

УДК 616.24-002-085.33

## Левофлоксацин в сравнении с другими режимами антимикробной терапии при лечении госпитализированных пациентов с пневмонией

H. Lode

Научный центр медицинских исследований, Институт клинической фармакологии,  
Клиника Берлинского медицинского университета, Берлин, Германия

Переведена и печатается с разрешения автора и редакции журнала «Chemotherapie Journal» 2007; 16:41-8.

Целью данной работы было сравнение эффективности левофлоксацина и других режимов антимикробной терапии у госпитализированных пациентов с пневмонией на основании проспективных и ретроспективных клинических данных. Анализ включал в себя ретроспективные данные, взятые из историй болезни госпитализированных пациентов с *нозокомиальной* (НП) и *внебольничной пневмонией* (ВП), и проспективные данные эпидемиологического (наблюдательного) исследования левофлоксацина при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Всего в анализ было включено 609 пациентов: 261 пациент с ВП, 112 пациентов с НП и 236 пациентов с неклассифицированной пневмонией. Левофлоксацин в составе стартовой антимикробной терапии использовался у 27,8% пациентов. Результаты лечения в этой группе пациентов сравнивались с результатами лечения в объединенной группе пациентов, получавших стартовую терапию другими антибиотиками. У этих пациентов наиболее часто использовались внутривенные цефалоспорины или пенициллины широкого спектра действия. Результаты анализа указывают на более высокую клиническую эффективность лечения у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин. Как в целом (84% против 66%), так и отдельно у пациентов с ВП (93% против 79%) и пациентов с НП (81% против 58%) отмечалась более высокая частота случаев выздоровления и улучшения, а также более низкая летальность.

Анализ со стратификацией пациентов по типу пневмонии и классу риска до начала лечения (*индекс тяжести пневмонии* – PSI) показал, что наблюдавшаяся в общей группе более высокая частота выздоровления/улучшения у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, обусловлена не только различным распределением пациентов по классам риска в группах лечения ( $p=0,0121$ ).

Для устранения влияния такого фактора, как смена терапии, был проведен дополнительный анализ результатов лечения отдельно для тех пациентов, у которых антимикробная терапия не менялась. По результатам этой оценки у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, также наблюдалась более высокая частота выздоровления/улучшения ( $p=0,0018$ ) и более низкая летальность, чем у пациентов, стартовая терапия у которых включала другие антибиотики. Снижение средней длительности госпитализации у пациентов, получавших левофлоксацин, по сравнению с пациентами, получавшими в качестве стартовой терапии другие антибиотики (ВП – 14,7 против 17,8 дней; НП – 22,7 против 31,6 дней; объединенная группа – 17,9 против 24,8 дней), может указывать на потенциальную фармакоэкономическую эффективность стартовой терапии, включающей левофлоксацин.

Данные по переносимости терапии были получены только в рамках проспективного исследования. Хорошая переносимость левофлоксацина пациентами была подтверждена

низкой частотой нежелательных лекарственных реакций, которые были зарегистрированы только у 1 из 135 пациентов (0,74%). Результаты этого анализа позволяют утверждать, что левофлоксацин, по сравнению с другими режимами лечения, является эффективной и, возможно,

экономически выгодной стартовой терапией у госпитализированных пациентов с пневмонией.

**Ключевые слова:** антибиотики, внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, левофлоксацин.

## Treatment of Hospitalized Patients with Pneumonia: Levofloxacin vs. Other Treatment Options

H. Lode

Research Center for Medical Studies, Institute of Clinical Pharmacology, Berlin Medical University Clinic, Berlin, Germany

Translated and reprinted with permission from «Chemotherapie Journal» 2007; 16:41-8.

The main objective of this study was to compare the efficacy of levofloxacin in hospitalized patients suffering from pneumonia to other antibiotic options by evaluation of clinical data.

This meta-analysis includes a retrospective data set based on patient records of hospitalized patients with hospital acquired pneumonia (HAP) or community-acquired pneumonia (CAP) and a prospective data set of a non-interventional observational study on levofloxacin in the treatment of hospitalized CAP patients. A total of 609 patients were included: 261 CAP patients, 112 HAP patients and 236 pneumonia patients without assignment.

Levofloxacin was part of the initial antibiotic therapy in 27.8% of the patients. The results of this group were compared to those patients with an initial antibiotic therapy without levofloxacin. These patients most frequently received intravenously a cephalosporin or extended spectrum penicillin. The results indicate a better clinical success in patients being initially treated with levofloxacin: in the total group (84% vs. 66%) and in the subgroups CAP (93% vs. 79%) and HAP (81% vs. 58%) higher rates of patients with cure or improvement were found as well as lower mortality rates for the patients being treated initially with levofloxacin.

An analysis stratified according to type of pneumonia and risk factors before treatment (PSI risk classes) showed, that the higher success rates of the patients

being treated initially with levofloxacin were not only the result of an unbalanced risk distribution between treatment groups (adjusted treatment effect:  $p=0.0121$ ).

To eliminate the effect of changes in treatment, the clinical success rates were evaluated separately for patients without change of therapy. The results confirm that even in this subgroup patients being initially treated with levofloxacin had better cure/improvement rates ( $p=0.0018$ ) and lower mortality rates than patients with initial antibiotic treatment without levofloxacin. The reduction of mean length of hospitalization in patients with initial levofloxacin treatment in comparison to the group with other initial therapy options (CAP 14.7 vs. 17.8 d; HAP 22.7 vs. 31.6 d; total group 17.9 vs. 24.8 d) may be a hint for a pharmacoeconomic impact of an efficacious initial antibiotic treatment including the use of a fluoroquinolone like levofloxacin.

Tolerability data were documented only in the prospective data set. In these patients, the good tolerability of levofloxacin is demonstrated by the low incidence of adverse drug reactions in only 1 of 135 patients (0.74%). The results of this meta-analysis confirm that levofloxacin compared to other therapeutic options is a successful and possibly cost efficient initial antibiotic treatment of hospitalized patients with pneumonia.

**Key words:** antimicrobials, pneumonia, CAP, HAP, levofloxacin.

## Введение

Лечение госпитализированных пациентов с пневмонией по-прежнему остается сложной задачей для клинической практики, поскольку высокая летальность при данном заболевании требует принятия быстрых и точных терапевтических решений. Выбор лечения пневмонии должен быть дифференцированным и учитывать тип пневмонии.

Внебольничная пневмония (ВП) представляет собой заболевание, имеющее серьезный прогноз, при этом в Германии летальность для госпитализированных пациентов составляет от 6 до 8%. Кроме того, ВП является одной из 10 самых частых причин смерти [1]. Более чем в 90% случаев возбудителями ВП являются бактерии, главным образом *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Mycoplasma pneumoniae* [2].

Развивающаяся в стационаре *нозокомиальная пневмония* (НП) [3, 4] является самой частой причиной смерти среди внутрибольничных инфекций, при этом летальность составляет от 30 до 50% [5]. В Германии ежегодно регистрируется около 200 тыс. случаев заболевания. НП характеризуется широким спектром возбудителей, наиболее частыми из которых являются грамположительные бактерии (напр., *Staphylococcus aureus*), *Haemophilus influenzae*, энтеробактерии (напр., *E. coli*), а также полирезистентные грамположительные и грамотрицательные возбудители (напр., метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* – MRSA [5]).

Однако на практике не всегда удается отнести пневмонию у пациента к одному из указанных двух типов; более того, в последнее время пневмонии, развивающиеся у лиц, находящихся в домах престарелых или в других учреждениях здравоохранения, рассматриваются как *нозокомиальные* [6].

При дифференцированном выборе терапии следует учитывать не только тип пневмонии (ВП или НП), но и риск летального исхода у конкретного пациента. Это было подтверждено для пациентов с ВП и НП в исследованиях J. Höffken и соавт. [7] и K.F. Vodmann и соавт. [4] соответственно. Для классификации тяжести ВП надежным оказался *Индекс тяжести пневмонии* (PSI), предложенный M.J. Fine и соавт. [8], который объединяет возраст, наличие и характер сопутствующих заболеваний, а также степень нарушения жизненно важных функций. В зависимости от значения PSI (в баллах) выделяют 5 классов риска, которым соответствует возрастающая летальность. Такой подход к оценке риска использовался, например, в Канадском исследовании CAPITAL, в котором класс риска служил критерием для назначения левофлоксацина [9], а также в Испанском исследовании, проведенном J. Carratalá и соавт. [10], с целью подтверждения сходной эффективности и безопасности амбулаторного и стационарного лечения ВП у пациентов с низким риском развития летального исхода (класс II–III по Fine).

В клинической практике хорошо зарекомендовал себя представитель группы фторхинолонов левофлоксацин, поскольку спектр его активности охватывает почти все грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также «атипичные» возбудители (легионеллы, хламидии и микоплазмы), тем самым представляя собой новый вариант терапии инфекций нижних дыхательных путей. Эффективность этого препарата изучалась в различных клинических исследованиях у пациентов с ВП [11–16]. Результаты этих исследований подтвердили клиническую и микробиологическую

эффективность левофлоксацина, при этом частота благоприятных клинических исходов составила 86–96%, а частота эрадикации возбудителя (микробиологическая эффективность) – 88–98%. В сравнении с комбинацией цефтриаксона с кларитромицином, левофлоксацин у госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой ВП показал более высокую эффективность [17]. У пациентов с ВП, получавших лечение левофлоксацином в отделении интенсивной терапии, благоприятный клинический исход лечения (выздоровление и улучшение) отмечался в 69% случаев [18]. Результаты последних клинических исследований левофлоксацина при лечении взрослых с ВП представлены в обзоре J. Carratalá и соавт. [19].

Для того чтобы всесторонне оценить качество ведения пациентов с пневмонией, целесообразно, наряду с данными, полученными в контролируемых условиях клинических исследований, также проанализировать применение и эффективность режимов терапии в повседневной клинической практике. Поскольку по этическим причинам не все методологические подходы могут быть реализованы в проспективных исследованиях, то целесообразно использовать имеющиеся в распоряжении ретроспективные данные, для того чтобы путем их обобщения делать выводы о возможной эффективности различных вариантов терапии. В связи с этим целью данной работы стало сравнение эффективности левофлоксацина и других режимов антимикробной терапии у госпитализированных пациентов с пневмонией на основании собранных проспективных и ретроспективных клинических данных.

## Материалы и методы исследования

Сравнение эффективности левофлоксацина с другими вариантами антимикробной терапии у госпитализированных пациентов с пневмонией проводилось путем анализа двух наборов данных, полученных из разных источников (ретроспективные и проспективные данные).

**Ретроспективные данные.** В 10 немецких клиниках (в том числе в 6 университетских клиниках) по историям болезни случайным образом отбирали до 50 пациентов с пневмонией, госпитализированных за период с 2001 по 2005 гг., и ретроспективно собирали зарегистрированные в документации данные этих пациентов, включая класс риска, антимикробную терапию, а также данные, касающиеся течения заболевания. Отбирались госпитализированные пациенты с НП и ВП. Кроме такого критерия, как «госпитализированные пациенты с пневмонией», никаких других ограничений при выборе пациентов не было, особенно это касалось вида

лечения и его продолжительности. В общей сложности набор ретроспективных данных включал в себя данные о 474 пациентах.

**Перспективные данные.** Эти данные собирали в проспективном эпидемиологическом (наблюдательном) исследовании левофлоксацина при лечении госпитализированных пациентов с ВП. У этих пациентов имелась возможность проведения ступенчатой терапии (переход с внутривенного введения на пероральный прием левофлоксацина в ходе лечения). Данные по лечению собирали с апреля 2004 г. по июнь 2005 г. в 8 клиниках Германии, причем каждый центр могли включить в исследование до 25 пациентов. Всего в проспективном исследовании участвовали 135 пациентов.

Для анализа результатов лечения пациенты в первую очередь были разделены на 3 группы в зависимости от диагноза (типа пневмонии).

**ВП (внебольничная пневмония).** Эти пациенты должны были соответствовать следующим критериям: развитие инфекции до госпитализации; начало антимикробной терапии не позднее чем через 1 день после поступления в стационар; при сборе ретроспективных данных – отчетливо указанный диагноз «ВП»; при сборе проспективных данных в случае отсутствия указаний на сроки развития инфекции – начало антимикробной терапии до госпитализации пациента.

**НП (нозокомиальная пневмония).** Эти пациенты соответствовали следующим критериям:

- при сборе ретроспективных данных в истории болезни был указан диагноз «НП»;
- при сборе и проведении анализа проспективных данных – пациенты с пневмонией, у которых развилась инфекция и была начата стартовая антимикробная терапия не ранее, чем на 3-й день госпитализации.

**Неклассифицированная пневмония.** В эту группу относили всех пациентов, у которых стоял диагноз «Пневмония» без отнесения ее к ВП или НП.

Все пациенты должны были соответствовать рентгенологическим и клиническим критериям диагноза «пневмония».

В рамках данного анализа пациенты в зависимости от стартовой антимикробной терапии были разделены на 2 группы:

- **стартовая терапия левофлоксацином:** все пациенты, у которых в качестве стартовой антимикробной терапии пневмонии после поступления в стационар использовался левофлоксацин в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии;
- **другая стартовая монотерапия и комбинированная терапия:** пациенты, у которых стартовая

антимикробная терапия пневмонии после поступления в стационар не включала левофлоксацин.

Пациентов делили на группы только по использованному активному веществу (препарату), не учитывая при этом дозу, кратность и способ его применения.

Сначала анализ результатов лечения проводился для всех включенных пациентов, после чего данные о пациентах с ВП или с НП анализировались отдельно. Основным критерием для оценки эффективности лечения был клинический исход, который определялся лечащим врачом. Использовались следующие установленные категории клинического исхода: «выздоровление», «улучшение», «без изменений», «ухудшение», «смерть». Для оценки степени тяжести заболевания у каждого пациента вычислялся Индекс тяжести пневмонии – PSI, предложенный M.J. Fine и соавт. [8]. В проспективном исследовании PSI вычислялся в рамках рутинного медицинского обследования до госпитализации пациента. При ретроспективном анализе данных, необходимые для вычисления PSI, брали из соответствующих историй болезни.

Кроме того, чтобы установить влияние смены терапии на результаты лечения, была проведена дополнительная оценка клинических исходов у тех пациентов, у которых терапия не менялась.

## Результаты исследований

**Пациенты.** Всего в анализ было включено 609 пациентов, которые были разделены на 3 группы: 261 пациент с ВП, 112 пациентов с НП и 236 пациентов с диагнозом «пневмония», которая не была отнесена к той или иной категории («неклассифицированная пневмония»).

Среди пациентов с ВП мужчины и женщины составляли 64,8 и 34,9% соответственно (в 0,3% случаев пол не был указан). Среди пациентов с НП мужчины и женщины составляли 56,3 и 42,9% соответственно (в 0,8% случаев пол не был указан). Возраст мужчин составлял в среднем 60,3 лет (пациенты с ВП) и 59,7 лет (пациенты с НП). Женщины с ВП в среднем были старше женщин с НП (66,2 против 62,3 лет) (табл. 1).

Лежащие в основе этого анализа данные по 609 пациентам включают в себя данные 474 пациентов, полученные ретроспективно, и данные 135 пациентов, включенных в проспективное исследование.

В табл. 2 представлены доли ретроспективных и проспективных данных, использованных при анализе, для 261 пациента с ВП (76,6/23,4%) и 112 пациентов с НП (76,8/23,2%). Таким образом, в целом соотношение «пациенты с ВП/пациенты с НП» (42,9/18,4%) фактически соответствует таковому

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатель	Пол	ВП (n=261)	НП (n=112)	Неклассифицированная пневмония (n=236)	Всего (n=609)
Пол, %	Мужской	64,8	56,3	66,1	63,7
	Женский	34,9	42,9	31,8	35,1
	Не указан	0,3	0,8	2,1	1,2
Возраст, лет	Мужчины	60,3	59,7	61,0	60,5
	Женщины	66,2	62,3	64,4	64,7
Рост, см	Мужчины	175,9	176,2	176,2	176,0
	Женщины	164,2	164,9	162,1	163,7
Масса тела, кг	Мужчины	79,0	80,7	78,8	79,2
	Женщины	66,0	70,9	71,2	69,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Мужчины	25,9	26,2	25,7	25,9
	Женщины	24,6	26,0	27,0	25,8

Таблица 2. Распределение данных, использованных для анализа

Показатель	ВП		НП		Неклассифицированная пневмония		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ретроспективные данные	200	76,6	86	76,8	188	79,7	474	77,8
Данные проспективного исследования	61	23,4	26	23,2	48	20,3	135	22,2
Всего ...	261	100	112	100	236	100	609	100

для набора ретроспективных данных (42,2/18,1%; n=474) и для набора данных, полученных в проспективном исследовании (45,2/19,3%; n=135). Этот баланс является важным фактором, определяющим достоверность результатов статистического анализа.

**Микробиологическая диагностика.** Микробиологическое исследование до начала антимикробной терапии проводилось всего в 36,1% (n=220/609) случаев, из них у 31,4% (n=82/261) пациентов с ВП и у 68,8% (n=77/112) пациентов с НП.

У пациентов, для которых были получены ретроспективные данные, частота микробиологического исследования до начала антимикробной терапии составила 37,6% (178/474); у пациентов, участвовавших в проспективном исследовании – 31,1% (42/135). У 51,2% (42/82) пациентов с ВП как минимум в одном из проведенных микробиологических исследований был получен положительный результат. У пациентов с НП выделить возбудителя удавалось значительно чаще. В этой группе как минимум у 76,6% (59/77) пациентов был получен положительный результат. Всего среди пациентов, у которых до начала антимикробной терапии проводилось микробиологическое исследование, возбудители были выделены в 65,0% (143/220) случаев.

У пациентов с ВП до начала антимикробной терапии чаще всего выделялись *S. pneumoniae* (8 штаммов) и *S. aureus* (6 штаммов). В группе пациентов с НП чаще всего выделялись *S. aureus* (14 штаммов) и *E. coli* (14 штаммов). В целом, наиболее частыми возбудителями были *S. aureus* (35 штаммов) и *E. coli* (25 штаммов) (табл. 3). Диагностические исследования с целью выявления атипичных возбудителей не проводились.

За весь период наблюдения у 350 штаммов была выявлена резистентность к антибиотикам. Частота резистентности этих штаммов к пенициллинам составила 68,3%, к цефалоспорином – 30,3%, к фторхинолонам – 26,6% и к аминогликозидам – 22,0%. Поскольку определение чувствительности проводилось не для всех штаммов и панели антибиотиков для тестирования одного и того же микроорганизма различались, то говорить о распределении частоты резистентности к конкретному лекарственному препарату или группе препаратов не представляется возможным.

**Лечение.** После поступления в стационар пациенты получали ниже указанную стартовую антимикробную терапию:

– всего 27,8% пациентов (169/609) получали стартовую терапию левофлоксацином (пациенты

Таблица 3. Возбудители, которые при микробиологическом исследовании до начала антимикробной терапии выделялись с частотой >1%

Возбудитель	ВП		НП		Неклассифицированная пневмония		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	2,3	14	12,5	15	6,4	35	5,7
<i>Escherichia coli</i>	3	1,1	14	12,5	8	3,4	25	4,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1,1	10	8,9	4	1,7	17	2,8
<i>Candida albicans</i> *			12	10,7	4	1,7	16	2,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	3,1	4	3,6			12	2,0
<i>Staphylococcus</i> spp.	4	1,5	6	5,4	1	0,4	11	1,8
<i>Torulopsis glabrata</i> *			6	5,4	4	1,7	10	1,6
Стрептококки группы В*	1	0,4	5	4,5	1	0,4	7	1,1
<i>Enterococcus faecalis</i> *	1	0,4	4	3,6	1	0,4	6	1,0
<i>Enterococcus faecium</i> *	2	0,8	3	2,7	1	0,4	6	1,0
<i>Enterococcus</i> spp.			6	5,4			6	1,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0,8	4	3,6			6	1,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	1	0,4	1	0,9	4	1,7	6	1,0
Возбудитель не выделен	40	15,3	18	16,1	19	8,1	77	12,6
Проводилась микробиологическая диагностика	82	31,4	77	68,8	61	25,8	220	36,1
Не проводилась микробиологическая диагностика	179	68,6	35	31,3	175	74,2	389	63,9
Всего ...	261	100	112	100	236	100	609	100

Примечание: \* – этиологическое значение этого возбудителя должно интерпретироваться как сомнительное.

с ВП – 36,4%, пациенты с НП – 33,0%), из них 145 пациентов в виде монотерапии и 24 пациента в комбинации с другими антибиотиками, чаще всего с цефалоспоридами (n=9), карбапенемами (n=10) и/или макролидами (n=8);

– 71,3% пациентов (n=434/609) получали первую стартовую монотерапию или комбинированную терапию, не включавшую левофлоксацин (пациенты с ВП – 63,2%, пациенты с НП – 65,2%).

У 6 пациентов отсутствовали данные по стартовой антимикробной терапии: 3 из них умерли при поступлении в стационар, 1 пациент получал противогрибковую терапию и у 2 пациентов данные по антимикробной терапии не были указаны.

Данные о дозе, способе применения и длительности лечения левофлоксацином имеются только для проспективного исследования, поскольку оценка терапии по ретроспективным данным проводилась без учета режима дозирования. Из 135 включенных в проспективное исследование пациентов, 8% получали препараты стартовой терапии перорально, у остальных пациентов проводилась внутривенная терапия. В целом, 48% пациентов (в большинстве случаев пациенты с ВП) в рамках ступенчатой

терапии в среднем после 3 дней внутривенной терапии были переведены на прием препаратов внутрь. Большинство пациентов (89%; 120/135) получали левофлоксацин по 500 мг 1–2 раза в сутки. Средняя длительность лечения ВП и НП составляла 10,2 и 8,2 дней соответственно.

В случаях, когда стартовая антимикробная терапия не включала левофлоксацин, пациенты с ВП чаще всего получали цефалоспорины в виде монотерапии (18%) или в комбинации с макролидами (13,4%), а пациенты с НП – пенициллины широкого спектра (25%) или цефалоспорины (15,2%) (табл. 4).

Только у 6,5% пациентов с ВП стартовая антимикробная терапия менялась в ходе лечения путем включения в нее дополнительных антибиотиков. У пациентов с НП стартовая терапия менялась чаще (16,1%). Различия в частоте случаев изменения терапии между пациентами, получавшими левофлоксацин, и пациентами, получавшими другую терапию, были незначительными (при ВП: 5,3% против 7,3%; при НП: 13,5% против 17,8%).

**Длительность лечения.** Общая длительность антимикробной терапии у пациентов со стартовой

Таблица 4. Стартовая антимикробная терапия, проводившаяся в стационаре

Вид антимикробной терапии	ВП		НП		Неклассифицированная пневмония		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Монотерапия левофлоксацином	86	33,0	33	29,5	26	11,0	145	23,8
Монотерапия другими фторхинолонами	22	8,4	6	5,4	21	8,9	49	8,0
Монотерапия карбапенемами	3	1,1	7	6,3	15	6,4	25	4,1
Монотерапия цефалоспоринами	47	18,0	17	15,2	37	15,7	101	16,6
Монотерапия пенициллинами широкого спектра		5,4	28	25,0	47	19,9	89	14,6
Комбинация левофлоксацин + другой антибиотик	9	3,4	4	3,6	11	4,7	24	3,9
Комбинация пенициллин широкого спектра + макролид	8	3,1	0	0,0	3	1,3	11	1,8
Комбинация цефалоспоринов + нитроимидазол		1,1	1	0,9	22	9,3	26	4,3
Комбинация цефалоспоринов + макролид	35	13,4	0	0,0	3	1,3	38	6,2
Другая монотерапия и комбинированная терапия	33	12,6	14	12,5	48	20,3	95	15,6
Нет данных о проводившейся антимикробной терапии	1	0,4	2	1,8	3	1,3	6	1,0
Всего ...	261	100	112	100	236	100	609	100

терапией левофлоксацином составила в среднем 12,2 дней; для пациентов со стартовой терапией, не включавшей левофлоксацин, – в среднем 12,7 дней. Средняя длительность госпитализации пациентов, стартовая терапия которых включала в себя левофлоксацин, в среднем была короче таковой у пациентов, получавших другую стартовую антимикробную терапию. Длительность госпитализации у пациентов с ВП составила в среднем 14,7 дней (стартовая терапия, включавшая левофлоксацин) и 17,8 дней (стартовая терапия другими антибиотиками), у пациентов с НП – в среднем 22,7 и 31,6 дней соответственно. В целом этот показатель составил соответственно 17,9 дней и 24,8 дней.

Доля пациентов, у которых антимикробная терапия была начата еще амбулаторно, была выше в группе, получавшей левофлоксацин (16% против 9,7%).

**Смена терапии.** Стартовая терапия, включавшая левофлоксацин, значительно реже отменялась и заменялась другими альтернативными режимами лечения, чем стартовая терапия другими антибиотиками.

При ВП смена стартовой терапии, включавшей левофлоксацин, была проведена у 8,4% (8/95) пациентов в сравнении с 27,3% (25/73) пациентов, получавших в качестве стартовой терапии другие антибиотики.

При НП стартовая терапия, включавшая левофлоксацин, полностью подверглась замене в 24,3% (9/37) случаев в сравнении с 34,2% (25/73) случаев

у пациентов, получавших другую стартовую терапию.

**Оксигенотерапия и ИВЛ.** 52,5% (137/261) пациентов с ВП и 73,2% (85/112) пациентов с НП дополнительно получали кислородотерапию. Продолжительность дополнительной кислородотерапии у пациентов с ВП составляла в среднем 6,5 дней, у пациентов с НП – в среднем 9,2 дней.

У 24,5% (64/261) пациентов с ВП и у 77,7% (87/112) пациентов с НП проводилась ИВЛ, причем при нозокомиальной пневмонии ИВЛ могла быть не только следствием, но и причиной заболевания (вентилятор-ассоциированная пневмония). Средняя длительность ИВЛ у пациентов с ВП составляла 10,6 дней, у пациентов с НП – 12,5 дней. В большинстве случаев (при ВП – 70,3%, 45/64 пациентов; при НП – 83,9%, 73/87 пациентов) использовались инвазивные методы ИВЛ.

### Клиническая эффективность

Как в целом, так и отдельно при ВП и НП частота таких клинических исходов, как «выздоровление» или «улучшение», была выше у пациентов, стартовая терапия которых включала левофлоксацин, в сравнении с пациентами, получавшими другие антибиотики (рис. 1).

В группе пациентов с ВП, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, частота случаев выздоровления/улучшения составила 92,6% (88/95), тогда как у пациентов, получавших другую стартовую терапию, только 79,4% (131/165).

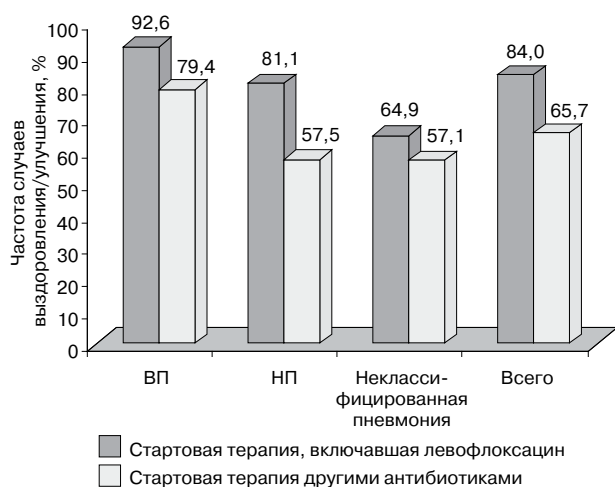


Рис. 1. Сравнительная клиническая эффективность стартовой терапии

Частота летальных исходов в группе пациентов, получавших левофлоксацин, составила 6,3% (6/95), а в группе пациентов, получавших другие антибиотики – 17% (28/165).

В группе пациентов с НП, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, частота случаев выздоровления/улучшения составила 81,1% (30/37), тогда как у пациентов, получавших другую стартовую терапию, только 57,5% (42/73). Частота летальных исходов в группе пациентов, получавших левофлоксацин, составила 18,9% (7/37), а в группе пациентов, получавших другие антибиотики – 28/73 (38,4%).

В целом, у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, частота случаев выздоровления/улучшения составила 84,0% (142/169), тогда как у пациентов, получавших другую стартовую терапию, только 65,7% (285/434). Частота летальных исходов в группе пациентов, получавших левофлоксацин, составила 13,0% (22/169), а в группе пациентов, получавших другие антибиотики – 27,4% (119/434).

**Клиническая эффективность в зависимости от класса риска**

В начале наблюдения у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, PSI был в среднем более низким, в сравнении с пациентами, получавшими другие антибиотики, причем как в целом, так и отдельно в каждой группе (ВП, НП, неклассифицированная пневмония). В целом, PSI у пациентов, получавших левофлоксацин, и пациентов, получавших другие антибиотики, составлял 94,9 и 108,0 баллов соответственно. До начала лечения пациенты были распределены по классам риска (I–V) в зависимости от значения

PSI. Распределение пациентов с ВП и НП по классам риска было следующим: класс I–II – 21,8% и 23,2% пациентов, класс III – 18,4 и 20,5%, класс IV – 36,4 и 33,0%, класс V – 23,0 и 23,2% соответственно.

Однако в целом более высокая частота случаев выздоровления/улучшения, зарегистрированная у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, обусловлена не только различным распределением пациентов по классам риска в группах лечения. Как у пациентов с ВП, так и у пациентов с НП, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, более высокая в сравнении с другой стартовой монотерапией или комбинированной терапией частота случаев выздоровления/улучшения наблюдалась для всех классов риска (рис. 2).

Учитывая различное распределение пациентов по степени тяжести пневмонии, с помощью двусторонних тестов Мантела–Хенцела [20, 21] была вычислена величина *p* для установления различия между стартовой терапией, включавшей левофлоксацин, и стартовой терапией другими антибиотиками, со стратификацией по классам риска и с комбинированной переменной. Для различия между двумя видами терапии была выявлена четкая тенденция (у пациентов с ВП – *p*=0,0513; у пациентов с НП – *p*=0,0696). В объединенной группе пациентов рассчитанное с помощью двухстороннего теста значение *p* для различия между двумя видами терапии со стратификацией по классам риска и дополнительно по типу пневмонии составило 0,0121.

**Анализ устойчивости оценки результатов терапии**

Эффективность антимикробной терапии иногда сложно оценить, поскольку на нее влияют различ-



Рис. 2. Клиническая эффективность в зависимости от класса риска.



ные факторы. Наряду с описанными выше классами риска последующая смена антимикробной терапии также может влиять на конечный результат лечения. Более того, изменение стартовой терапии может рассматриваться еще и как признак ее неэффективности. Для оценки этих эффектов был проведен анализ в тех подгруппах пациентов, у которых терапия не менялась. Целью этого было проверить, сохраняются ли полученные до этого результаты у данных пациентов.

Всего смена терапии проводилась у 198 из 609 пациентов (32,5%). В группе, где стартовая терапия включала левофлоксацин, доля таких пациентов составила 16,0% (27/169 пациентов) и была ниже, чем в группе, получавшей стартовую терапию другими антибиотиками (39,4%; 171/434 пациентов). Результаты лечения пациентов, у которых не проводилась смена стартовой терапии, лишь немного отличались для объединенной группы (рис. 3).



**Рис. 3.** Клиническая эффективность в зависимости от класса риска (пациенты, у которых не проводилась смена терапии)

В данном случае частота выздоровления/улучшения также была выше для всех классов риска у пациентов, получавших стартовую терапию левофлоксацином. В объединенной группе пациентов, у которых не проводилась смена терапии, рассчитанное с помощью двустороннего теста значение  $p$  для различия между двумя видами терапии со стратификацией по типу пневмонии и классам риска составило 0,0018.

### Нежелательные явления/нежелательные лекарственные реакции

При анализе ретроспективных данных оценить частоту *нежелательных явлений* (НЯ) и *нежела-*

*тельных лекарственных реакций* (НЛР) оказалось невозможным. В рамках проспективного исследования *серьезные нежелательные явления* (СНЯ) были зарегистрированы у 22 из 135 пациентов (16,3%); из них 21 случай представлял собой летальные исходы (15,56%). В то же время ни один из этих случаев смерти не был связан с применением левофлоксацина. НЛР были зарегистрированы только у 1/135 пациентов (0,74%; кандидоз). Эта очень низкая частота НЯ, которая является обычной для эпидемиологических (наблюдательных) исследований, вместе с тем значительно ниже той, которая регистрируется в клинических исследованиях – 5–6% [12, 14].

### Обсуждение результатов исследования

Для адекватного лечения пневмонии в стационаре большое значение имеют реальные данные, получаемые в повседневной клинической практике, которые позволяют использовать накопленный обобщенный опыт для оптимизации терапии и, тем самым, снижения летальности. В данной работе сравнивались различные режимы антимикробной терапии пневмонии. В первую очередь изучалась терапия, включавшая левофлоксацин, поскольку преимущества этого препарата при лечении пневмонии были доказаны ранее во многих клинических исследованиях [11–16]. Общий набор данных для анализа состоял из результатов одного проспективного наблюдательного исследования и ретроспективных данных. Ретроспективные данные включали в себя любые режимы терапии без каких-либо установленных протоколом ограничений, поэтому отсутствие селективного отбора пациентов позволило избежать искажения результатов анализа. Более того, распределение пациентов по типу пневмонии (ВП, НП) в обоих наборах данных был примерно одинаковым, что позволяло объединить оба набора данных. Популяция пациентов, данные которых использовались для анализа, приблизительно соответствовала типичной популяции госпитализированных пациентов с пневмонией с небольшим преобладанием мужчин и средним возрастом мужчин и женщин >60 лет и <65 лет соответственно.

Среди пациентов с подтвержденным диагнозом преобладали пациенты с ВП (43%), тогда как пациенты с подтвержденной НП составляли 18%; доля пациентов с неклассифицированной пневмонией (39%) представляет собой обычную ситуацию, хотя и не является оптимальной.

Только у 36% пациентов проведенные диагностические процедуры включали в себя микробиологическое исследование до начала антимикробной

терапии, т. е. в рутинной практике в большинстве случаев микробиологическая диагностика не проводилась. Среди пациентов, которым проводилось микробиологическое исследование, возбудитель был выделен в 65% случаев, так что в целом, до начала антимикробной терапии возбудитель был известен у 143/609 пациентов (23,5%). При этом выделенные микроорганизмы соответствовали предполагаемому спектру возбудителей. Это подтверждает важность применения антибиотиков с максимально широким спектром действия для стартовой терапии пневмонии.

Левофлоксацин входил в состав стартовой антимикробной терапии у 27,8% (169/609) пациентов. Результаты лечения в этой группе сравнивались с таковыми в группе пациентов, которые в качестве стартовой терапии получали другие антибиотики.

Результаты анализа указывают на более высокую эффективность лечения у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин. Как в целом, так и в группах пациентов с ВП и НП наблюдалась более высокая частота случаев выздоровления или улучшения. В то время как летальность у пациентов с НП, не получавших левофлоксацин в качестве стартовой терапии, составила 38,4% и находилась в ожидаемом диапазоне 30–50% [5], в группе, получавшей левофлоксацин, количество случаев смерти было значительно ниже (18,9%). У пациентов с ВП летальность в группе, получавшей левофлоксацин, составила 6,3% и также находилась в ожидаемом диапазоне 6–8%, в то время как в группе, не получавшей левофлоксацин, умерло 17% пациентов.

Однако это очень выраженное различие между группами лечения, особенно в отношении летальности, могло зависеть от состава пациентов в объединенной группе. Так, в целом PSI был ниже у пациентов, получавших левофлоксацин в качестве стартовой терапии, чем у пациентов, получавших другие антибиотики. Чтобы опровергнуть предположение о том, что левофлоксацин назначался только в менее тяжелых случаях и тем самым мог обеспечивать более высокую эффективность лечения, пациенты были стратифицированы по классам риска. И действительно, левофлоксацин несколько чаще применялся у пациентов с более низким PSI. Так, в особенности у пациентов, отнесенных к V классу риска, предпочтение отдавалось режимам терапии, не включавшим левофлоксацин (29,2% против 13,1%). Однако при этом каких-либо преимуществ у режимов антимикробной терапии, не включавших левофлоксацин, у пациентов V класса риска выявлено не было. Напротив, при стартовой терапии левофлоксацином, в сравнении со стар-

товой терапией другими антибиотиками во всех группах риска достигались более благоприятные клинические исходы ( $p=0,0121$ ). Таким образом, применение левофлоксацина при тяжелой пневмонии было эффективным.

Подтверждено, что более благоприятные результаты лечения при применении левофлоксацина обусловлены меньшей частотой случаев смены антимикробной терапии в ходе лечения. Так, стартовая терапия, включавшая левофлоксацин, значительно реже отменялась (пациенты с ВП – 8,4%; пациенты с НП – 24,3%) и заменялась другими антибиотиками, чем режимы стартовой терапии без левофлоксацина (пациенты с ВП – 27,3%; пациенты с НП – 34,2%).

Поскольку период наблюдения для ретроспективных данных охватывал весь этап стационарного лечения, то в ходе лечения могла происходить смена терапии, поэтому регистрируемый в конце периода наблюдения исход лечения мог быть обусловлен не обязательно стартовой терапией, но и, возможно, последующей терапией. Чтобы исключить влияние смены антимикробной терапии на конечный результат лечения, был проведен дополнительный анализ отдельно для группы пациентов, у которых не менялась стартовая антимикробная терапия. Результаты анализа подтвердили ранее выявленные тенденции: здесь также у пациентов, получавших в качестве стартовой терапии левофлоксацин, наблюдалась более высокая частота случаев выздоровления/улучшения ( $p=0,0018$ ) и более низкая летальность, чем у пациентов, получавших другие антибиотики.

На основании результатов обоих анализов можно говорить о том, что левофлоксацин может успешно применяться в повседневной клинической практике для лечения НП. В этой группе у пациентов, получавших левофлоксацин, по сравнению с пациентами, получавшими другую стартовую терапию, также в большинстве случаев отмечались более благоприятные клинические исходы. Эти данные также подтверждают ранее опубликованные результаты исследования, проведенного T. Weite и соавт. [22].

## Заключение

В целом, представленные результаты создают положительную картину в отношении применения левофлоксацина у госпитализированных пациентов с пневмонией. Однако следует учитывать, что наборы данных, полученные в ретроспективном и проспективном наблюдательном исследованиях, естественно, не могут иметь такое же методологическое качество, как контролируемые исследова-

ния. В связи с этим данная работа и ее результаты должны рассматриваться как пилотное исследование с положительной тенденцией, выявленной

для лечения пациентов с ВП и НП современными фторхинолонами, по сравнению со стандартной антимикробной терапией.

## Литература

- Weite T., Marre R., Suttorp. CAPNetZ – Kompetenznetzwerk ambulant erworbene Pneumonie Strukturen und Ziele. *Pneumologie* 2003; 57:34-41.
- Huntemann I., Lorenz J. Ambulant erworbene Pneumonie (AEP), Community Acquired Pneumonia (CAP). CAPNetZ. <http://www.cap-netz.de/html/pneumonie/cap.pdf>.
- Bodmann K.F. Beatmungsassozierte Pneumonie – Prävention und Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127:744-7.
- Bodmann K.F., Lorenz J., Bauer T.T., et al. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Chemother J* 2003; 12:33-44.
- Ewig S., Dalhoff K., Lorenz J., et al. Nosokomiale Pneumonie: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe. *Pneumologie* 2000; 54:525-38.
- 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.
- Höffken G., Lorenz J., Kern W., et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. *Chemother J* 2005; 14:97-155.
- Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
- Marrie T.J., Lau C.Y., Wheeler S.L., et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283:749-55.
- Carratalá J., Fernández-Sabe N., Ortega L., et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:165-72.
- Bru J.P., Leophonte P., Veyssier P. Levofloxacin for the treatment of pneumococcal pneumonia: results of a meta-analysis. *Ev Pneumol Clin* 2003; 59:348-56.
- File T.M., Segreti J., Dunbar L., et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1965-72.
- Fogarty C.M., Sullivan J.G., Chattham M.S., et al. Once a day levofloxacin in the treatment of mild to moderate to severe community-acquired pneumonia in adults. *Infect Dis In Clin Prac* 1998; 7:400-7.
- Frank E., Liu J., Kinasewitz G., et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1292-308.
- Shorr A.F., Zadeikis N., Xiang J.X., et al. A multicenter, randomized, double blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged  $\geq 65$  years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005; 27:1251-9.
- Shorr A.F., Khashab M.M., Xiang J.X., et al. Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006; 100:2129-36.
- Querol-Ribelles J.M., Tenias J.M., Querol-Borras J.M., et al. Levofloxacin versus ceftriaxone plus Clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:75-83.
- Alvarez-Lerma F., Palomar M., Olaechea P., et al. Study group on levofloxacin use in the ICU. Levofloxacin in the treatment of pneumonia in intensive care unit patients. *J Chemother* 2004; 16:549-56.
- Carratalá J., Martín-Herrero J.E., Mykietiuk A., Garcia-Rey C. Clinical experience in the management of community-acquired pneumonia: lessons from the use of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 3):2-11.
- Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22:719-48.
- Mehta C.R., Patel N.R., Gray R. On computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several  $2 \times 2$  contingency tables. *J Am Statist Assoc* 1985; 80:969-73.
- Weite T., Nowicki J. Levofloxacin bei nosokomialer Pneumonie. *Chemother J* 2006; 15:119-22.