та виділення мокротиння, особливо на 3-й день госпіталізації, а також меншу тривалість перебування в стаціонарі з однаковою частотою ПЕ проти комбінації азитроміцину та цефтріаксону.

Ефект левофлоксацину є дозозалежним, вищі дози препарату посилюють його бактеріцидну дію за короткий проміжок часу. Застосування левофлоксацину характеризується хорошим проникненням у тканини та швидким досягненням належної його концентрації [20-22].

Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America, IDSA) рекомендує для емпіричної терапії більшості амбулаторних випадків НП віддавати перевагу доксицикліну, макролідам або фторхінолонам. Крім того, пацієнти, госпіталізовані до медичних відділень загального профілю з діагнозом НП, можуть отримувати

або монотерапію респіраторними фторхінолонами, або ж комбінацію цефалоспоринів III покоління і макролідів [20, 23]. Проводили різні дослідження цих двох стандартних схем. Проведене в США опитування показало, що пацієнти, які отримували левофлоксацин, мали коротшу тривалість госпіталізації, що узгоджується з результатами поточних досліджень [24]. Декілька інших досліджень підтвердили перевагу левофлоксацину над комбінацією макролід/β-лактама на основі клінічних симптомів і тривалості лікування [25, 26]. У попередніх дослідженнях респіраторні фторхінолони показали меншу частоту невдач лікування, ніж β-лактами [27].

Зазначимо, що пероральний левофлоксацин швидко всмоктується та біоеквівалентний його внутрішньовенній формі. Пацієнти можуть переходити з однієї форми прийому препарату на іншу, що забезпечує більшу кількість варіантів терапевтичних схем [28]. У дослідженні, проведеному Belforty, щодо шляху введення фторхінолонів госпіталізованим пацієнтам пероральне лікування асоціювалося з нижчими показниками смертності та коротшим перебуванням у лікарні.

Також у цій групі спостерігали менших змін у схемах лікування. Отже, госпіталізованим пацієнтам можна безпечно призначити пероральні респіраторні фторхінолони [29].

Дослідження показали, що перехід із внутрішньовенних препаратів на пероральні скорочував тривалість перебування в стаціонарі та сприяв значній економії як щодо ліків, так і щодо загальних стаціонарних витрат [30]. Економічний тягар на сферу охорони здоров'я потребує зосередитися на зниженні витрат при збереженні та поліпшенні якості надання медичної допомоги. Набирає обертів думка, що перехід із внутрішньовенної терапії на пероральну є економічно ефективним [31, 32].

Левофлоксацин продемонстрував поліпшення клінічних ознак і симптомів у більшій кількості пацієнтів за короткий проміжок часу, ніж комбінація азитроміцину та цефтріаксону, його застосування характеризувалося меншою тривалістю госпіталізації та такою самою частотою ПЕ, як і альтернативна схема терапії. Таким чином, дослідження показало, що в госпіталізованих пацієнтів із легкою і середньотяжкою НП може спостерігатися поліпшення від застосування респіраторних фторхінолонів, таких як левофлоксацин, у порівнянні з комбінацією β-лактаму та макроліду.

Реферативний огляд Yadegarynia D. et al. Levofloxacin versus ceftriaxone and azithromycin for treating community-acquired pneumonia: a randomized clinical trial study. IJM. 2022. V. 14, №4.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: <http://ijm.tums.ac.ir>



ЛОКСОФ

Левофлоксацин як антибактеріальний препарат із групи фторхінолонів діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV[®]

Локсоф показаний для лікування у дорослих таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами:

- ✓ негоспітальна пневмонія
- ✓ гострий бактеріальний синусит
- ✓ загострення хронічного бронхіту

На українському фармацевтичному ринку левофлоксацин представлений препаратом Локсоф (ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна» група компанії SAN FARMА)

* Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Склад: діюча речовина: левофлоксацин; 1 таблетка, акрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину гемідрату еквівалентно 500 мг левофлоксацину. Лікарська форма: Таблетки, акриті плівковою оболонкою. Показання: Локсоф показаний для лікування у дорослих таких інфекцій, спричинених чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами: гострий бактеріальний синусит; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. Протипоказання: Левофлоксацин не слід призначати в наступних випадках: підвищена чутливість до левофлоксацину або до інших хінолонів чи до будь-яких інших компонентів лікарського засобу. Побічні реакції: Частота побічних ефектів, зазначених у таблиці 5, визначалась за допомогою таких критеріїв: дуже часто (>1/10), часто (від >1/100 до <1/10). Категорія відлуску. За рецептом. Упаковка: По 5 таблеток у білестері; по 1 білестеру у картонній упаковці. Повна інформація про лікарський засіб – в інструкції для медичного застосування. Виробник: Сан Фармасьютикал Індустріз Лімітед, Sun Pharmaceutical Industries Limited. Імпортер: ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна», Україна, м. Київ, Харківське шосе, 175, тел.: (044) 371-77-21. Локсоф, Р.П. №: UA7580/02/01 (Наказ МОЗ України від 26.05.2020 № 1250).

Не є рекламою. Наведена інформація призначена виключно для професійної діяльності дипломираних фахівців медичної сфери для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату ЛОКСОФ

**ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна», 02121, м.Київ, Україна, Харківське шосе, 175.
Тел.: 0443717721. Факс: 0443717722**