ZU respirat-4_2014.qxd 15.12.2014 17:45 Page 43

Антибиотикотерапия в пульмонологии: новости доказательной медицины

Антибактериальные препараты фторхинолонового ряда занимают прочные позиции в протоколах лечения респираторных инфекций и являются средствами первой линии терапии мультирезистентного туберкулеза. Одним из наиболее часто используемых фторхинолонов с широким спектром активности против респираторных возбудителей является левофлоксацин. Несмотря на всестороннюю изученность и десятилетний опыт успешного применения в клинической практике, ежегодно появляются результаты исследований, открывающие новые характеристики и возможности использования левофлоксацина.

Левофлоксацин подавляет нейтрофильное воспаление дыхательных путей у пациентов со стабильным течением хронического обструктивного заболевания легких

Новой сферой применения фторхинолонов, в частности левофлоксацина, может стать лечение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Нейтрофильное воспаление дыхательных путей при ХОЗЛ приводит к ухудшению функции легких, которое прогрессирует со временем. Одной из устранимых причин нейтрофильного воспаления считается бактериальная инфекция дыхательных путей. Установлено, что наличие в мокроте больных потенциально патогенных микроорганизмов (ППМ) ассоциируется с более высокими уровнями маркеров нейтрофильного воспаления дыхательных путей как при стабильном течении ХОЗЛ, так и во время обострений. В неконтролируемых исследованиях уменьшение бактериальной нагрузки после курса антибактериальной терапии приводило к разрешению нейтрофильного воспаления у пациентов с обострениями ХОЗЛ и наличием в мокроте ППМ.

Ученые из Великобритании в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования изучали влияние однонедельной терапии левофлоксацином на бактериальную нагрузку и показатели нейтрофильного воспаления у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ. Левофлоксацин был выбран как наиболее популярный фторхинолон с широким спектром бактерицидной активности против распространенных респираторных патогенов и удобным режимом терапии (прием 1 раз в сутки). Кроме того, левофлоксацин может назначаться пациентам с аллергией на антибиотики пенициллинового ряда, и к нему редко развивается резистентность возбудителей.

В исследование включали пациентов с подтвержденным диагнозом ХОЗЛ без обострения в течение как минимум 6 последних недель. Больных рандомизировали для приема левофлоксацина 7-дневным курсом в дозе 500 мг один раз в сутки или плацебо. В качестве первичных исходов оценивали изменения количества нейтрофилов и уровня интерлейкина 8 (IL-8) в мокроте, а также связь этих маркеров нейтрофильного воспаления с бактериальной нагрузкой.

Потенциально патогенными микроорганизмами считали Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus и Pseudomonas. Высокая бактериальная нагрузка констатировалась при значениях более 10^6 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц в 1 мл мокроты). В предыдущих исследованиях именно такая нагрузка ассоциировалась с выраженным нейтрофильным воспалением дыхательных путей у больных ХОЗЛ. Уровень IL-8 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с порогом детекции 1,5 нг.

Всего рандомизировали 27 пациентов в возрасте 45-80 лет: 14 в группу левофлоксацина и 13 в группу плацебо. Группы были хорошо сбалансированными по исходным клиническим, спирометрическим характеристикам больных и результатам исследования мокроты.

До начала терапии ППМ определялись в образцах мокроты у 6 пациентов. Бактериальная нагрузка коррелировала с процентным содержанием нейтрофилов в клеточном составе мокроты при микроскопии (коэффициент корреляции r=0,56; p=0,003). На седьмой день бактериальная нагрузка у пациентов группы плацебо увеличилась с 1,1 до $1{,}5\times10^6$ КОЕ/мл, а в группе левофлоксацина уменьшилась с 0,7 до $0{,}2\times10^6$ КОЕ/мл. При сравнении между группами 4,9-кратное среднее различие в динамике бактериальной нагрузки было статистически достоверным (95% доверительный интервал 1,4-25,7; p=0,02). У пациентов с исходно высокой бактериальной нагрузкой (более 10^6 КОЕ/мл) терапия левофлоксацином ассоциировалась с достоверно большей редукцией количества нейтрофилов в мокроте, чем в группе плацебо (средняя разница 26%; 95% ДИ 1,8-51,3; p=0,04). Динамика снижения концентрации IL-8 также была более выраженной в группе левофлоксацина, хотя при средней разнице в 46,8 нг/мл этот показатель не достигал статистической достоверности. У пациентов с ППМ в мокроте редукция количества нейтрофилов на седьмой день приема левофлоксацина составила 45% по сравнению с 2,6% в подгруппе пациентов без увеличения содержания ППМ (p=0,006). Подтвердилась корреляция между снижением бактериальной нагрузки в результате антибактериальной терапии и уменьшением процентного содержания нейтрофилов в клеточном составе мокроты (коэффициент корреляции r=0,85; p=0,001).

Исследователи пришли к выводу, что выраженность нейтрофильного воспаления дыхательных путей коррелирует с исходной бактериальной нагрузкой даже при стабильном течении ХОЗЛ, а снижение бактериальной нагрузки путем назначения стандартного курса антибактериальной терапии ассоциируется с редукцией нейтрофильного компонента воспаления. Ранее похожие результаты были получены в исследовании у пациентов с бронхоэктазами. Таким образом, доказано, что бактериальная колонизация является одной из причин нейтрофильного воспаления дыхательных путей. Кроме того, это первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором доказано, что антибактериальная терапия может подавлять нейтрофильное воспаление у больных со стабильным течением ХОЗЛ.

Дизайн исследования не предусматривал оценку влияния курса антибактериальной терапии на симптомы ХОЗЛ и функцию внешнего дыхания. Однако в предыдущих исследованиях высокая бактериальная нагрузка и высокие уровни маркеров нейтрофильного воспаления ассоциировались с ускоренным снижением спирометрических показателей у пациентов с ХОЗЛ. Поэтому логично предположить, что редукция бактериальной нагрузки и связанного с ней воспаления дыхательных путей с помощью назначения антибактериальной терапии приведет к замедлению прогрессирования заболевания и потери функции легких.

Необходимо дальнейшее изучение механизмов, посредством которых левофлоксацин подавляет нейтрофильное воспаление. Эффект левофлоксацина был максимальным у пациентов с ППМ в мокроте и большой бактериальной нагрузкой, хотя малый размер выборки не позволял статистически подтвердить связь угнетения нейтрофильного воспаления именно с подавлением ППМ. По данным предыдущих исследований, профилактическое применение фторхинолонов у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ может быть особенно полезным при наличии гнойной мокроты.

Таким образом, антибактериальная терапия при стабильном течении ХОЗЛ является перспективным методом профилактики обострений и потери функции легких, но для подтверждения долгосрочных терапевтических эффектов необходимы дальнейшие исследования.

R. Siva, M. Bafadhel, W. Monteiro, C.E. Brightling, I. D. Pavord.
International Journal of COPD 2014: 9 179-186.

Внутривенные инфузии левофлоксацина при негоспитальной пневмонии: какой режим терапии предпочтительнее?

Целью многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования было сравнить клиническую эффективность и безопасность двух режимов внутривенной терапии левофлоксацином у больных негоспитальной пневмонией: 750 мг/сут в течение 5 дней или 500 мг/сут курсом 7-14 дней. В исследование включили 241 пациента из 10 клинических центров: 121 в группу 5-дневной терапии в дозе 750 мг/сут и 120 – для получения дозы 500 мг/сут. Медиана длительности терапии у больных, получавших левофлоксацин в дозе 500 мг/сут, составила 9 дней, а медиана общей дозы – 4500 мг. В группе 5-дневной терапии на весь курс лечения была использована меньшая доза левофлоксацина – 3750 мг. При этом в обеих группах была достигнута полная эрадикация возбудителей пневмонии. Общая клиническая эффективность режимов с суточной дозой 750 и 500 мг составила 86,2 и 84,7% соответственно. Статистический анализ подтвердил, что режим с дозой 750 мг/сут не уступает по эффективности режиму с дозой 500 мг/сут.

Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были реакции в месте инъекции, инсомния, тошнота и кожная сыпь. Чаще всего в анализах крови на фоне терапии левофлоксацином в обеих группах регистрировали такие отклонения, как уменьшение общего количества лейкоцитов, процентного содержания нейтрофилов, повышение активности печеночных трансаминаз – АЛТ и АСТ. Большинство побочных эффектов и лабораторных отклонений были транзиторными и не требовали отмены препарата.

Исследователи заключили, что режим внутривенной терапии негоспитальной пневмонии левофлоксацином в дозе 750 мг/сут в течение 5 дней, по крайней мере, столь же эффективен, как и режим с суточной дозой 500 мг/сут курсом 7-14 дней.

Необходимо добавить, что суточная доза левофлоксацина 750 мг одобрена Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения негоспитальной и ИВЛ-ассоциированной пневмонии, инфекций мочевыводящих путей и осложненных инфекционных процессов кожи.

X. Zhao, J.F. Wu, Q.Y. Xiu.
Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Oct; 80(2): 141-7.

Фармакокинетика левофлоксацина у пациентов с ожирением

По данным ряда исследований, у пациентов с избыточным весом отмечены отклонения фармакокинетических параметров многих лекарственных средств по сравнению с таковыми у лиц с нормальной массой тела. Вследствие относительно большей массы жировой ткани липофильные лекарственные средства распределяются в ней, не достигая целевых тканей, что требует повышения доз для получения клинического эффекта. При ожирении также усиливается кровоток в почках, что может ускорять выведение молекул с преимущественно почечным путем элиминации.

Левофлоксацин, как большинство фторхинолонов, выводится в основном почками и характеризуется большим объемом распределения в тканях. Препарат продемонстрировал стабильные показатели абсорбции, распределения и элиминации в разных популяциях – от здоровых добровольцев до лиц пожилого возраста и ВИЧ-инфицированных, однако особенности его фармакокинетики при ожирении до настоящего времени не изучались.

A.M. Cook и соавт. провели первое исследование фармакокинетических параметров левофлоксацина в условиях реальной практики у пациентов с избыточной массой тела. В исследование включили 15 участников, отвечавших критериям ожирения I-III степени. Из них 12 были госпитализированы в стационар и получали левофлоксацин в дозе 750 мг/сут внутривенно для лечения пневмонии (8 больных), раневой инфекции (3 пациента) и осложненной инфекции мочевыводящих путей (1 больной). Еще 3 участника были амбулаторными пациентами. Средний индекс массы тела стационарных и амбулаторных пациентов составил 54,8 и 37,4 соответственно.

Все участники хорошо переносили внутривенные инфузии левофлоксацина. Пиковые концентрации антибиотика у пациентов с ожирением составили в среднем 8,2 мг/л, что практически не отличается от аналогичного показателя, полученного в предыдущих фармакокинетических исследованиях у добровольцев с нормальной массой тела и функцией почек (8,12 мг/л). Различия между амбулаторными и госпитализированными пациентами по этому показателю также не зарегистрированы. Объем тканевого распределения левофлоксацина не различался между подгруппами и не отличался от аналогичного параметра у добровольцев с нормальной массой тела. Период полувыведения в популяции исследования также не отличался от показателя у добровольцев с нормальной массой тела. Однако клиренс препарата у троих амбулаторных пациентов происходил более чем в 2 раза быстрее по сравнению с госпитализированными пациентами с острыми заболеваниями. Как следствие, средняя площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) у амбулаторных пациентов (36,8±6,4) была существенно меньшей по сравнению с таковой в группе стационарных больных (90,12±40,8). Средняя AUC в общей популяции исследования составила 76,55±32,96, что несколько больше, чем в исследованиях с участием добровольцев с нормальной массой тела, получавших аналогичную дозу.

Авторы исследования заключили, что в целом фармакокинетический профиль левофлоксацина при внутривенном введении в дозе 750 мг у пациентов с ожирением почти не отличается от такового у лиц с нормальной массой тела. При сопоставимых пиковых концентрациях в плазме крови наблюдалась некоторая вариабельность клиренса препарата, что отразилось на показателе AUC. Исследователи объяснили ускоренный клиренс у амбулаторных пациентов с ожирением повышенной скоростью почечной фильтрации. У пациентов, которые получали терапию в стационаре, такой эффект не наблюдался, что можно объяснить некоторым замедлением метаболизма лекарственных средств при острых заболеваниях. Врачам следует учитывать различия фармакокинетики левофлоксацина в зависимости от массы тела больных и тяжести состояния.

A.M. Cook, C. Martin, V.R. Adams, R. Scott.
Morehead Antimicrobial agents and chemotherapy,
July 2011, p. 3240-3243.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***