

Skuteczność i bezpieczeństwo lewofloksacyny w leczeniu „domowego zapalenia płuc” w szpitalu

Efficacy and safety of levofloxacin treatment of community – acquired pneumonia in hospitalized patients

Krzysztof J. Karwat, Magdalena Grabczak, Ryszarda Chazan

Katedra Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii AM w Warszawie
Kierownik : Prof. dr hab. n. med. R. Chazan

Summary: The aim of this prospective study was to determine the efficacy and safety of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in outpatient with ineffective antibiotic management, requiring hospitalization. The examined group included 25 patients (11 M, 14 F) of mean age $70 \pm 17,5$ years with abnormalities in X-ray on admission to hospital. Risk factors for pneumonia and previous antibacterial therapy were analyzed. In the hospital they were treated for 7 days with levofloxacin 500 mg twice a day administered intravenously. Body temperature, blood cell count, ESR, CRP, AST, ALT, LDH, CPK, creatine, urea, potassium, sodium, ABG, and ECG were measured on admission and in the 3-rd and 7- th day of therapy. The chest X-rays were performed and analyzed on hospital discharge.

18 patients were aged > 65 yrs, cardiovascular diseases co-existed in 14, COPD in 9, smoking habit in 12, renal failure in 3, diabetes in 3 and alcohol addiction in 1 cases. On admission 4 patients had respiratory failure, 10 hypoxaemia. During therapy a decrease of body temperature ($p < 0,001$), concentration of CRP ($p < 0,004$) and LDH ($p < 0,03$), CPK ($p < 0,04$) and increase of PaO₂ ($p < 0,012$) were observed. The changes of other parameters were not statistically significant. We did not observe any changes in ECG. On discharge from the hospital in 16 patients complete regression and in 6 patients partial regression of lesions in chest X-ray examination were observed. In 3 patients levofloxacin therapy was noneffective: in 2 because of persistent high body temperature after 3 days of treatment and in 1 patients because of recurrent of fever. Adverse events were mild. Transient exacerbation of renal failure was observed in 3 patients.

Our study demonstrates that levofloxacin in dose 2×500 mg given intravenously for 7 days is effective and safe in treatment of CAP in patients with previously ineffective antibacterial therapy.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 77:79

Key words: community-acquired pneumonia, levofloxacin, pneumonia treatment

Zapalenie płuc jest dość powszechną chorobą. Zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc jest szacowane na 5-11/1000 dorosłych. W starszych grupach wiekowych zapadalność jest większa i szacowana na 30/1000. Na podstawie prowadzonych badań stwierdzono, że najczęstszymi patogenami bakteryjnymi odpowiedzialnymi za domowe zapalenie płuc są: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* oraz drobnoustroje atypowe, do których należy *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Legionella sp.* [1] W wytycznych różnych towarzystw naukowych dotyczących leczenia domowego zapalenia płuc jako alternatywa do leczenia antybiotykami β -laktamowymi i makrolidami wymieniane są antybiotyki z grupy fluorochinolonów nowej generacji.[2,3] Antybiotyki te, do których należy lewofloksacyna charakteryzują się dużą aktywnością w stosunku do *Str. pneumoniae* oraz bardzo dobrą penetracją do układu oddechowego.

Celem pracy była prospektywna ocena efektywności i bezpieczeństwa lewofloksacyny w leczeniu domowego zapalenia płuc u chorych przyjętych do Kliniki Pneumonologii AM w Warszawie z klinicznymi i radiologicznymi zmianami potwierdzającymi zapalenie płuc, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu antybiotykami.

Materiał i metoda.

Badanie przeprowadzono w grupie 25 chorych (11-M i 14-K) przyjętych do szpitala z potwierdzonym radiologicznie zapaleniem płuc, z powodu niepowodzenia wcześniejszej ambulatoryjnej antybiotykoterapii. Przy przyjęciu analizowano obecność czynników ryzyka ciężkiego zapalenia płuc oraz wcześniejsze leczenie antybiotykami. Chorzy ci przez okres 7 dni otrzymywali lewofloksacynę w dawce po 500 mg dożylnie dwa razy na dobę. U każdego chorego wykonano badanie radiologiczne płuc przy przyjęciu i przy wypisie ze szpitala.

W 1, 3, i 7 dobie leczenia mierzono temperaturę ciała raz oznaczano takie parametry jak: OB, CRP, AspAT, ALAT, LDH, CPK, stężenie mocznika, kreatyniny, sodu i potasu w surowicy. W 1 i 7 dobie leczenia dodatkowo kontrolowano liczbę leukocytów we krwi obwodowej oraz wykonywano badanie gazometryczne krwi tętniczej. W tych samych dniach leczenia wykonywano u wszystkich chorych badanie elektrokardiograficzne oceniając je pod kątem występowania zaburzeń rytmu, przewodzenie i ukrwienia serca.

Dla oznaczanych parametrów wyliczono wartości średnie i odchylenie standardowe. Zmiany parametrów oceniano przy użyciu testu kolejności par Wilcoxon.

Wyniki.

Średni wiek chorych wynosił $70,0 \pm 17,5$ lat. Wczesniejsza antybiotykoterapia była prowadzona przy użyciu penicylin (9 chorych), cefalosporyn (7 chorych), makrolidów (4 chorych), tetracykliny (3 chorych), trimetoprimu-sulfametoksazolu (1 chorego) i aminoglikozydu (1 chorego). Stwierdzane czynniki ryzyka rozwoju ciężkiego zapalenia płuc to: wiek >65 lat u 18 chorych, choroby układu sercowo-naczyniowego u 14, POChP u 9, palenie tytoniu u 12, niewydolność nerek u 3, cukrzyca u 3 i choroba alkoholowa u 1 chorego. Wyjściowo średnie wartości analizowanych parametrów biochemicznych

były powyżej górnej granicy normy. Po wpływie leczenia znamienne statystycznie uległy zmniejszeniu wartości CRP ($p < 0,004$), LDH ($p < 0,03$) i CPK ($p < 0,04$). (Tab. I) Znamienne statystycznie obniżyła się temperatura ciała ($p < 0,001$). W badaniu gazometrycznym przy przyjęciu stwierdzono obecność cech całkowitej niewydolności oddechowej u 4 chorych, a u 10 chorych hipoksemie. Pod wpływem leczenia wzrosło utlenowanie krwi tętniczej na tlenie atmosferycznym; PaO_2 ($p < 0,012$), SaO_2 ($p < 0,049$).

W trakcie leczenia lewofloksacyną nie obserwowano zaburzeń elektrolitowych ani zaburzeń rytmu i przewodzenia. W trakcie podawania antybiotyku zaobserwowano u 3 (12%) chorych zaburzenia funkcji nerek. W dwóch przypadkach było to nasilenie przewlekłej niewydolności, a w jednym wystąpienie ostrej niewydolności nerek o miernym nasileniu, które ustąpiły po modyfikacji dawki leku. U 1 chorego obserwowano nawrót gorączki w trakcie leczenia lewofloksacyną a u 2 chorych utrzymywanie się gorączki po 3 dobach leczenia co uznano za niepowodzenia leczenia. W wykonanym przy wypisie badaniu radiologicznym klatki piersiowej u 16 (73%) chorych, którzy ukończyli leczenie obserwowano ustąpienie cech radiologicznych zapalenia płuc, a u 6 (27%) cechy regresji wcześniej stwierdzanych zmian.

Tabl. I. Zamiana analizowanych parametrów w trakcie leczenia lewofloksacyną.

Tabl. I. Changes in analyzed parameters during levofloxacin therapy.

Parametr Parameter	Przy przyjęciu On admission	3 doba 3rd day	P	7 doba 7th day	p 3-7	p 1-7
ciepłota ciała/ body temperature	37,6±0,93	36,8±0,54	0,024	36,7±0,55	NS	0,001
OB/ESR	54±30	53±30	NS	47±38	NS	NS
CRP	60±56	43±42	NS	18±16	0,005	0,004
leukocyty/WBC	11,8±4,5	-	-	10,5±3,3	-	NS
AspAT	82±197	42±35	NS	35±25	NS	NS
ALAT	148±520	96±268	NS	57±122	NS	NS
LDH	604±652	505±385	NS	419±307	0,015	0,03
CPK	115±143	60±46	0,04	60±57	NS	0,04
mocznik/urea	59±52	57±43	NS	45 ?27	NS	NS
kreatynina	1,16±0,56	1,17±0,54	NS	1,11±0,6	NS	NS
Na	138,8±5,9	138,7±4,5	NS	139,5±4,1	NS	NS
K	4,06±0,48	4,43±0,79	NS	4,24±0,6	NS	NS
pH	7,44±0,03	-	-	7,43±0,04	-	NS
PaCO_2	38,1±10,3	-	-	40,0±0,9	-	NS
PaO_2	65,3±14,6	-	-	70,8±14,6	-	0,012
HCO_3	24,7±3,2	-	-	27,5±5,1	-	0,04
Sa.O_2	92±4	-	-	93±3	-	0,04

Dyskusja.

Lewofloksacyna jest uważana za skuteczny antybiotyk w leczeniu zakażeń układu oddechowego zarówno w terapii doustnej jak i dożylniej. Jest antybiotykiem dobrze tolerowanym, rzadko wywołującym objawy uboczne ze strony układu krążenia i wątroby. [4] W naszym badaniu zastosowano maksymalną rekomendowaną dawkę 2 x 500 mg przez okres 7 dni ponieważ była zastosowana jako lek „drugiego rzutu” u chorych w średnio-ciężkim i ciężkim stanie klinicznym, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu antybiotykami „pierwszego rzutu”. Podczas leczenia obserwowaliśmy przejściowe upośledzenie funkcji nerek.

Wystąpienie niepowodzenia leczenia u 3 chorych spowodowało, że skuteczność lewofloksacyny w naszym badaniu wyniosła 88%. Dunbar i wsp. [5] na dużo większej grupie chorych wykazali skuteczność lewofloksacyny w dawce 750 mg stosowanej przez 5 dni wynosiła 92,4%, a w dawce 500 mg przez 10 dni – 91,1%. W innej pracy [6] wykazano większą skuteczność tych form terapii w przypadku zakażeń drobnoustrojami atypowymi. Lewofloksacyna u tych chorych wykazała skuteczność na poziomie 95,5-96,5%. W badaniach dotyczących

leczenia zapalenia płuc wywołanego przez *Legionella pneumophila* [7] wykazano efektywność lewofloksacyny w ponad 90% przypadków. Wszystkie wyżej wymienione badania były prowadzone w większej grupie chorych stąd uzyskany przez nas wynik efektywności terapii może być zaniżony z uwagi na małą grupę badanych. Dodatkowo wpływ na wynik może mieć zastosowanie lewofloksacyny u chorych w złym stanie klinicznym, po uprzednio nieskutecznej antybiotykoterapii. W wyżej cytowanych badaniach chorzy nie byli wcześniej leczeni innymi antybiotykami.

Wnioski.

Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że lewofloksacyna jest skutecznym antybiotykiem w leczeniu domowego zapalenia płuc. Zastosowana nawet w wysokich dawkach powoduje rzadko istotne klinicznie objawy niepożądane, które ustępują po modyfikacji dawki. Lewofloksacyna jest antybiotykiem o znaczącej pozycji w leczeniu zakażeń układu oddechowego. W polskich warunkach ograniczeniem do jego szerszego stosowania jest wysoka cena.

Piśmienictwo.

1. Chazan R. Zapalenie płuc. W: Pneumonologia praktyczna. Red. R. Chazan. α-medica press. 2005, 367-396
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. i wsp.: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2005, 26; 1138-1180
3. Mandel L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F. i wsp.: Update of practice guidelines for management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adult. Clin. Infect. Dis. 2003, 37; 1405-1433
4. Groom K.F., Goa K.L.: Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. Drugs. 2003, 63; 2769-2802

5. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. i wsp.: High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin. Infect. Dis. 2003, 37; 752-760
6. Dunbar L.M., Khashab M.M., Kahn J.B. i wsp.: Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia by atypical pathogens. Cur. Med. Res. Opin. 2004, 20; 555-563
7. Yu V.L., Greenberg R.N., Zadeikis N. i wsp.: Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. Chest. 2004, 125; 2135-139