

Застосування нового вітчизняного фторхінолону IV покоління Бігафлону® при негоспітальній пневмонії

А.І.ТАРАН, А.В.ВОЛКОВА, О.Є.КОРДУНСЬКА /Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, Київ/

За даними ВООЗ негоспітальна пневмонія (НГП) займає четверте місце у загальній структурі причин смертності. Саме тому пошук ефективних способів лікування хворих на пневмонію залишається одним із актуальних напрямів медицини.

Антибактерійний препарат, який вибирають для емпіричного лікування при НГП, має бути активним принаймні проти шести основних збудників: *H.influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus et spp.*, *Chl.pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Найширше вживані у практиці лікаря β-лактамі антибіотики не ефективні по відношенню до внутрішньоклітинних збудників, фторхінолони III і IV покоління досить активні щодо *Streptococcus pneumoniae* і внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Одним із таких препаратів є гатифлоксацин — фторхінолон IV покоління.

Бігафлон® (гатифлоксацин) виробництва “Юрія-Фарм” належить до антибактерійних препаратів із групи фторхінолонів (IV покоління). Інгібує бактерійну ДНК-гідразу і топоізомеразу IV типу, що пригнічує поділ клітин. Викликає структурні зміни у цитоплазмі й загибель мікроорганізмів. Бігафлон® має широкий спектр антибактерійної дії. Препарат високоактивний як щодо аеробних грамнегативних і грампозитивних бактерій, так і відносно внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Антибактерійна дія гатифлоксацину поширюється на бактерії, що продукують β-лактамази, у тому числі на збудники нозокоміальної інфекції, а також на атипові мікроорганізми: *S.pneumoniae*, *S.trachomatis*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *Ureoplasma*. Крім цього, до гатифлоксацину чутливі такі збудники, як мікобактерії, *Helicobacter pylori*, анаероби.

Біодоступність гатифлоксацину становить 96%, він швидко проникає у тканини і розподіляється в біологічних рідинах. Високі його концентрації утворюються в легенях, слизовій оболонці бронхів, у передміхуровій залозі, шкірі, жовчі, додаткових пазухах, тканинах середнього вуха, матці тощо.

Згідно з даними багатоцентрових подвійних сліпих досліджень ефективності гатифлоксацину порівняно з цефалоспоринами, макролідами,

левофлоксацином та ін. доведена його більша ефективність при пневмоніях, бронхітах, інфекціях сечових шляхів.

Бігафлон® випускається у вигляді 0,4% розчину по 100 мл у флаконах, призначається внутрішньовенно (в/в) краплинно 1 раз на добу по 400 мг (100 мл). Тривалість терапії Бігафлоном® становить не більше 14 діб. Рекомендовано продовжувати лікування принаймні протягом 48–72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами факту знищення збудника.

При пневмонії у пацієнтів із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну більше 50 мл/хв) добова доза препарату становить 400 мг в/в 1 раз на добу, а тривалість лікування — від 7 до 10 днів.

Бігафлон® переважно добре переноситься хворими, побічні реакції спостерігаються досить рідко.

Матеріали та методи

Метою даного дослідження була оцінка ефективності та переносимості препарату Бігафлон® (гатифлоксацин) для в/в введення, виробництва ВАТ “Юрія-Фарм” (Україна) при лікуванні хворих на НГП. Ефективність лікування Бігафлоном® (0,4% 100 мл) порівнювали з ефективністю препарату Тебріс — розчин для інфузій 0,2% по 200 мг у флаконах (виробництва “Mili-Healthcare”, Великобританія).

У дослідження були включені 60 хворих на НГП, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях Центрального госпіталю МВС України. Пацієнти, які брали участь у дослідженні, випадково були розподілені на основну (30 осіб) і контрольну (30 осіб) групи. Середній вік хворих в основній групі становив 53±3 роки, у контрольній — 51±4 роки, співвідношення чоловіків і жінок в обох групах — 2:1.

Хворі були обстежені на початку дослідження, на 4-й і 15-й день терапії. Проводилися реєстрація суб’єктивних скарг, вимірювання частоти скорочень серця (ЧСС), артеріального тиску (АТ), частоти дихання (ЧД), температури тіла, аускультация серця і легень, огляд шкіри і слизових оболонок, лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз

Частота вияву патогенної та умовно-патогенної мікрофлори до початку антибіотикотерапії

Мікрофлора	Стійка (+)	Малочутлива (+)	Чутлива (+)	Частота зустрічаємості	
				Абс.	%
<i>Haemophilus influenzae</i>			++	12	40
<i>Staphylococcus epidermitis</i>			++	5	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			++	1	3
<i>Pseudomonas (aeruginosa)</i>			++	2	7
<i>C.pneumoniae</i>			++	3	10
<i>Citrobacter spp.</i>			++	1	3
<i>Neisseria spp.</i>			++	1	3
<i>M.pneumoniae</i>			++	2	7
<i>Enterobacter spp.</i>			++	3	10

крові, бактеріологічне дослідження мокротиння, визначення чутливості збудника захворювання до гатифлоксацину (in vitro), рентгенографія органів грудної клітки.

За тяжкістю перебігу НГП 25% пацієнтів належали до першої категорії, 70% — до другої, 5% хворих — до третьої, що мали супутню патологію різного ступеня вираженості — захворювання серця і судин (55%), хронічні обструктивні захворювання легень (10%), цукровий діабет (10%).

Характер основних скарг у хворих до лікування відповідав клінічній картині НГП: сухий кашель (57%) або кашель із відходженням мокротиння (43%), задишка (помірна і сильна — 76%), підвищення температури тіла (в середньому до 37,9°C), загальна слабкість. В обох групах аускультативна картина з боку легень була практично однаковою: вологі хрипи виявляли у 90% пацієнтів, сухі хрипи — у 23,3%, крепітація — у 7%, притуплення перкуторного звуку — у 63,3% хворих.

Лабораторні дані до початку терапії в контрольній і основній групах практично не відрізнялися: відмічені характерні для запального мікробного процесу зміни формули крові — лейкоцитоз, зрушення формули вліво (паличкоядерні лейкоцити 58%), збільшення ШОЕ (28 мм/год). Дослідження мокротиння в нативному препараті підтверджувало гнійний її характер у 32% хворих.

Бактеріологічне дослідження мокротиння з визначенням чутливості збудника захворювання до гатифлоксацину in vitro було проведено у 30 (50%) хворих через неможливість отримати матеріал у всіх пацієнтів.

Як видно з представлених даних (таблиця), у пацієнтів були виділені як патогенні штами мікроорганізмів, так і умовно-патогенна флора в досить високій концентрації. Всі мікроорганізми мали високий ступінь чутливості до гатифлоксацину.

Результати та їх обговорення

Оцінка ефективності досліджуваного і референтного препаратів

Ми проаналізували динаміку зміни суб'єктивних і об'єктивних симптомів захворювання в обох групах хворих під впливом проведеної терапії досліджуваним і референтним препаратами. Зміна (зниження, зменшення) як суб'єктивних, так і об'єктивних симптомів під впливом лікування у пацієнтів обох груп відбувалася досить рівномірно, без явного переважання швидкості і ступеня їх еволюції по групах. За оцінкою хворих, ефект антибіотикотерапії спостерігався уже на 2–3-й день лікування як досліджуваним, так і референтним препаратами. У наступні дні ефект наростав, досягаючи максимального рівня до 6–10-го дня терапії.

Більшість хворих до лікування пред'являли скарги на кашель і задишку. Мокротиння слизисто-гнійного і гнійного характеру виділялося у значній кількості у 10% пацієнтів. На 4-й день прийому препарату в обох групах близько 40% пацієнтів розцінили кашель як незначний, 6,6% хворих не відзначали задишку, помірна задишка спостерігалася у 80% осіб. Змінився характер мокротиння — виділення стали слизисто-гнійними та слизистими (у більшості пацієнтів), при цьому у понад 57% хворих кількість мокротиння була незначною. Позитивні максимальні зміни стану хворих були відмічені через 3–4 дні після закінчення антибактеріальної терапії: кашель був відсутній приблизно у 70% хворих в обох групах, задишка не спостерігалася у 86,7% пацієнтів, більш ніж у 92% учасників дослідження мокротиння не виділялося або не містило патогенної флори.

Об'єктивні симптоми захворювання у хворих в обох групах під впливом проведеної терапії також мали тенденцію до нормалізації, що природно при зниженні температури, зменшенні запальних явищ і ознак гіпоксії. Температура тіла у більшості пацієнтів нормалізувалася до 4–6-го дня лікування. Зменшення ЧД до загальноприйнятої норми відмі-

чено до 5-го дня терапії.

Динаміка зміни фізичних даних — зменшення та зникнення сухих і вологих хрипів, притуплення легеневого звуку — до кінця лікування відмічена в 90% випадків.

Після курсу антибіотикотерапії в контрольній і основній групах спостерігалось достовірне поліпшення самопочуття хворих (суб'єктивна оцінка самопочуття). В основній групі 60% пацієнтів розцінювали свій стан після проведеної терапії як задовільний, інші — як “незначну слабкість” і лише 2 пацієнти — як “помірну слабкість”. Аналогічна картина мала місце в контрольній групі.

По закінченню курсу терапії в обох групах близько 90% хворих не виділяли мокротиння взагалі, що не дозволило провести його повторне бактеріологічне дослідження на флору та її чутливість до антибіотиків. У 6 хворих (по 3 з кожної групи) мокротиння було слизистим із домішкою слини, а мікробна картина відповідала нормальним показникам сапрофітної мікрофлори ротоглотки.

При аналізі сечі та біохімічному аналізі крові (печінкові проби) після проведеної терапії у пацієнтів основної і контрольної груп не виявлено значущих змін, що свідчить про відсутність токсичної дії досліджуваного і референтного препаратів на нирки і печінку.

Після курсу антибіотикотерапії у пацієнтів, що отримували Бігафлон®, спостерігали достовірне зниження кількості лейкоцитів, в середньому на 32% ($p < 0,05$), паличкоядерних лейкоцитів — на 33,7% ($p < 0,05$), а у пацієнтів, що приймали Тебріс, даний показник знизився на 34% ($p < 0,05$). Не виявлено статистично значущих змін з боку еозинофільних, базофільних гранулоцитів, мієлоцитів. ШОЕ у хворих в обох групах знизилася на 60%.

Отримані клініко-лабораторні дані після проведених курсів антибіотикотерапії свідчать про співставну ефективність досліджуваного і референтного препаратів.

Відповідно до прийнятих критеріїв проведена інтегральна оцінка ефективності лікування досліджуваним і референтним препаратами у хворих основної та контрольної груп: Бігафлон® і Тебріс виявилися ефективними у 90% випадків, неефективними — у 10%.

Таким чином, при проведенні порівняльного клінічного дослідження ефективності препарату Бігафлон® — 0,4% розчин для інфузій по 100 мл у флаконах виробництва ВАТ “Юрія-фарм” (Україна) та препарату Тебріс — 0,2% розчин по 200 мл у флаконах виробництва компанії “Mili Healthcare” (Великобританія) у пацієнтів із НГП на підставі вивчення антибактеріального впливу досліджуваного препарату на мікрофлору бронхолегеневого тракту та морфологічний склад крові отримані результати,

які свідчать про наявність у Бігафлону® вираженої фармакотерапевтичної активності.

Оцінка переносимості досліджуваного і референтного препаратів

Протягом терапії досліджуваним препаратом Бігафлон® і референтним препаратом Тебріс серйозних побічних ефектів не зареєстровано. Переносимість як Бігафлону®, так і Тебрісу оцінена дослідником як “хороша” у 29 (96,7%) хворих і “задовільна” — в 1 (3,3%).

За період прийому препарату Бігафлон® не відбулося змін з боку еритроцитів, тромбоцитів і гемоглобіну, не спостерігалось підвищення активності трансаміназ (АЛТ і АСТ), концентрації білірубину, сечовини, креатиніну, глюкози у крові та показників загального аналізу сечі. Відсутність клінічно значущих побічних дій і несприятливих змін лабораторних показників крові та сечі свідчить про хорошу переносимість і безпечність 10-денного застосування препарату Бігафлон® у хворих із НГП. За нашими спостереженнями 10-денний курс лікування Бігафлоном® не викликав змін на електрокардіограмі, у тому числі подовження інтервалу QT, навіть у хворих похилого віку.

Наші спостереження під час дослідження показали, що при призначенні хворим Бігафлону® не погіршувалася якість їх життя, переносимість внутрішньовенного вливання 400 мг Бігафлону® в 100 мл розчину завдяки невеликому об'єму була доброю, що особливо важливо для хворих літнього віку та пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією.

Висновки

1. Препарат Бігафлон® — 0,4% розчин по 100 мл у флаконах виробництва ВАТ “Юрія-фарм” — справляє виражену протизапальну і антибактеріальну дію при лікуванні хворих на НГП.
2. Досліджуваний препарат виявився ефективним у 87% хворих.
3. За всіма параметрами антибактерійного ефекту (спектр чутливості мікроорганізмів, зниження і нормалізація температури тіла, характер мокротиння, нормалізація аналізів крові) досліджуваний препарат Бігафлон® не поступається референтному препарату Тебріс.
4. Незначні побічні дії при лікуванні препаратами Бігафлон® і Тебріс спостерігалися відповідно у 3,3% і 3,3% хворих, що за відсутності небажаних змін лабораторних показників свідчать про безпечність їх застосування.
5. Результати клінічного дослідження дозволяють рекомендувати препарат Бігафлон® 0,4% розчин у флаконах по 100 мл виробництва ВАТ “Юрія-фарм” для широкого клінічного застосування.