

Рофеев М.Л.,  
Ибадова Д.Н.,  
Аманова Д.С.,  
Касимова Б.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЙ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Самаркандский филиал Республиканского Научного Центра экстренной медицинской помощи

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) - заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и пр.), при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар.

НП занимает второе место среди всех нозокомиальных инфекций (13-18%) и является самой частой инфекцией в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. Последнее, по крайней мере, частично может быть объяснено частотой инвазивных вмешательств (интубация трахеи и др.); одновременно следует учитывать и более тяжелое течение основного и сопутствующих заболеваний у этих пациентов. Частота встречаемости НП составляет 0,5-1% от общего числа госпитализированных пациентов и 15-25% находящихся в ОРИТ [3].

В настоящее время наибольшей известностью пользуется классификация, в основе которой лежат сроки развития НП, тяжесть течения, наличие или отсутствие факторов риска полирезистентных возбудителей (ПРВ). В соответствии с ней выделяют раннюю НП, возникающую в течение первых 5 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, в большинстве своем чувствительные к традиционно используемым антимикробным препаратам, и имеющую более благоприятный прогноз: позднюю НП, развивающуюся с 6 дня госпитализации, характеризуется более высоким риском наличия ПРВ и менее благоприятным прогнозом [2].

### Характеристика больных с ранней НП

Показатель	Всего	Группа 1А	Группа 1Б
Число больных	32	15	17
Мужчины/женщины	20/12	7/8	9/8
Средний возраст, годы	52,2 ± 3,1	54,3 ± 4,9	50,5 ± 4,2

Нозокомиальная пневмония развилась через 3-5 дней от момента госпитализации (в среднем 3,2±1,2 дня). Исследуемые препараты назначали на 1-3 день после установления диагноза пневмонии (в среднем на 1,7±0,5 день). До их назначения ни один больной не получал

В нашем исследовании при ранней НП, т.е. развившейся в первые 5 дней госпитализации, у пациентов без предшествующей АБТ и факторов риска основными возбудителями явились *St. pneumoniae*, *S. aureus*, чувствительный к Метициллину, *Proteus sp.* и *Klebsiella sp.* с сохраненной чувствительностью к антибиотикам.

По результатам проведенного мониторинга антибиотикорезистентности отмечено увеличение частоты выделения устойчивых штаммов микроорганизмов к цефалоспорином III поколения, не только *Ps.aeruginosa* и *S. aureus* MR.SA, но *Enterobacteriaceae* и *St.pneumoniae*, что снижает эффективность терапии и увеличивает стоимость стационарного лечения.

В настоящей работе предпринята попытка оценить клиническую эффективность двух режимов дозирования Ципрофлоксацина при ранней НП. Спектр антимикробной активности Ципрофлоксацина охватывает наиболее актуальных возбудителей ранней НП (*S.aureus* (MSSA), *S.pneumoniae*, *Klebsiella sp.* БРЛС (-), *Enterobacteriaceae*).

Эффективность двух режимов дозирования Ципрофлоксацина при монотерапии была изучена у 32 больных с ранней нозокомиальной пневмонией без ИВЛ. Рандомизацию больных осуществляли методом конвертов. Больные группы 1А (15 пациентов) получали терапию Ципрофлоксацином в стандартном режиме дозирования по 400 мг в/в капельно 2 раза в сутки. Больные группы 1Б (17 пациентов) получали лечение Ципрофлоксацином в дозе 400 мг в/в капельно 3 раза в сутки.

На 5-7 сутки при достижении эффекта и наличии критериев перехода больных переводили на прием Ципрофлоксацина внутрь в дозе 1000 мг каждые 12 ч.

Больные сравниваемых групп не имели достоверных различий по полу и возрасту

Таблица 1

АБТ.

В исследование были включены 32 пациента с документированным диагнозом ранней нозокомиальной пневмонии. Клиническая эффективность различных схем АБТ терапии была оценена у 29 больных. У 3 пациентов эффективность лечения не оценивали, так как длительность АБТ была менее 48 ч из-за необходимости проведения оперативного вмешательства.

Из 29 пациентов, выполнивших протокол исследования, 14 вошли в группу 1А, 15 - в группу 1Б.

Средний возраст пациентов в 2 группах составил  $54,3 \pm 4,9$  и  $50,5 \pm 4,2$  лет (различия не достоверны). Пациенты сравниваемых групп не отличались по полу, предшествующим операциям, срокам возникновения нозокомиальной инфекции и начала лечения.

Модифицированный режим дозирования Ципрофлоксацина превосходил стандартную терапию по клинической эффективности: выздоровление достигнуто у 12 из 15 (80,0%) и 10 (71,4%) из 14 пациентов соответственно (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты клинической эффективности двух режимов дозирования Ципрофлоксацина**

<u>Эффективность</u>	<u>Всего (29)</u>	<u>Группа 1А (14)</u>	<u>Группа 1Б (15)</u>
Положительный клинический эффект	22	10	12
Отсутствие эффекта	7	4	3
Невозможно оценить	3	1	2

Лихорадка наблюдалась у 17 пациентов, высокий субфебрилитет - у 12 пациентов. Ознобы отмечались у 11 пациентов. На одышку жаловались 22 из 29 больных. У 17 из 24 больных с продуктивным кашлем мокрота была слизисто-гноющей и гнойной, в том числе у 8 с примесью крови.

После назначения Ципрофлоксацина у 22 из 29 больных температура тела нормализовалась на  $4,3 \pm 0,6$  сутки. В группе 1А нормальная температура тела зафиксирована на 2-й день у 1 пациента, на 3-й - у 4, у 5 пациентов - к концу 5-х суток. В группе 1Б у 2 пациентов температура тела нормализовалась к концу 1-х суток, у 6 - на 3-й день, у 4 пациентов - 4-е сутки.

Симптомы интоксикации более быстро купировались в группе 1Б ( $p < 0,05$ ). Одышка и влажные

**Результаты оценки бактериологической** выявлено не было. Максимальные различия были получены при анализе интенсивности кашля. В группе 1А интенсивность кашля уменьшалась - на 8-10 суток от начала АБТ. в группе 1Б - 4-6 суток ( $p < 0,05$ ).

К концу антибактериальной терапии у всех 22 пациентов с положительным клиническим эффектом, температура была нормальной не менее 3-4 дней. Отмечено достоверное уменьшение количества лейкоцитов, сдвига лейкоцитарной формулы влево и СОЭ.

Бактериологической эффективности двух режимов дозирования Ципрофлоксацина представлена в таблице

3. Положительный бактериологический эффект,

Таблица 3

**эффективности двух групп больных**

<u>Бактериологическая эффективность</u>	<u>Всего</u>	<u>Группа 1А (14)</u>	<u>Группа 1Б (15)</u>
Эрадикация	И	4	7
Предположительная эрадикация	7	3	4
Частичная эрадикация	4	3	1
Персистенция	2	1	1
Суперинфекция	5	3	2
<u>Положительный бактериологический эффект</u>	22	10	12

хрипы в легких исчезали или значительно уменьшались на  $4,7 \pm 1,2$  сутки и  $5,7 \pm 1,6$  сутки соответственно. По этим параметрам достоверных различий между группами

включая и частичную эрадикацию, в группе 1А был достигнут у 71,4% пациентов и 80,0% - в группе 1Б. Ни в одном случае не отмечен рецидив инфекции после окончания успешной антибактериальной терапии Ципрофлоксацином.

Персистенция инфекции наблюдалась у 2 (3,4%) из 29 пациентов и было обусловлено, вероятно, выделением *S. aureus* MRS A (2) и *Klebsiella sp.* БЛРС (+).

Пять случаев клинической неэффективности сопровождались бактериологическим неуспехом - развитием суперинфекции, вызванной *Ps. aeruginosa*, резистентной к исследуемому препарату.

При назначении Ципрофлоксацина антибактериальная терапия была расценена как адекватная (то есть выделенные возбудители впоследствии оказались чувствительными к антибиотику) в 83,8% пациентов.

Чувствительность *S.aureus* и *St.pneumoniae* к Ципрофлоксацину составила 71-80% и 78- 84% выделенных штаммов. Чувствительность грамотрицательной флоры составила 89-92% для *Proteus sp.* и 84-92% для *Klebsiella sp.* Полученные данные подтверждают тот факт, что возбудителями ранней нозокомиальной пневмонии является флора с сохраненной чувствительностью к АБЛС, в том числе *S.aureus* MSSA и *Klebsiella sp.* без выработки бета-лактамаз расширенного спектра.

Терапия Ципрофлоксацином была не адекватной у 7 (24,1%) пациентов. Как персистенция, так и суперинфекция на фоне терапии Ципрофлоксацином была обусловлена грамотрицательной флорой (*Klebsiella sp.* БИРС (+) и *Ps.aeruginosa*), появление *S.aureus*, MRSA было выявлено в одном случае.

При анализе длительности лечения и пребывания в ОРИТ были получены следующие результаты. Продолжительность курса эффективной антибактериальной терапии модифицированного режима терапии Ципрофлоксацином была в среднем на 1,5 дня меньше ( $p = 0,05$ ), чем в группе стандартного лечения. Средняя длительность пребывания пациентов в ОРИТ (от даты возникновения нозокомиальной пневмонии) - на 3 дня меньше ( $p = 0,05$ ). Средняя длительность эффективной АБТ в группе 1А составила  $8,7 \pm 0,3$  дня, в группе 1Б -  $7,4 \pm 0,4$  дня.

Нежелательные явления были выявлены у 7 пациентов (у 3 в группе 1А и у 4 в группе 1Б), что составило соответственно 21,4% и 26,7% (различия недостоверны). В 2 случаях нежелательные явления проявлялись транзиторным повышением

трансаминаз без клинических признаков поражения печени. В 2 случаях - появление тошноты на фоне введения Ципрофлоксацина, в 3 случаях - появление головной боли при инфузии Ципрофлоксацина.

В процессе применения Ципрофлоксацина не наблюдалось электролитных нарушений или других клинически значимых изменений лабораторных показателей.

Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления, которое могло бы быть связано с Ципрофлоксацином. Ни одно из нежелательных явлений не потребовало отмены препарата или дополнительной терапии. Головная боль и тошнота при введении Ципрофлоксацина исчезали при уменьшении скорости введения препарата.

В настоящем исследовании, проведенном на ограниченном количестве больных с ранней нозокомиальной пневмонией, подтверждена высокая эффективность Ципрофлоксацина - 75,9% клинической и бактериологической эффективности. Однако режим дозирования Ципрофлоксацина, основанный на его фармакодинамических и фармакокинетических параметрах, является не только более эффективным (клинически и бактериологически) - 80,0%, но и позволяет уменьшить длительность, как антибактериальной терапии, так и сроки пребывания в ОРИТ, что подтверждается и литературными данными (1,5, 6).

Таким образом, бактерицидное действие Ципрофлоксацина возрастает с увеличением его максимальной концентрации в сыворотке крови и площади под фармакокинетической кривой. При нозокомиальной пневмонии максимальный бактерицидный эффект Ципрофлоксацина наблюдается при значении АЦСзд/МПК > 125, что можно достичь при применении препарата в виде в/в инфузии 400 мг 3 раза в сутки.

#### Литература

1. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических фармакодинамических параметров // КМАХ. - 2004. - № 1. - С. 22-31.
2. Чучалин А.Г., Сиропальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей !/ Москва. 2005. - 54с.
3. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of American Thoracic Society & Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388-416.
4. Kollef M. H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2004; 32:1396-405.
5. Rodvoid KA, Nevshauser M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. // Pharmacother. - 2001.-Vol. 21,-P. 233S-252S.
6. Schema" JJ Clinical pharmacology of the fluoroquinolones: studies in human dynamic/kinetic models. // Clin Infect Dis. 2000. - Vol. 31.- Suppl 2. - P. S40-S44.