

ВЭ и ГЭ составили соответственно $40,6 \pm 2,4$ и $23,6 \pm 1,3$. Напряжение кислорода в артериальной крови было выше критического уровня и составило 64 ± 2 мм рт.ст., венозная гипоксемия не наблюдалась. Следует отметить, что у горянок 90–95 лет был достаточно высокий для их возраста уровень гемоглобина в крови (см. табл.).

Заключение

Небольшое количество обследуемых не позволяют нам сделать окончательный вывод о состоянии функциональной системы дыхания долгожителей Северного Кавказа. Однако даже представленные в статье данные позволяют сделать предварительное заключение о том, состояние ФСД горцев-долгожителей соответствует состоянию ФСД жителей равнины более молодого паспортного возраста, хотя конечно уступает лицам среднего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белошицкий П. В. О сочетанном действии гипоксической гипоксии и гипоксии нагрузки // Гипоксия нагрузки, математическое моделирование, прогнозирование и коррекция. — Киев: АН УССР, Ин-т кибернетики им. В. М. Глушкова. — 1990. — С. 12–15.
2. Березовский В. А., Жаклин А. В., Стрелков Р. Б. Нормобарическая гипоксия // Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия. — К., 1992. — С. 59–61.
3. Березовский В. А., Левашов М. И. Введение в оротерапию. — К.: Изд-во Академии проблем гипоксии РФ, 1998. — 55 с.
4. Колчинская А. З. и др. Объективная характеристика гипоксических состояний // Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. — К.: Наукова думка. — 1979. — Т. 1. — С. 16–24.
5. Колчинская А. З. Влияние недостатка кислорода на кислородные режимы организма подростков // Физиологический журнал. — 1969. — Т. 15, № 2. — С. 31–35.
6. Колчинская А. З. Кислород. Физическое состояние. Работоспособность. К.: Наукова думка, 1991. — 208 с.
7. Колчинская А. З. Недостаток кислорода и возраст. — К.: Наукова думка, 1964. — 335 с.
8. Колчинская А. З. О регулировании кислородных режимов организма (КРО) в старческом возрасте // Тез. докл. IX Междунар. конф. геронтологов. — К.: Медгиз, 1972. — Т. 3. — С. 338.
9. Колчинская А. З., Онопчук Ю. Н. и др. Исследование физиологических процессов на имитационных моделях с биоуправлением // Тр. 3 всесоюз. конф. по биол. и мед. кибернетике. — Сигнахи, 1978. — Т. 1. — С. 293–296.
10. Колчинская А. З., Маньковская И. Н., Мисюра А. Г. Дыхание и кислородные режимы организма дельфинов. — К.: Наукова думка, 1980. — 332 с.
11. Колчинская А. З., Хацук Б. Х., Закусило М. П. Кислородная недостаточность, деструктивное и конструкторное действие. — Нальчик: КБНЦ РАН, 1999. — 239 с.
12. Маньковская И. Н. Возрастные особенности содержания и распределения миоглобина в сердце и скелетной мускулатуре // Физиол. журн. — 1973. — Т. 19, № 4. — С. 477–484.
13. Серебровская Т. В. Возрастные особенности внешнего дыхания и газового обмена организма при изменении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. — К., 1978. — 26 с.
14. Середенко М. М. Гемическая гипоксия при кровопотере // Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. — Киев: Наукова думка, 1987. — С. 189–200.
15. Сиротинин М. М. Життя на висотах та хвороба висоти. — К.: Видавництво АН УРСР, 1939. — 225 с.
16. Филиппов М. М. и др. Опытный метод определения газообмена у мелких лабораторных животных // Физиол. журн. СССР. — 1981. — Т. 27, № 2. — С. 171–174.
17. Houston G.-C. Going higher. — Philadelphia, 1990. — 210 p.
18. Hochachka P. W. Mechanism and evolution of hypoxia-tolerance in humans // J. Exp. Biol. — 1998. — V. 201. — P. 1243–1254.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ ГОРЦЕВ-ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

**П. А. Радзиевский, М. П. Радзиевская,
В. Ф. Коваленченко, Я. М. Волошин,
В. Б. Яроцинский, А. П. Дяченко**

Резюме

Представлены сведения о функциональной системе дыхания (ФСД) и кислородных режимах организма (КРО) 5 горцев-долгожителей. Полученные данные позволяют заключить, что состояние ФСД горцев-долгожителей соответствует состоянию ФСД жителей равнины более молодого паспортного возраста, хотя конечно уступает лицам среднего возраста.

PECULIARITIES OF FUNCTIONAL RESPIRATORY SYSTEM IN MOUNTAIN LONG-LIVERS

**P. A. Radziewskiy, M. P. Radziewskaya,
V. F. Kovalenchenko, Y. M. Voloshin,
V. B. Yarocinski, A. P. Dyachenko**

Summary

The data about the functional respiratory system and body oxygen regimen of mountain long-livers have been presented. The obtained results allowed us to conclude that the functional state of respiratory system of mountains long-livers corresponded to those of valley inhabitants of younger age, though certainly conceded to the middle age persons.

С. А. Супрун, С. И. Латогуз ЛОМЕФЛОКСАЦИН (ЛОМАДЕЙ) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Харьковский государственный медицинский университет

Пневмония являются важной медико-социальной проблемой во всем мире, что обусловлено прежде всего высокой заболеваемостью (от 3 до 15 случаев на 1000 населения в год). В Украине в 1998–2001 годах заболеваемость взрослых составила 4,3–4,7 на 1000 населения [6].

В структуре госпитальных инфекций внутригоспитальные пневмонии составляют 13–18 %, находясь на третьем месте после инфицированных ран (30 %) и инфекций мочевых путей (22–40 %), входя в "большую четверку" госпитальных инфекций. Заболеваемость негос-

питальной пневмонией у лиц молодого и среднего возраста колеблется от 1 до 11,6 случаев на 1000 населения и от 25 до 44 случаев у старших возрастных групп (65 лет и старше). За год количество взрослых больных негоспитальной пневмонией в 5 странах Европы (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 миллиона человек. В общетерапевтических стационарах число больных пневмонией достигает 10–15 % [6].

В Украине нетрудоспособность, обусловленная пневмонией, в 2000 году составила 13,1 дня на 100 работающих, в среднем — 19,5 дня на 1 работающего. Лечение пневмонии сопровождается значительными экономичес-

кими затратами. В США пневмония приводит к ежегодной потере более 150 миллионов рабочих дней, а общие затраты на лечение больных превышают 10 млрд долларов [2, 5, 18, 19].

Среди всех причин смерти негоспитальные пневмонии находятся на 4–6 месте, в том числе и в развитых странах. По Украине смертность от пневмоний (1993–2001) колебалась от 6,9 до 12,7 случаев на 100 тыс. населения, т.е. ежегодно погибают 2–3 % пациентов [2]. У лиц старших возрастных групп при наличии сопутствующих заболеваний (хронические обструктивные заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, сахарный диабет, заболевания почек и печени, алкоголизм и др.) при негоспитальной пневмонии этот показатель достигает 15–30 % [18].

Наиболее частыми бактериальными возбудителями внебольничных пневмоний являются пневмококки, стафилококки, гемофильная палочка. С 1970-х годов объективной реальностью стало возрастание эпидемиологической значимости ранее малоизвестных агентов, таких как легионеллы, микоплазмы, хламидии, риккетсии, пневмоцисты, различные микобактерии и грибы [6, 8, 27].

Спектр возбудителей пневмонии, как и чувствительность флоры к традиционным антибактериальным лекарством, в современной клинике существенно изменился в сравнении с таковым несколько десятилетий назад. Широко известный *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), обнаруживавшийся в последние десятилетия с частотой, близкой к 90 %, с 90-х гг. стал встречаться значительно реже (15–34 %).

Параллельно отмечается повышение резистентности возбудителей к β -лактамам антибиотикам (пенициллинам и цефалоспорином). Кроме *Streptococcus pneumoniae*, этиологическая структура современной внебольничной пневмонии характеризуется распространенностью *Haemophilus influenzae* (5–13 %), *Mycoplasma pneumoniae* (до 20 %), *Chlamydia pneumoniae et psittaci* (1–6 %). На долю *Legionella* spp. приходится 2–10 % всех внебольничных случаев, *Staphylococcus aureus* — 1–8 %, аэробной грамотрицательной флоры — 1–13 %. Приблизительно у 1/4 — 1/3 больных определение вида возбудителя находится за пределами диагностических возможностей [2, 24, 26, 32].

Целью выделения в современной классификации негоспитальной, госпитальной и др. пневмоний является необходимость определения эффективной лечебной тактики в максимально ранние сроки болезни. Так, известно, что при обследовании больных пневмонией определить возбудитель заболевания удастся только в 50–70 % случаев и не ранее, чем спустя несколько дней после постановки диагноза. Это связано со сравнительно длительными сроками лабораторного исследования и возможностью получения ошибочных результатов. Высокоинформативные серологические методы, хотя и дают возможность выявить даже трудноопределяемые патогены (микоплазмы, хламидии, легионеллы, респираторные вирусы и др.), но также в поздние сроки. В ряде случаев выявить возбудитель не удастся. Поэтому основой современного лечения заболевания является эмпирический подход к антибактериальной терапии с учетом анамнеза, эпидемиологической и клинической ситуации, спектра действия антибиотика.

Учитывая ведущую роль *S. pneumoniae* в этиологии негоспитальной пневмонии, группой антибактериальных препаратов, которая стандартно используется при лече-

нии этой патологии, являются пенициллины, их синтетические производные и цефалоспорины. В последние годы отмечено учащение случаев (от 4 до 48 %) пневмонии, вызванной пенициллинрезистентными штаммами *S. pneumoniae* в связи с чем эксперты Американского торакального общества не рекомендуют использовать пенициллин и аминопенициллины для эмпирической терапии негоспитальной пневмонии [4, 7, 12, 22], а также в связи с возможностью атипичных возбудителей. Это вызвало необходимость применения новых комбинированных препаратов, содержащих ингибиторы β -лактамаз (Амоксиклав, Амписулциллин и др.), что бесспорно улучшает показатели проводимой терапии. Учитывая возможность наличия атипичных возбудителей (*Legionella* spp., *Chlamydia* spp, *Mycoplasma pneumoniae*), располагающихся внутриклеточно, рационально использовать фторхинолоны, синтетические макролиды новой генерации. Среди известных антибиотиков лишь фторхинолоны и макролиды способны накапливаться в клетках в наиболее высоких концентрациях и подавлять развитие внутриклеточных патогенов.

Серьезной проблемой является возрастающая приобретенная резистентность многих микроорганизмов к антибиотикам. Нерациональное использование антибактериальных средств привело к распространению устойчивых штаммов пневмотропных возбудителей. К примеру, доля штаммов пневмококка, устойчивых к пенициллину и эритромицину, увеличилась до 15–30 и 20–35 % соответственно [4, 8, 24, 28]. Существует несколько механизмов резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Наиболее известным является ферментативная инактивация антибактериальных средств. Примером могут служить β -лактамазы или аминогликозид-модифицирующие ферменты, продуцирующиеся многими бактериями. Большинство β -лактамаз блокируют действие как пенициллинов, так и цефалоспоринов. Неферментативным механизмом устойчивости является нарушение поступления антибиотика в клетку или быстрое вымывание его (efflux), что часто обнаруживается у энтеробактерий. Еще один неферментативный механизм устойчивости — структурные изменения мишени действия антибиотика, например пенициллинсвязывающих белков *S. pneumoniae*, которые обуславливают его устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином. Но основной причиной распространения резистентности считается широкое, неадекватное и часто необоснованное применение антибактериальных препаратов [15, 33]. По данным ВОЗ, до 80 % инфекций дыхательных путей не требуют применения антибиотиков, которые тем не менее назначаются врачами; в 40–90 % результатов исследований в различных странах выбор антибиотиков был неадекватным. Причиной устойчивости может быть и ограниченное применение антибактериальных препаратов, когда пациенты не могут позволить себе приобретение адекватного антибиотика или его необходимой дозы в течение достаточного времени из-за высокой стоимости. Распространению резистентности способствуют и поддельные препараты, выявленные ВОЗ (1992–1994 гг.) в 70 % развивающихся стран. В 51 % препараты вообще не содержали активного вещества, в 11 % концентрация его была ниже указанной, в 17 % препараты содержали неадекватные компоненты (включая ядовитые). Сегодня врач обладает значительным арсеналом антибактериальных препаратов, позволяющим эффективно бороться с основными инфекциями,

поэтому важным вопросом остается рациональное и адекватное их применение [1, 8, 10, 14].

Использование новых синтетических препаратов с заданными свойствами, препаратов с ингибиторами β -лактамаз, комбинаций различных групп антибактериальных средств обладающих синергизмом, действующих на атипичные возбудители, использование высококачественных генериков (более дешевых и качественных аналогов) — некоторые пути к успешной терапии негоспитальных пневмоний. Группой препаратов, отвечающих таким требованиям являются фторхинолоны [21, 31, 36], которые обладают высоким уровнем антимикробного эффекта, оптимальной фармакокинетикой, хорошей переносимостью при длительном применении, активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов и штаммов с устойчивостью к известным антибактериальным препаратам, в том числе к высокоактивным антибиотикам. Одним из них является Ломадей (лемефлоксацин).

С точки зрения химического строения, в отличие от первых фторхинолонов, Ломадей является дифторхинолоном, содержащим дополнительный атом фтора в положении 8 хинолонового цикла, с несколько модифицированным по структуре пиперазинильным радикалом в 7 положении [3, 9, 29]. Особенности химического строения препарата обеспечивают устойчивость его молекулы к биотрансформации в организме, замедление его выведения, повышение тканевых и внутриклеточных концентраций. Ломадей хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (98 %), достигая максимальных концентраций в крови через 1–2 часа, достаточно медленно элиминируется из крови (показатель $T_{1/2}$ составляет в среднем около 7–8 ч). Главный путь элиминации Ломадея — почки. Почечный клиренс препарата составляет 77 % от общего клиренса. В первые 4 ч с мочой выводится 24,4 % принятого внутрь препарата, в последующие 4 ч — 13,6 %, в интервалы 8–12 часов — 9,3 % и 12–24 ч — 17 %. За 48 ч с мочой выделяется около 70–80 % неизмененного Ломадея, причем значительная часть (53,4 %) экскретируется в первые 12 ч. Количество экскретируемого с мочой препарата пропорционально дозе, а процент выводимого лемефлоксацина не зависит от дозы. При однократном пероральном приеме 400 мг Ломадея максимальная концентрация в крови через 1 ч составляет 3,0–5,8 мг/л, а через 24 ч снижается до 0,66 мг/л, что выше значений МПК для энтеробактерий и недостаточно для *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Препарат в незначительной степени связывается с белками плазмы и хорошо проникает в различные ткани, в том числе в слизистую бронхов и альвеолы, а также в мокроту, концентрации в которых составляют 89–207 % от сывороточных [9, 17, 25, 34]. На всасывание лемефлоксацина влияет одновременный прием средств, содержащих катионы алюминия и магния, с которыми образуются хелатные комплексы, плохо всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте. Ранитидин и омепразол не влияют на скорость и величину всасывания Ломадея, а также на его элиминацию и биодоступность; одновременное применение с теофиллином не влияет на фармакокинетические показатели обоих препаратов. Синергизм отмечен при сочетании Ломадея с антианаэробными препаратами, в том числе с метронидазолом, клиндамицином, диоксидином [11, 16, 19, 20].

Целью исследования явилось изучение эффективности и переносимости антибактериальной терапии негоспитальной пневмонии с использованием дифторхиноло-

вого препарата Ломадей (лемефлоксацина) фирмы Dr. Reddy's (Индия) в сравнении с Амоксиклавом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 50 пациентов с негоспитальной пневмонией в возрасте от 25 до 64 лет (25 мужчин и 25 женщин), находящихся в пульмонологическом отделении ДКБ ст. Харьков. Распределение больных по возрасту проводилось согласно рекомендациям Международного симпозиума по вопросам геронтологии (Киев, 1963): лица молодого возраста — до 45 лет, 45–59 — среднего, 60–74 — пожилого, свыше 75 лет — старческого.

Больные были разделены на 2 группы.

1-я группа: 25 больных негоспитальной пневмонией, получавших комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота (Амоксиклав, "ЛЕК") по 625 мг 3 раза в сутки *per os*;

2-я группа: 25 больных негоспитальной пневмонией, получавших лемефлоксацин (Ломадей, "D-r Reddy's" Индия) по 400 мг 2 раза в сутки *per os*;

Средний возраст больных составлял $49,6 \pm 11,4$ лет. Данные о распределении больных по возрасту и полу представлены в таблице 1.

Исследуемые больные относились к третьей категории негоспитальных пневмоний. У 32 (64 %) больных выявлена сопутствующая патология (ишемическая болезнь сердца у 12 (24 %), гипертоническая болезнь у 15 (30 %), мочекаменная болезнь у 17 (34 %), хронический пиелонефрит у 12 (24 %), хронический бронхит у 26 (52 %), сахарный диабет у 3 (6 %) — таблица 2.

Клинические признаки пневмонии оценивали по сумме баллов общеклинического счета (ОКС) при поступлении больного в стационар до назначения антибиотика и в процессе лечения: (через 72 часа, на 5, 10, 15-й день лечения) следующим образом. Состояние: удовлетворительное — (0 баллов), относительно удовлетворительное — (1), средней тяжести — (2); температура тела 37°C и $<$ — (0), $37,1\text{--}38^\circ\text{C}$ — (1), $> 38^\circ\text{C}$ — (2); кашель: отсутствует — (0), имеется — (1); боли в грудной клетке: отсутствуют — (0), имеются — (1); мокрота: отсутствует — (0), имеется — (1); характер мокроты: слизистая — (0), слизисто-гнойная — (1), гнойная — (3).

Таблица 1

Распределение больных в группах по возрасту и полу

Группы больных	Распределение больных по полу у возрасту								Всего
	<45		45–59		60–74		>74		
	М	ж	М	Ж	М	Ж	М	ж	
1	2	4	6	6	4	3	—	—	25
2	3	3	7	5	3	4	—	—	25
Итого	5	7	13	11	7	7	—	—	50

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у исследуемых больных

Группы больных	Заболевание					
	ХБ	ХП	МКБ	ГБ	ИБС	СД
1 гр.	14	6	8	8	5	2
2 гр.	12	6	9	7	7	1

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГБ — гипертоническая болезнь, МКБ — мочекаменная болезнь, ХП — хронический пиелонефрит, ХБ — хронический бронхит, СД — сахарный диабет.

Клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (уровень общего белка, билирубина, трансаминаз, сиаловых кислот, креатинина, глюкозы) проводили до начала антибиотикотерапии, на 3 и 10-й дни лечения), рентгенологическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиографию проводили всем больным до начала антибиотикотерапии, на 10–15 день и при выписке больного из стационара.

Исследование мазка мокроты, окрашенного по Граму, микробиологическое исследование мокроты с определением чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам проводилось до назначения антибиотиков.

При определении чувствительности возбудителей инфекции к Ломадею исходили из следующих критериев: к чувствительным относили микроорганизмы, если МПК для 90 % штаммов (МПК90) составляет 2 мг/л. При МПК90 свыше 2 мг/л и до 8 мг/л микроорганизмы рассматривались как слабо чувствительные, при МПК90 свыше 8 мг/л, как устойчивые [9, 14, 30]. Штаммы с МПК менее 1 мг/л являются высоко-чувствительными. При использовании диск-диффузионного метода к чувствительным относили штаммы при зонах задержки роста от 19 мм и более, к устойчивым 15 мм и меньше [13, 35].

Обследование и лечение больных проводили в стационарных условиях. Длительность антибактериальной терапии составляла от 7 до 10 дней. Наряду с антибактериальной терапией всем больным назначали муколитики, отхаркивающие средства, биогенные стимуляторы, ингаляции лекарственных препаратов, при необходимости бронхолитики. Проводили симптоматическую терапию.

Таблица 3

Чувствительность выявленных микроорганизмов в исследуемых группах

Микро- организмы	1 группа			2 группа		
	Кол- во	чувствительность		Кол- во	чувствительность	
		А/к	Лом		А/к	Лом
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	+++	++	4	+++	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	++	+++	3	+++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	+++	+++	3	++	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0			2	—	++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	+	+++	2	+	+++
<i>Proteus Mirabilis</i>	2	++	+++	1	++	+++
<i>Enterobacter spp.</i>	1	++	+++	1	+	+++
<i>Citrobacter spp.</i>	2	++	+++	2	++	+++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	—	+++	2	—	+++
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	—	++	2	—	++
Не выявлены	6			3		

"+" слабая чувствительность; "++" средняя чувствительность; "+++ " высокая чувствительность. "—" устойчивые;

Эффективность антибактериальной терапии оценивали по критериям, приведенным в Европейском руководстве по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Препарат считали клинически эффективным, если полностью исчезала или значительно уменьшалась выраженность симптомов заболевания и наблюдалась положительная рентгенологическая динамика после завершения исследования. Неэффективным считали лечение в том случае, если на этапе применения антибиотика возникала гипертермия и нарастали другие клинические признаки пневмонии.

Безопасность терапии оценивали по частоте возникновения побочных явлений, определенно связанных с применением антибиотиков (шкала Наранжо).

Достоверность полученных результатов оценивали с помощью критериев *t* Стьюдента и χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Курс лечения проводился в соответствии с заданной схемой для всех больных.

Первоначально в исследование было включено 50 больных (25 — в группу, принимавших Амоксиклав и 25 — в группу, принимавших Ломадей). Группы исследованных больных были сопоставимы по возрасту, полу и характеру поражения легких.

Назначение антибиотика производилось методом случайной выборки. Через 3 суток из-за неэффективности терапии пришлось прекратить у 4 (8 %) больных прием Амоксиклава и у 3 (6 %) больных прием Ломадея. Этим больным были назначены другие антибиотики или комбинации противомикробных средств парентерально. В последующем у этих больных в 1 группе выявлены *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *P. mirabilis*; во 2 группе — *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. У 2 больных выявить возбудителя не удалось. Обнаруженные микроорганизмы у больных в группах и их чувствительность приведены в таблице 3.

Необходимо отметить, что у 68 % больных выявлены ассоциации микроорганизмов, а у 18 % больных установить наличие возбудителя пневмонии не удалось.

Критерием продолжения терапии данным антибиотиком являлось значительное улучшение самочувствия и хотя бы однократное нормальное значение температуры тела в течение 72 часов. Вопрос о длительности терапии решался после определения возбудителя и его чувствительности к антибиотику. В 1-й группе нормализация температуры тела отмечалась на 2 день у 5 больных, на 3 день — у 16 больных; во 2 группе на 2-й день — у 7 больных и на 3-й день — у 15 больных.

Кашель присутствовал у всех больных. Отхождение мокроты гнойного характера отмечено у 41 больного. Чувство боли или неприятные ощущения в грудной клетке были у 88 % больных.

Показатели ОКС до начала лечения в 1-й и 2-й группах составляли $9,4 \pm 0,3$ и $9,2 \pm 0,2$ баллов, соответственно, и были сопоставимы (табл. 4). В процессе лечения как препаратом Ломадей, так и Амоксиклавом, в обеих группах через 3 дня были получены хорошие клинические результаты, прежде всего это касается хотя бы однократного нормального значения температуры тела при трехкратном измерении за сутки. Наблюдалось значительное снижение и показателей общеклинического счета в (1-й группе — на 48,9 %, во 2-й группе на — 46,7 %, что явилось основанием для продолжения терапии данными антибиотиками.

Эффективность терапии подтверждалась дальнейшим снижением ОКС в группах. На 10-й день показатели общеклинического счета составили в 1 и 2 группах 76,6 % и 75 % соответственно, что может свидетельствовать о выздоровлении больных.

Нормализация температурной реакции (нормальные значения в течение суток) у основного количества больных наблюдалась к 5 дню. Подъемов температуры после ее нормализации у больных не было отмечено. Необходимо отметить также к 5 дню исчезновение болей в грудной клетке у 71,4 % (1 гр.) и у 86,3 % (2 гр.), а к 6–7 суткам кашля у 88,4 % больных (табл. 5).

Необходимо отметить, что отсутствие мокроты у 9 больных до лечения сопровождалось к 3 дню ее появлением, а затем довольно быстрым (к 6 дню) прекращением. К концу лечения гнойная мокрота не зафиксирована ни у одного больного.

Положительная рентгенологическая динамика является одним из главных доказательств эффективности лечения исследуемыми антибиотиками. Проведенная контрольная R-графия легких на 10-й день показала положительную динамику практически у всех больных. Полное исчезновение воспаления легочной паренхимы отмечено у больных 1-й группы на 10 день — у 19 % больных, на 20-й день — еще у 81 %; во 2-й группе на 10 день — у 13,6 % больных, на 20-й день — еще у 86,4 %.

Обе группы больных характеризовались достоверным уменьшением количества лейкоцитов и СОЭ. Не было отмечено патологических изменений со стороны биохимических показателей крови по влиянию антибиотикотерапии. Все больные закончили назначенный курс антибиотикотерапии.

Продолжительность приема антибиотиков в 1-й группе составила $8,4 \pm 1,4$ дня, во 2-й группе — $8,3 \pm 1,3$ дня (от 7 до 10 дней). Эффективность антибактериальной терапии в 1-й группе больных, принимавших Амоксиклав, составила 92 %, во 2-й группе, принимавших Ломадей, — 94 % (табл. 6).

При лечении больных Амоксиклавом и Ломадеем тяжелых нежелательных явлений, угрожающих жизни, зарегистрировано не было. Нежелательные реакции в 1-й группе были у 2 больных в виде тошноты, диареи; во 2-й группе — у 1 больного в виде потери аппетита и диареи. После завершения курса терапии эти нежелательные явления исчезли самостоятельно в течение 3–5 дней.

Таким образом, по данным исследования, в 68 % случаев у больных негоспитальной пневмонией выявились ассоциации микроорганизмов, в 14 % — монокультура, а в 18 % возбудитель не выявлен. В 32 % возбудителями являются грамположительные кокки, в том числе 18 % — *S. pneumoniae* и 14 % — *S. aureus*. В 10 % заболевание вызвано фасцидиями — *H. influenzae*, в 24 % случаев — грамотрицательными микроорганизмами (*Citrobacter* spp. — 6 %, *Enterobacter* spp. — 2 %, *Proteus mirabilis* — 6 %, *Klebsiella pneumoniae* — 6 % и *Pseudomonas aeruginosa* — 4 %); в 12 % — *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Грамотрицательные бактерии оказались высокочувствительны к Ломадее. Более 90 % изолятов энтеробактерий подавились при данной дозировке препарата (МПК менее 0,5 мг/л). Менее активен Ломадеей оказался к штаммам *P. aeruginosa* (МПК90 2–8,0 мг/л) — эффект отсутствовал у 1 больного. Штаммы *H. influenzae*, которые могут быть резистентные ко многим β-лактамам, были вы-

Таблица 4

Показатели общеклинического счета в группах в динамике лечения

Группы	ОКС, (баллы)			
	До лечения	3-й день	10-й день	15-20 день
1	9,4±0,3	4,6±0,4*	2,2±0,2*	0,2±0,2*
2	9,2±0,2	4,3±0,3*	2,3±0,3*	0,2±0,2*

* — (p<0,01) достоверность различий с исходным показателем.

Таблица 5

Клинические показатели в динамике лечения, распределение больных в группах

Дни лечения	ПОКАЗАТЕЛИ, количество больных									
	Полная нормализация температуры,		Исчезновение						Положительная R-логическая динамика, (отсутствие инфильтрации в легких)	
			болей в грудной клетке		регулярного кашля		регулярного отхождения мокроты			
	Группы		Группы		Группы		Группы		Группы	
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
2-й	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3-й	1	2	1	2	—	1	2	1	—	—
4-й	3	4	2	3	2	2	3	4	—	—
5-й	13	12	12	14	4	3	11	10	—	—
6-й	4	3	3	1	10	12	4	5	—	—
7-й	—	—	—	—	3	2	1	2	—	—
8-й	—	—	—	—	1	2	—	—	—	—
9-й	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—
10-й	—	—	—	—	—	—	—	—	4	3
20-й	—	—	—	—	—	—	—	—	17	19

Таблиця 6

**Эффективность антибактериальной терапии
у больных негоспитальной пневмонией**

Препарат	Суточная доза	Кратность приема	Эффективность
Амоксиклав n=25	1875 мг	3 р / сут	92 %
Ломадей n=25	800 мг	2 р / сут	94 %

соко чувствительны к Ломадею (МПК90 0,1 мг/л). Эффект получен и по отношению к *S. pneumoniae* (МПК90 2–4 мг/л) и *M. pneumoniae* (МПК90 4–8 мг/л). Ломадеем достаточно высокоактивен в отношении грамположительных бактерий — *S. aureus* (МПК90 2 мг/л), несколько ниже его эффективность оказалась к *S. pneumoniae* (МПК90 4–16 мг/л), эффекта не отмечено у 1 больного. При анализе чувствительности флоры к Амоксиклаву, обращает на себя внимание высокая чувствительность у *S. pneumoniae* и *H. influenzae*; средняя у *S. aureus* и грамотрицательных бактерий, отсутствие эффекта у 1 больного с *P. mirabilis*; слабая чувствительность у *K. pneumoniae*; отсутствует чувствительность у *P. aeruginosa* и *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, отсутствие эффекта у 2 больных.

Учитывая возрастающую роль гр(–) кокков и внутриклеточных микроорганизмов в этиологии негоспитальной пневмонии, наличие гр(+) кокков и фасцидий с которыми может справиться Ломадеем, его фармакоэкономические достоинства (дешевый и высокоэффективный антибиотик), приемлемую фармакокинетику, позволяющую вводить препарат перорально 1–2 р/сутки, считаем возможным использовать Ломадеем одним из антибактериальных средств в эмпирической терапии негоспитальных пневмоний.

Негоспитальные пневмонии и этиологическая роль значительного количества серьезных гр(–), атипичных и гр(+) возбудителей со все более возрастающей резистентностью требует при эмпирической терапии создание в крови более высоких концентраций антибиотика, в частности Ломадеем по 400 мг два раза в сутки.

Фторхинолоны характеризуются быстрым бактерицидным действием, прямо зависящим от их концентрации в крови. При этом клиническая эффективность фторхинолонов является функцией не только величины максимальной концентрации, но и времени, в течение которого концентрации препарата в крови превышают МПК, что по нашему мнению является основанием для двукратного приема по 400 мг Ломадеем в сутки.

Ломадеем обладает значительными фармакоэкономическими достоинствами (низкой стоимостью и высокой эффективностью), которые позволяют его использовать широкому кругу больных, в том числе и малообеспеченному. Клиническая и бактериологическая оценка показала, что на фоне приема Ломадеем у больных с негоспитальными пневмониями были получены высокие клинические и бактериологические результаты, несколько лучшие по сравнению с Амоксиклавом.

Доза антибиотика должна подбираться таким образом, чтобы его концентрация в плазме превышала минимальную подавляющую концентрацию для предполагаемого возбудителя. При этом кроме повышения эффективности можно ожидать, что пиковые концентрации препарата более чем в 8–10 раз превышающие МПК, снижают возможность возникновения резистентных штаммов. Назначение же низких доз антибактериальных

препаратов не только снижает эффективность лечения, но и способствует развитию резистентности. Фторхинолоны последних генераций, так называемые "респираторные" (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), высокоактивны к грамположительным микроорганизмам и в меньшей степени к энтерококкам, но в нашей стране для широкого применения пока остаются малодоступными. Рациональный выбор антибиотика может быть лишь в том случае, если врач имеет представление о наиболее частых возбудителях данной инфекции и их чувствительности к антибиотикам.

Парентеральный путь введения антибиотиков при назначении эмпирической терапии должен использоваться у тяжелобольных, у лиц с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, а также при назначении лекарств с плохой биодоступностью при приеме внутрь.

При применении Ломадеем для лечения негоспитальной пневмонии его терапевтическая эффективность определяется следующими свойствами препарата: высокая активность *in vitro* в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, большинства представителей *Enterobacteriaceae* (в том числе *K. pneumoniae*), *Legionella spp.*, *S. aureus*; высокие концентрации в слизистой бронхов, бронхиальном секрете, в нейтрофилах и макрофагах; отсутствие взаимодействия с теофиллином.

Выводы и рекомендации

1. Ломадеем является высокоэффективным и безопасным средством для осуществления эмпирической терапии негоспитальной пневмонии.

2. Высокая степень биодоступности Ломадеем при приеме внутрь обеспечивает необходимые терапевтические концентрации его практически во всех органах и тканях (кроме ликвора и ткани мозга), позволяет в значительном числе случаев негоспитальной пневмонии избежать инъекционной терапии другим антимикробным препаратом и получить хороший клинический эффект с одновременно высокой степенью элиминации возбудителя из очага инфекции.

3. Показаниями к применению Ломадеем при эмпирической терапии негоспитальной пневмонии являются в первую очередь инфекции, вызванные большинством грамотрицательных патогенных или условно-патогенных аэробных бактерий, фасцидий; атипичных возбудителей и, в меньшей степени, грамположительными бактериальными агентами.

4. Результаты проведенных исследований и данные литературы показывают, что адекватная по эффективности и безопасности эмпирическая терапия негоспитальной пневмонии, требует увеличения суточной дозы и кратности приема Ломадеем (по 400 мг x 2 раза в сутки).

5. Оптимальная доза и частота приема Ломадеем зависит от периода полувыведения и механизма действия препарата, поэтому при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин рекомендуется корректировать дозу.

6. Ломадеем — малотоксичен, хорошо переносится больными с частотой нежелательных реакций не выше, чем у других фторхинолонов.

7. У больных, принимающих Ломадеем, в связи с вероятностью фототоксических реакций рекомендуется избегать УФ-воздействия на организм во время терапии, а также в течение 2–3 дней после ее окончания.

8. При терапии бронхолегочных инфекций не менее существенным является отсутствие нежелательных взаимодействий ломефлоксацина с теофиллином.

9. Пероральное применение Ломадей приемлемо для широкого круга больных и не требует значительных материальных затрат при высокой эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер М. Г., Яковлев С. В., Холодов Л. Е. Проблемы связи терапевтического эффекта и концентрации лекарственных веществ в крови // Антибиотики и мед. биотехнол. — 1987. — № 7. — С. 498–500.
2. Дзюблик О. Я., Музін О. О. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній // Мистецтво лікування. — 2003. — № 4. — С. 22–30.
3. Егоров А. М., Сазыкин Ю. О. Фторхинолоны и проблемы молекулярного механизма их действия // Антибиотики и химиотер. — 2000. — № 45 (8). — С. 3–5.
4. Козлов С. Н., Рачина С. А., Домникова Н. П. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — № 2 (3). — С. 74–81.
5. Министрство здравоохранения РФ. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. Проект практ. рекомендаций. — Москва, 2002. — 56 с.
6. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. Інструкція про негоспітальну пневмонію у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія.
7. Нейко Е. М., Середюк Н. М., Орнат С. Я. Пневмония: навчально-методичний посібник. — І. Франківськ, 2001. — 25 с.
8. Ноников В. Е. Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний // Consilium Medicum. — 2001. — № 3 (12). — С. 569–574.
9. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Дифторхинолон ломефлоксацин — антимикробный препарат широкого спектра действия: обз. лит. // Антибиотики и химиотер. — 1998. — № 2. — С. 30–39.
10. Падейская Е. Н. Основные итоги исследований в ряду антимикробных препаратов класса хинолонов к началу XXI века: успехи и неудачи в разработке новых высокоэффективных фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — № 46 (8). — С. 32–39.
11. Падейская Е. Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие побочные реакции // Инфекции и антимикробная терапия. — 2001. — № 3 (1). — С. 4–13.
12. Поливода С. Н., Кудинцева Т. З., Шеховцова Т. Г., Цымбал С. И. Болезни органов дыхания: принципы антибиотикотерапии / Методические рекомендации для врачей и студентов. — Запорожье, 1999. — 34 с.
13. Сидоренко С. В., Колупаев В. Е. Антибиотикограмма: дисконфузионный метод. Интерпретация результатов. — Москва: Sanofi Pasteur, 1999. — 32 с.
14. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. М. Антибактериальная терапия / Практическое руководство. — Москва, 2000. — 190 с.
15. Страчунский Л. С., Богданович Т. М. Состояние антибиотикорезистентности в России. В кн.: Антибактериальная терапия. / Практическое руководство. — Москва, 2000. — 711 с.
16. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. — Москва: Боргес, 2002. — 463 с.
17. Фарсов А. А., Назаров А. Д., Черных В. М. Фармакокинетические подходы к оптимизации антибиотикотерапии. Итоги науки и техники. / Сер. Фармакология. Химиотер. средства. — 1989. — № 17. — С. 12–19.
18. Фещенко Ю. И. Пневмония сегодня: клинические варианты, этиология, и этиотропная терапия // Лікування та діагностика. — 2000. — № 2. — С. 18–24.
19. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В. Пневмония с точки зрения доказательной медицины. — Москва, 2000. — 111 с.
20. Яковлев В. П. Фармакокинетическое взаимодействие между фторхинолонами и другими лекарственными средствами // Антибиотики и химиотер. — 1998. — № 43 (7). — С. 36–44.
21. Bertino J., Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones // Clinical Therapeutics. — 2000. Vol. 22 (7). — P. 798–817.
22. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 107. — P. 62–67.
23. Bonten M., Kullberg B. J., van Dalen R. Selective digestive decontamination in patients in intensive care // J. Antimicrob. Chemother. — 2000, in press.
24. Carmeli Y., Troillet N., Eliopoulos G. M., Samore M. H. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. — Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1379–1382.
25. Drusano G. L., Craig W. A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections // J. Chemother. — 1997. — Vol. 9, Suppl. 3. — P. 38–44.
26. From the Food and Drug Administration. First drug for penicillin-resistant community-acquired pneumonia // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 1679.
27. Jacobs M. R., Bajaksouzian S., Zilles A., Lin G., Pankuch G. A., Appelbaum P. C. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 US surveillance study // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1901–1908.
28. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS epidemic update: December 2000. — Geneva: WHO. — 2000.
29. Jones R. N. Fluoroquinolone (lomefloxacin) international surveillance trial: a report of 30 months of monitoring in vitro activity // Amer. J. Med. — 1992. Vol. 92, Suppl. 4A. P. 52S–57S.
30. Mayer K. H., Ellal J. A. Lomefloxacin: microbiologic assessment and unique properties. Amer. J. Med. — 1992. -Vol. 92, Suppl. 4A. — P. 58S–62S.
31. O'Donnell J. A., Gelone S. P. Fluoroquinolones // Infect. Dis. Clin. North Amer. — 2000. — Vol. 14(2).
32. Pallares R., Licares J., Vadillo M., Cabellos C., Manresa F., Vilarich P. F., Martin R., Guidiol F. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — 474–480.
33. Thomas J. K., Forrest A., Bhavnani S. M. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42. — P. 521–527.
34. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones // Drugs. — 1999. -Vol. 58, Suppl. 2. — P. 29–36.
35. Vandepitte J, Engbaek K, Piot P, Heuck C. C. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Пер. с англ. Женева. ВОЗ., 1994. — С. 43–51.
36. Wise R. Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract // Eur. Resp. J. — 1999. — Vol. 14. — P. 221–229.

ЛОМЕФЛОКСАЦИН (ЛОМАДЕЙ) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

С. А. Супрун, С. И. Латогуз

Резюме

Проведено сравнительное изучение эффективности и переносимости ломефлоксацина (Ломадей) и амоксицилина/клавулановой кислоты (Амоксиклав) в лечении больных негоспитальной пневмонией. В результате установлено, что Ломадей является эффективным и безопасным средством эмпирической терапии негоспитальной пневмонии. Показаниями к применению Ломадей являются инфекции, вызванные большинством грамотрицательных патогенных или условно-патогенных аэробных бактерий, фасцидий, атипичных возбудителей, и в меньшей степени — грамположительными агентами. Пероральное применение Ломадей приемлемо для широкого круга больных и не требует значительных материальных затрат при высокой эффективности терапии.

LOMEFLOXACIN (LOMADEY) IN TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA PATIENTS

S. A. Suprun, S. I. Latoguz

Summary

As a result of comparative study of efficacy and tolerability of lomefloxacin (Lomadey) and amoxicillin/clavulanic acid in patients with community-acquired pneumonia, there have been established that Lomadey was effective and safe agent in empiric therapy of community-acquired pneumonia. The indications for administration of Lomadey are as follows: infections, caused by a majority of obligate or facultative aerobic gram-negative microorganisms, fascidia, atypical pathogens and less frequently — gram-positive microorganisms. Oral treatment with Lomadey is appropriate and highly effective in most patients and does not require significant financial spending.