

Инфекции на респираторния тракт: рискови пациенти и терапия с levofloxacin

Две от най-сериозните инфекции на респираторния тракт са пневмонията, придобита в обществото (ППО), и острата екзацербация на хроничния бронхит (ОЕХБ). Най-чести патогени, установявани при пациенти с тези инфекциозни заболявания, са *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Относително често се среща и *Pseudomonas aeruginosa*, особено при възрастни пациенти с ОЕХБ. *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa* трябва да бъдат взети в съображение при развитието на резистентност към антибактериални средства. Приложението на антибиотици в дози, надвишаващи концентрацията, при която настъпват мутации в инфекциозното място, е стратегия за превенция на развитието на резистентни на медикамента микроорганизми. ОЕХБ е асоциирана и с висок риск за настъпване на вътреболнична смърт, особено при пациенти, лекувани в интензивни отделения. ППО също е свързана със сигнификантен риск и често изисква болничен режим. Няколко фактори позволяват идентификацията на пациентите с повишен риск за настъпване на заболяване и смърт. Терапията на пациентите трябва да бъде индивидуализирана в съответствие с тежестта на заболяването им. Флуорохинолоните, като levofloxacin, са терапевтичен избор с доказана ефективност при ППО и ОЕХБ.

Патогени и риск за пациентите

Често срещани инфекциозни причинители

При патогените, причиняващи инфекциозни заболявания при високо-рискови индивиди, е повишен рискът за развитие на резистентност, при което се понижава възможността за бързо клинично възстановяване при приложение на емпирично лечение.

При пациентите, хоспитализирани по повод на ОЕХБ, най-чести инфекциозни причинители са *Haemophilus influenzae* и *S. pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa* също се среща относително често, открива се при около 15% от пациентите и е особено разпространен при пациентите, преминали множество антибиотични курсова, каквито са пациентите с тежка хронична обструктивна бе-

лодробна болест (ХОББ). При някои пациенти се установява смесена флора. С влошаването на белодробната функция при пациенти с ОЕХБ се наблюдава и повишаване на честотата на патогени като *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.*, които излагат пациента на повишен риск.

Най-често установяваният бактериален патоген при пациентите с ППО е *S. pneumoniae*, който се среща в 19-26% от случаите, документиран в Европа. Инфекцията с *S. pneumoniae* е в асоциация и с повишената смъртност, особено при пациенти с повишен риск, включително възрастни. *H. influenzae* е вторият по честота бактериален патоген, откриван при пациенти с ППО.

Тенденция за развитие на резистентност при най-често срещаните патогени у пациентите с повишен риск

S. pneumoniae и *P. aeruginosa* са два вида с изключително значение за развитието на микробна резистентност. Проучването Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin (PROTEKT) – лонгитудинално, мулти-центрово проучване върху микробната резистентност, стартирало през 1997 г., показва стабилно повишение на процента изолати *S. pneumoniae*, резистентни към еритромицин и други макролиди за периода 1999-2004 г. в световен мащаб. За същия период резистентността към пеницилин също се е повишила слабо, докато резистентността към левофлоксацин и телитромицин е останала относително ниска, респ. 1,4% и 0,1-0,2%.

Подобни резултати предоставя и проучването Global Landscape On the Bactericidal Activity of Levofloxacin (GLOBAL), проведено на територията на Европа през 2005 г. – резистентност към пеницилин G при повече от 20% от изолатите на *S. pneumoniae*, повишаваща се до повече от 50% в южните европейски страни, висока резистентност към еритромицин – 32%, резистентност към ципрофлоксацин – 15% (интермедиерни плюс резистентни изолати, минимална инхибиторна концентрация на ципрофлоксацин (MIC) ≥ 2 mg/L),

докато процентът на изолати, резистентни към левофлоксацин, остава нисък – <2%. Проблем представляват и изолатите на *S. pneumoniae*, демонстриращи полимедикаментозна резистентност, с варираща честота на територията на Европа – 34,2% във Франция, 28,8% в Испания, 4,3% във Великобритания. Най-висока е честотата на полимедикаментозна резистентност при изолатите от урина в сравнение с изолатите от долните дихателни пътища (26%) и кръвта (18%).

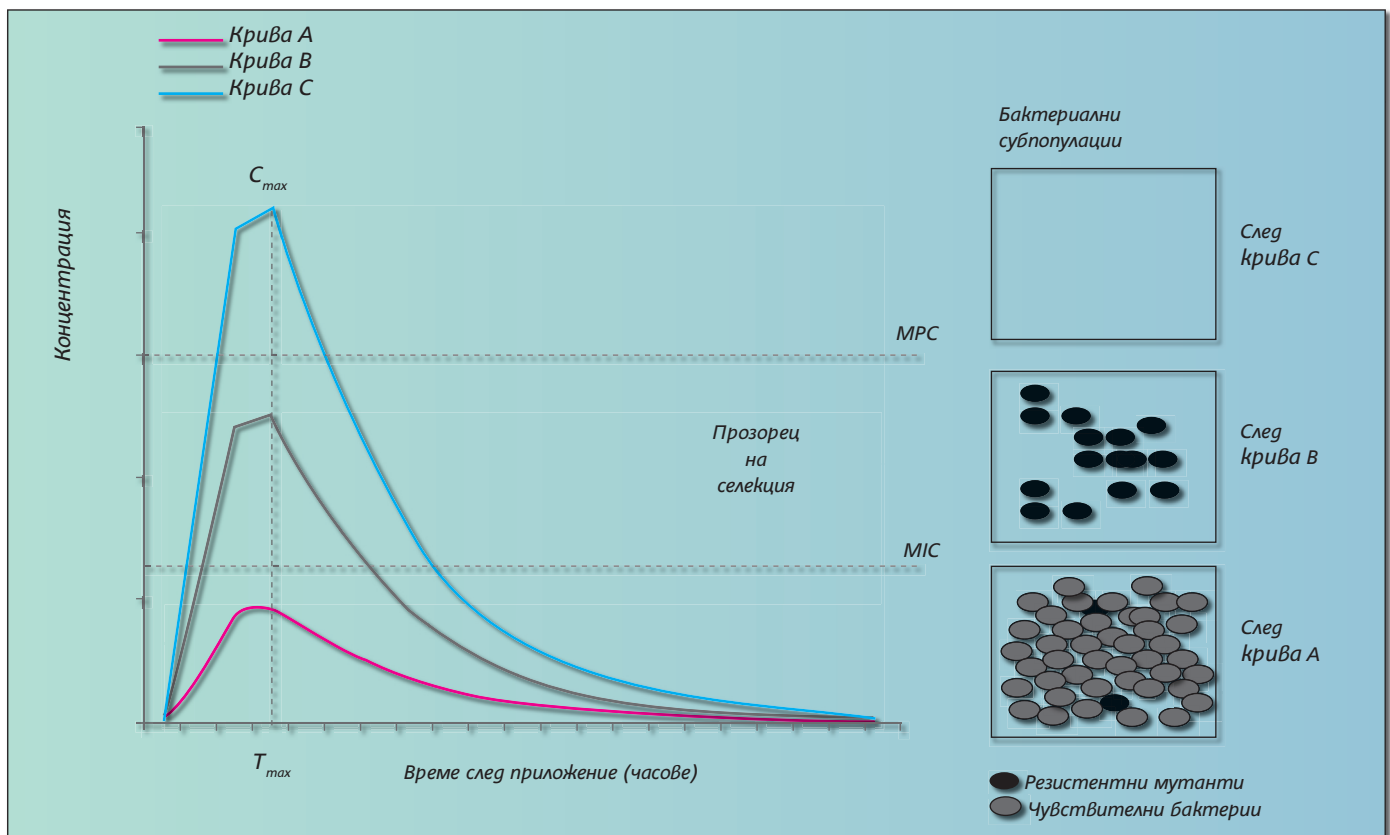
Превенция на медикаментозната резистентност и „прозорец на селекция“

Превенцията на антибиотичната резистентност се основава на рационалното приложение на антибактериални медикаменти. Антибактериалните медикаменти трябва да имат висока вътрешна активност, дори срещу резистентните изолати. Данните за локалната резистентност трябва да бъдат взети в съображение при избора на антибактериален медикамент.

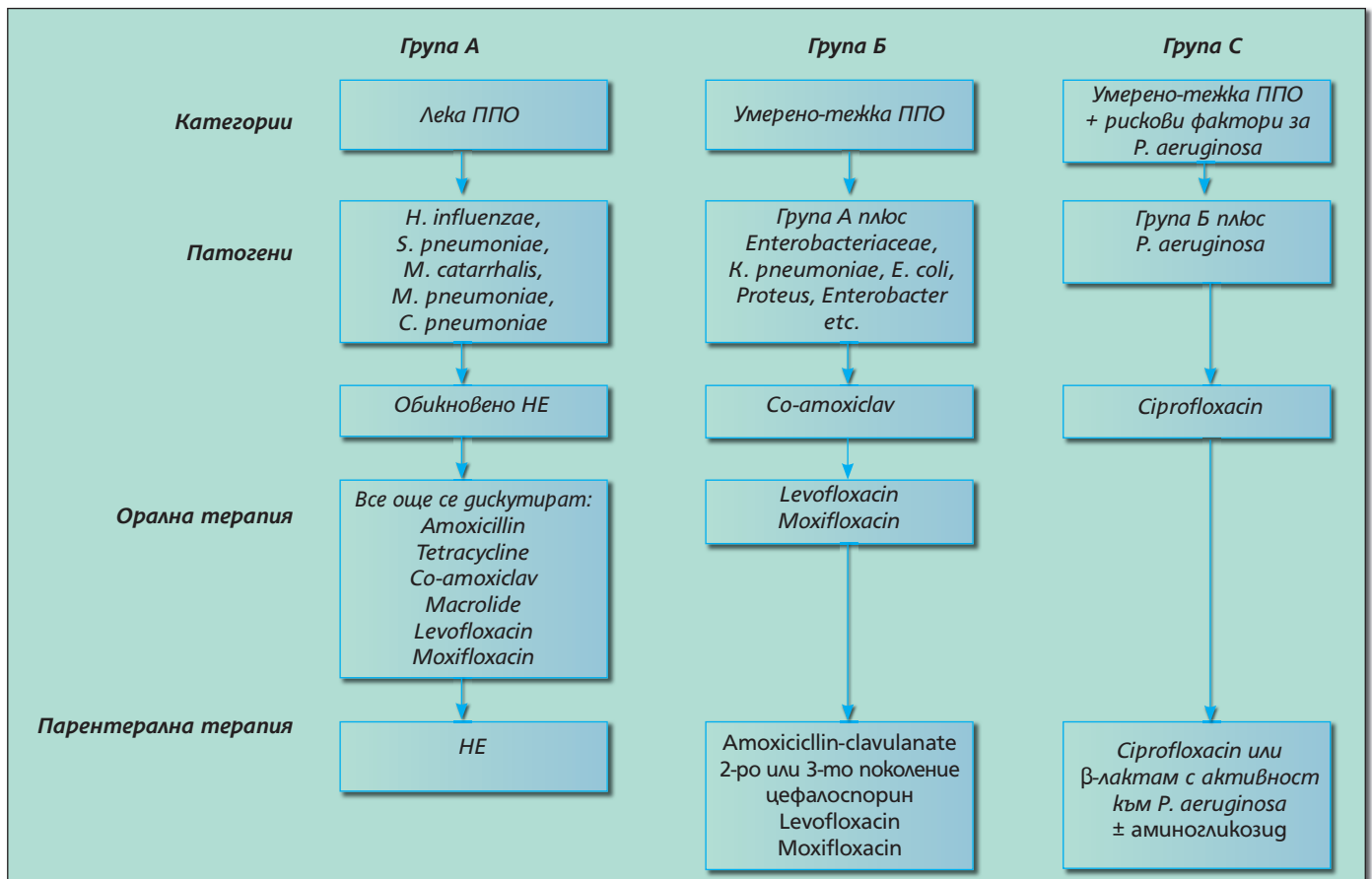
Терминът „прозорец на селекция“ се отнася до обхвата от концентрации на определен антибиотик, в който чувствителните бактериални щамове загиват, а резистентните субпопулации не биват засегнати от антибиотика. Следователно, дозата на антибиотика, която осигурява ефективна концентрация в рамките на прозореца на селекция, ще доведе до пролиферация на резистентни бактерии (фиг. 1). Мяс-

тото на действие на антибиотика е мястото на инфекция, а терапевтичният му ефект може да бъде бактерициден или бактериостатичен. Концентрацията, необходима за осъществяване на терапевтичния му ефект, се определя от чувствителността на бактериалния щам и евентуално развитието на механизми на резистентност към конкретния медикамент. При ниски концентрации, под MIC, антибиотикът няма да оказва ефект върху бактериалната популация, чувствителна или резистентна (фиг.1, крива А). При повишение на концентрацията на мястото на инфекцията над MIC загиват чувствителните популации, но остават незасегнати резистентните популации (фиг. 1, крива В). Повлияването на резистентните популации изисква повишение на концентрацията на антибиотика над ниво, наречено концентрация, предотвратяваща възникването на мутанти (MPC). Тя се определя като концентрацията на антибиотика, при която загиват както чувствителните, така и резистентните щамове на определен патогенен вид, и по същество представлява MIC за резистентните щамове. Тази концентрация надвишава „прозореца на селекция на мутантни щамове“ (фиг. 1, крива С). Антибиотици, които имат тесен прозорец на селекция, в адекватна доза достигат MPC в мястото на инфекция и елиминират резистентните щамове.

При терапевтични дозови режими за левофлоксацин (500 mg b.i.d. или 750 mg o.d.) концентрация-



Фиг. 1. Промени във времето и концентрацията на медикамента на мястото на инфекция и бактериалната популация след излагане на различни концентрации на антибиотик



Фиг. 2. Резюме на препоръките на European Respiratory Society за лечение на ОЕХБ – перорално и парентерално лечение на болни с лека или умерена до тежка пневмония, придобита в общността (ППО)

та му в епитела надвишава MPC за *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Фармакокинетичните и фармакодинамичните характеристики на левофлоксаин определят клиничната ефективност на терапията с този медикамент при инфекции с *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa* с потенциално нисък риск за селекция на резистентни щамове.

Клинично и терапевтично значение на рисковите фактори при пациенти с остра екзацербация на хроничен бронхит

Кои от пациентите с ОЕХБ са с повишен риск?

По класификацията на Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) пациентите се стратифицират според тежестта на симптоматиката, която в най-голяма степен се определя от белодробната им функция, оценена чрез форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV1) и форсирания витален капацитет (FVC) (табл. 1). С повишен риск за остра екзацербация са пациентите в III-IV стадий на заболяването. Диагнозата ОЕХБ се поставя при наличието на поне три от следните симптоми: засилена кашлица, промяна в обема на секретите и гноята, повишен задух, хрипове, напрежение в гърдите. По отношение на етиологията, 80% от случаите с ОЕХБ се дължат на инфекция, от които 40-50% - на бактериална

инфекция, 30-40% - на вирусна инфекция и 5-10% - на инфекция с атипични бактерии.

Терапия на ОЕХБ

При избор на оптимално решение е важно да се вземе в съображение дали лечението ще се провежда в болнични условия и дали е необходимо кортикостероидно лечение. Изборът на антибиотик се определя от наличието на подлежащи хронични заболявания, провеждана антибактериална терапия през последните 3 месеца, асоциирана с повишен риск от селекция на резистентни щамове, хоспитализация през последните 3 месеца, тежест на заболяването. Лечението се определя въз основа на класификацията на GOLD. За пациенти в стадий I и II на заболяването се препоръчва терапия с макролиди, кетолиди, аминобензилпеницилини и новите перорални цефалоспориини, а за пациентите в стадий III и IV на болестта – пациентите с повишен риск – флуорхинолони или аминобензилпеницилини в комбинация с бета-лактамазни инхибитори.

Последните препоръки на European Respiratory Society предлагат използването на стратификацията Anthonisen като полезен подход за селекцията на пациентите; ключови симптоми при нея са диспнеята, обема на секретите и наличието на гноя в тях. Пациентите с влошаване на три от симптомите се класифицират като min I, пациентите

с влошаващи се два симптома – като тип II, а с влошаване на само един симптом – тип III. Антибиотична терапия се препоръчва при всички пациенти с повишено количество гной в секрцията.

Лекуването по тежест ОЕХБ са асоциирани обикновено с *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (фиг. 2). При тях обичайно не се налага антибиотична терапия, а в случай на необходимост може да бъде използван амоксицилин, тетрациклин, ко-амоксиклав, макролид, левофлоксацин или моксифлоксацин. Умерените и тежките екзацербации са асоциирани с Enterobacteriaceae - *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и *Enterobacter spp.* За перорална терапия се препоръчва амоксиклав, левофлоксацин или моксифлоксацин. При терапия в болнични условия се препоръчва интравенозно приложение на амоксицилин плюс клавулонат, цефалоспоринови II или III поколение или флуорохинолон.

Препоръките на European Respiratory Society в случаите на неуспешна терапия при инфекция с *P. aeruginosa* и резистентни *S. pneumoniae* се базират на левофлоксацин, единственият антибиотик с доказана ефективност и при двата бактериални вида.

Флуорохинолоните притежават няколко изключително полезни качества за терапията на ОЕХБ – възможност за перорално и интравенозно приложение, добра до отлична бионаличност след перорално приложение и висока концентрация в респираторните тъкани – бронхиална мукоза, епителна течност и алвеоларни макрофаги. Флуорохинолоните имат бързо бактерицидно действие и оптимални фармакодинамични качества.

Избор на подходяща терапия при пациенти с пневмония

Кои от пациентите с ППО са с повишен риск?

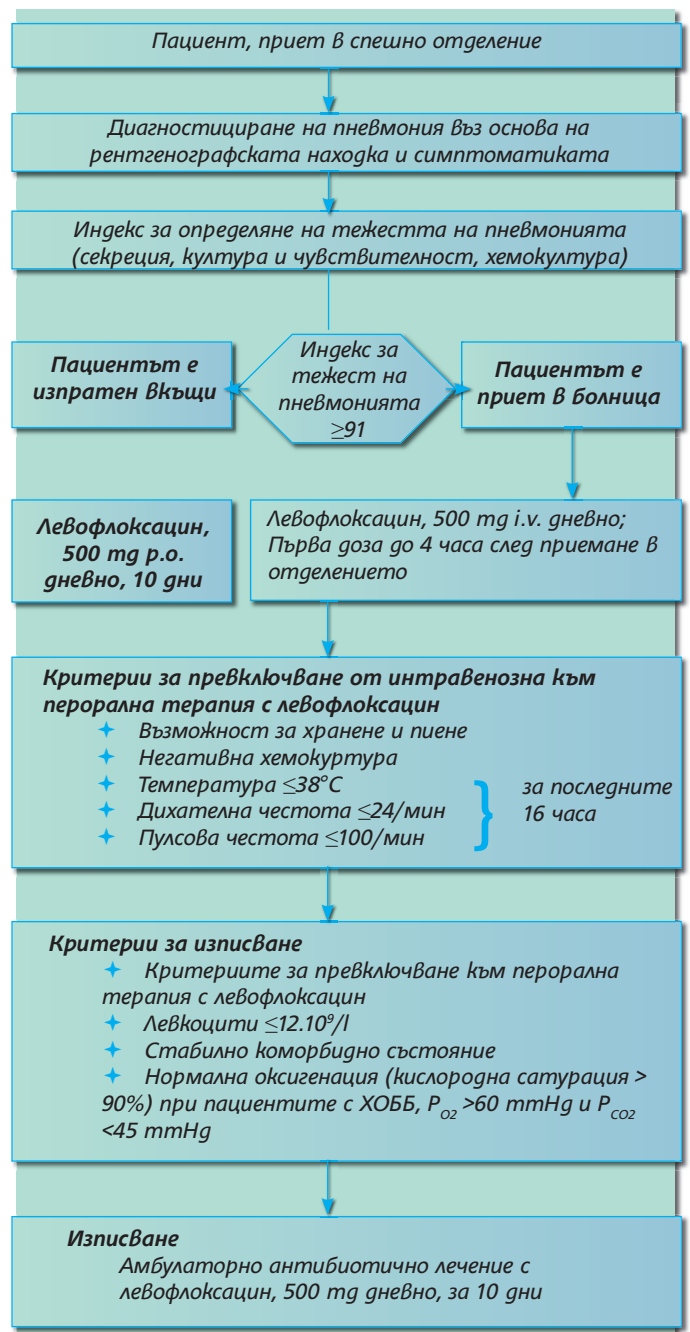
Отговорът на пациентите с ППО с повишен риск към терапията е влошен в сравнение с общата популация. Към пациентите с повишен риск се отнасят възрастните, пациентите с чести хоспитализации, придружаващи заболявания, като диабет, сърдечно-съдови заболявания, затлъстяване и ОЕХБ, злоупотребяващи с цигари и алкохол.

В идеалния случай антибактериалната терапия трябва да е насочена към специфичния агент-причинител, идентифициран чрез позитивна белодробна или хемокултура, въпреки че това налага отсрочване на антибиотичната терапия. С най-висока смъртност е асоциирана инфекцията със *S. pneumoniae* и *Legionella spp.* Най-често обаче патогенът е неизвестен, пациентът е в тежко състояние и се налага незабавно започване на емпирична терапия въз основа на препоръките за лечение на инфекциозните болести.

За оценка на тежестта на пневмонията се използват няколко точкови системи. Система-

та CURB (състояние на объркване, серумно ниво на уреята, дихателна честота и артериално налягане) е относително лесна за използване, адаптирана за приложение при възрастни пациенти (CURB-65); с 1 точка се оценява всеки от следните симптоми: объркване, ниво на уреята >7 mmol/L; дихателна честота >30/мин; систолно артериално налягане <90 mmHg или диастолно артериално налягане <65 mmHg; възраст ≥65 години.

Препоръките на British Thoracic Society предлагат при оценка 0-1 по системата CURB-65 лечение въкъщи, с приложение на перорални антибиотици – макролиди, кетолиди, анти-пневмококови флуорохинолони или доксициклин, при оценка 2-3 – болнична терапия, с интравенозно приложение на антибиотици при оценка 3-5. При повишение на



Фиг. 3. Клиничен алгоритъм за лечение на пневмонията, придобити по контактено-битов път. American Medical Association⁴⁹

тежестта на заболяването е наложително приложението на бета-лактами плюс макролиди или анти-пневмококови флуорохинолони. При лека до умерена тежест на ППО и данни за ниска честота на резистентни щамове се препоръчва емпирично лечение с пеницилин G или макролиди, а при съмнения за наличие на резистентни щамове – левофлоксацин.

Левофлоксацин в терапията на пневмонията

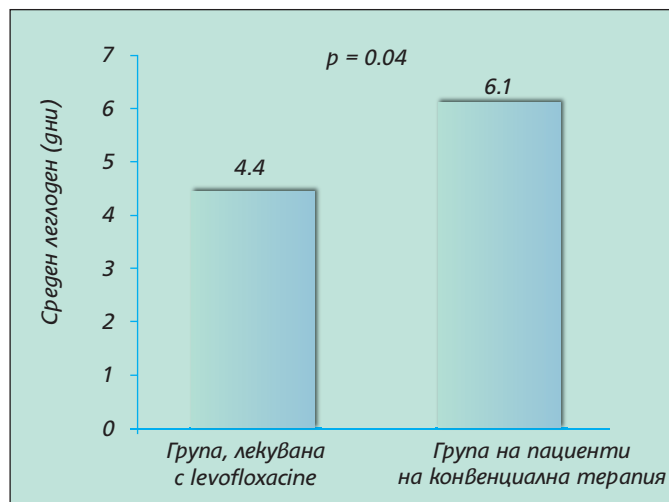
Левофлоксацин е ефективен при пациентите с ППО, нуждаещи се от болнично лечение, както в монотерапия, така и в комбинация с бета-лактами и макролиди.

За правилно провеждане на терапията на пневмонията, придобита в болничното заведение, е важно бързото стартиране на антибиотик, изборът на който се базира на количествено или полуколичествено определяне на микробната флора от бронхиална култура. За пациентите без рискови фактори American Thoracic Society препоръчва антибиотик с тесен спектър в монотерапия, като флуорохинолоните, с предпочитание към левофлоксацин и моксифлоксацин пред ципрофлоксацин. За късно възникналата вътреболнична пневмония, когато е повишена вероятността за мултимедикаментозна резистентност, American Thoracic Society препоръчва широкоспектърна антибиотична терапия с антипсевдомонадни бета-лактамни антибиотици в комбинация с антипсевдомонадни флуорохинолони (левофлоксацин) или ципрофлоксацин.

Левофлоксацин понижава цената на терапията

Ефективността на терапията с левофлоксацин при перорално и интравенозно приложение е изследвана при 1743 пациенти, лекувани в 19 канадски болници (фиг. 3). Средният престой на легло е 4,4 дни за пациентите на терапия с левофлоксацин и 6,1 дни за пациентите на конвенционално лечение (фиг. 4). Продължителността на интравенозната терапия е по-кратка при приложение на левофлоксацин в сравнение с комбинацията бета-лактам + макролид – 4,5 дни в сравнение с 6,1 дни. Клиничната ефективност е съпоставима между двете групи.

Проучване от III фаза (Rittenhouse BE et al., *Am J Manag Care* 2000; 6:381–9) сравнява цената на терапията с левофлоксацин и цефуроским при пациенти с ППО. Терапията е стартирана с левофлоксацин, 500 mg веднаж дневно, или цефуроским, 500 mg два пъти дневно, първоначално перорално, а при неуспех – интравенозно. Средната цена на терапията за пациент е 92 долара за левофлоксацин и 178 долара за цефуроским ($P < 0,0001$). При оценка на общата цена на лечението за един паци-



Фиг. 4.

ент, включваща и цената за групи медикаменти и хоспитализация, общата цена на терапията с левофлоксацин е 660 долара в сравнение с 883 долара за терапията с цефуроским ($P = 0,008$).

Повечето препоръки посочват като оптимална продължителност на терапията 10-14 дни. Агресивната антибиотична терапия позволява по-бърза ерадикация на патогенните микроорганизми и следователно редуциране на вътреболничния престой и възможност за редуция на селекцията на резистентни щамове – такава терапия може да бъде много по-ефективна в икономическо отношение.

Ефективността на високо-дозовия, краткосрочен курс с левофлоксацин е изследвана в мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо терапията с левофлоксацин в режим 750 mg дневно за 5 дни и 500 mg дневно за 10 дни при пациенти с ППО. Клиничен успех е постигнат съответно при 92,4% vs. 91,1% от пациентите в двете групи (95% CI 7,0-4,4); микробиологична ерадикация – 93,2 vs. 92,4 (95% CI, 8,6-7,0). Средният брой дни до прекъсване от перорална към интравенозна терапия е сигнификантно по-нисък в групата на терапия с 500 mg (2,35 vs. 2,75 дни, $P=0,098$). Предимство на този подход е, че пациентите по-бързо възстановяват нормалната си ежедневна активност, а така също и минимизиране на негативните последствия, свързани с вътреболничния престой, като повишен риск за вътреболнична инфекция, развитие на резистентност, грешки в терапията или странични ефекти. Скъсяването на болничния престой редуцира ангажирането на здравни ресурси и подобрява индексна цена/ефективност на терапията.

Реферирано по: International Journal of Antimicrobial Agents 28S (2006) S115–S127
Реферирал: г-р Мая Живкова

Настоящият материал се публикува с любезното съдействие на Sanofi–Aventis