

Левифлоксацин при внебольничной пневмонии: настоящее и перспективы

В.А. Кречиков

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из самых распространенных острых инфекционных заболеваний. Считается, что ежегодно в России общее число заболевших превышает 1,5 млн. человек.

Согласно российским национальным рекомендациям по лечению ВП [1] **респираторные фторхинолоны** (левофлоксацин, моксифлоксацин) могут использоваться в ступенчатой монотерапии среднетяжелой и тяжелой ВП у госпитализированных пациентов. У этой категории больных летальность составляет 15–30% (тогда как у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний – 1–3%), поэтому высокая эффективность терапии и возможность использования одного антибиотика в ступенчатой терапии особенно важна.

Антимикробная активность

За время клинического применения **левофлоксацин** зарекомендовал себя высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения респираторных инфекций. Он обладает широким **спектром активности**, включающим грамположительные (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*), грамотрицательные (*Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*) и внутриклеточные (*Chlamydia* spp., *M. pneumoniae*, *Legionella* spp.) микроорганизмы.

Владимир Анатольевич Кречиков – аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Смоленской государственной медицинской академии.

Несмотря на длительное применение, левофлоксацин сохраняет высокую активность в отношении основных внебольничных возбудителей инфекций дыхательных путей: ***S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis***. Уровень резистентности к нему пневмококков в мире остается низким (<1%) [2]. По данным российского многоцентрового исследования ПЕГАС из 1704 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в 1999–2005 годах, только 1 штамм оказался резистентным к левофлоксацину [3].

Следует отметить высокую активность левофлоксацина в отношении пневмококков, устойчивых к пеницилину и макролидам, а также полирезистентных штаммов (устойчивых к 3 и более классам антимикробных препаратов), частота выделения которых в некоторых странах составляет более 20%. Согласно данным исследования TRUST [4], 96–100% полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину.

По данным исследования GLOBAL из 10853 штаммов *H. influenzae* и 2549 штаммов *M. catarrhalis*, выделенных в 13 странах, резистентным к левофлоксацину был только 1 штамм *M. catarrhalis* [5].

Следует помнить, что примерно у 25% пациентов с пневмококковой пневмонией выделяются также и **атипичные возбудители** (хламидии, микоплазмы, легионеллы), поэтому важно, чтобы антибиотик действовал и на эти внутриклеточные возбудители [6]. Левофлоксацин более активен, чем многие другие **фторхинолоны** (ФХ – ципрофлоксацин, лемвофлоксацин и др.) в отношении

Chlamydia spp., *Mycoplasma* spp. и *Legionella* spp. [2].

Минимальные подавляющие концентрации (МПК₅₀ и МПК₉₀) левофлоксацина в отношении основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей приведены в таблице.

Фармакокинетика

Левофлоксацин обладает оптимальной фармакокинетикой, позволяющей принимать его 1 раз в сутки (р/сут). Биодоступность препарата достигает практически 100%, прием пищи не влияет на всасывание. Левофлоксацин характеризуется низкой степенью связи с белками плазмы – около 30%, период полувыведения составляет 6–7 ч. Препарат имеет большой объем распределения, накапливается в тканях дыхательной системы (альвеолярные макрофаги, жидкость, выстилающая альвеолы) в концентрациях, которые в несколько раз превышают МПК для потенциальных возбудителей [9].

У пациентов с ВП фармакокинетические параметры левофлоксацина при внутривенном (в/в) введении и приеме внутрь практически не отличаются (кроме максимальной концентрации в плазме: 10,7 и 7,9 мг/л соответ-

Активность левофлоксацина в отношении основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей (сводные данные [2–5, 7, 8])

Возбудитель	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
<i>S. pneumoniae</i>	0,5	0,5–1
<i>H. influenzae</i>	0,008–0,015	0,015
<i>M. catarrhalis</i>	0,03	0,03–0,06
<i>Chlamydia</i> spp.	0,25–0,5	0,25–0,5
<i>Mycoplasma</i> spp.	0,25–0,5	0,5–1
<i>Legionella</i> spp.	н.д.	0,015–0,03

ственно), что позволяет использовать препарат в **ступенчатой терапии** [10]. У пациентов с тяжелой ВП, находящихся на искусственной вентиляции легких, концентрации левофлоксацина в плазме и в жидкости, выстилающей альвеолы, значительно превышали МПК для потенциальных возбудителей и удовлетворяли фармакодинамическим предикторам эффективности (отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК >125 и отношение максимальной концентрации в плазме к МПК >10) [11].

Левофлоксацин практически не метаболизируется, 85–90% дозы выводится в неизменном виде с мочой. При почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется коррекция дозы, а патология печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику. Препарат не удаляется ни при гемодиализе, ни при перитонеальном диализе [9].

Переносимость

Левофлоксацин обладает хорошей переносимостью и является одним из самых безопасных ФХ. Наиболее частыми **нежелательными эффектами** (НЭ) левофлоксацина, характерными для всего класса ФХ, служат реакции со стороны системы пищеварения (тошнота, диарея, боли в животе), которые возникают в 5,1% случаев, центральной нервной системы (головная боль, головокружение) – менее 1%, кожи – 0,2%. Фототоксические реакции отмечаются крайне редко ($<0,05\%$). Влияние препарата на продолжительность интервала QT на ЭКГ не имеет клинического значения [12, 13]. Случаи тендинита встречаются достаточно редко (менее 4 случаев на 1 млн. назначений) [13].

Значение ступенчатой терапии

Одним из подходов к снижению затрат на лечение служит ступенчатая терапия, которая позволяет значительно уменьшить стоимость лечения и сроки пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии. До 75% госпи-

тализированных пациентов с различными инфекциями могут быть переведены с парентерального на пероральный путь введения антибиотика без снижения эффективности лечения [14]. В США было подсчитано, что переход с парентерального на пероральный прием антибиотика позволяет уменьшить число койко-дней на 440 000 в год, что ведет к экономии около 400 млн. долларов в год [15].

Применение ступенчатой терапии имеет ряд преимуществ: сокращение длительности госпитализации, уменьшение количества инъекций (что не только способствует снижению затрат, но и сокращает риск постинъекционных осложнений – флебитов и др.). Однако не стоит забывать и о недостатках ступенчатой терапии: например, при переходе на прием препарата внутрь может снизиться комплаинс, особенно если препарат необходимо принимать больше 2 раз в сутки.

Наиболее приемлемой схемой ступенчатой терапии является использование одного препарата как для парентерального введения, так и для приема внутрь. При этом оптимальным будет препарат с высокой биодоступностью, назначаемый 1 раз в сутки. Среди ФХ широкое применение в пульмонологии получило использование левофлоксацина в ступенчатой монотерапии. Это связано со следующими характеристиками **левофлоксацина как препарата для ступенчатой терапии**:

- один антибиотик для перорального и парентерального введения;
- доказанная клиническая эффективность;
- высокая биодоступность (около 100%);
- сходная фармакокинетика при парентеральном и пероральном введении;
- отсутствие выраженных лекарственных взаимодействий при всасывании (но препараты, содержащие ионы металлов – Al, Ca, Fe, Mg, Zn, снижают всасывание);
- хорошая переносимость при пероральном приеме;
- кратность дозирования 1 раз в сутки.

Результаты клинических исследований

К настоящему времени получены результаты нескольких исследований, в которых сравнивалась ступенчатая терапия левофлоксацином с комбинированной терапией в одном из режимов: цефтриаксон + цефуроским аксетил, цефтриаксон + азитромицин, цефтриаксон + кларитромицин, цефотаксим + офлоксацин.

Первым было проведено многоцентровое открытое рандомизированное исследование [16] ($n = 456$), в котором сравнивалась ступенчатая терапия левофлоксацином (500 мг 1 р/сут в/в, затем внутрь) со ступенчатой терапией **цефтриаксоном** (1–2 г 1–2 р/сут) и **цефуроскима аксетилом** (500 мг 2 р/сут). У пациентов, у которых был выделен возбудитель ($n = 272$), левофлоксацин обладал достоверно более высокой клинической (98 против 88%, $p < 0,05$) и микробиологической (98 против 85%, $p < 0,05$) эффективностью. Частота НЭ была несколько ниже в группе левофлоксацина (5,8%), чем в группе сравнения (8,5%), однако данных о статистической достоверности этих различий не приведено.

В рандомизированном открытом исследовании [17] сравнивали эффективность и безопасность левофлоксацина (500 мг 1 р/сут) и комбинации **цефтриаксон** (1 г 1 р/сут) + **азитромицин** (500 мг 1 р/сут внутрь или в/в) при среднетяжелой или тяжелой ВП ($n = 224$). Клиническая эффективность левофлоксацина составила 94% (92% в группе сравнения), микробиологическая эффективность также была практически одинаковой (90 и 92%). Частота НЭ в группе левофлоксацина составила 5,3%, в группе сравнения – 9,3%, причем тяжелые НЭ были зафиксированы у 1 и 7 пациентов соответственно.

В когортном исследовании [18] изучали эффективность ступенчатой терапии левофлоксацином (500 мг 1 р/сут) и комбинированной терапии **цефтриаксоном** (2 г 1 р/сут в/в) и **кларитромицином** (500 мг 2 р/сут в/в, затем внутрь) у госпитализиро-

ванных пациентов ($n = 459$) со средне-тяжелой и тяжелой ВП. При улучшении клинического состояния пациента цефтриаксон заменяли на амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 3 р/сут (внутрь). Основными критериями оценки служили летальность в течение 30 дней после госпитализации, появление осложнений, перевод в отделение интенсивной терапии (ОИТ), длительность госпитализации. Летальность составила 6% в группе левофлоксацина и 12% в группе сравнения ($p = 0,024$), отношение шансов с учетом исходной тяжести состояния – 0,39. Терапия левофлоксацином продолжалась в среднем 10 дней, а препаратами сравнения – 12 дней, но эти различия не были статистически достоверными. По остальным критериям оценки режимы терапии оказались сопоставимыми. Авторы пришли к заключению, что у госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой ВП ступенчатая монотерапия левофлоксацином более эффективна, чем комбинированная терапия цефтриаксоном и кларитромицином.

Для оценки эффективности и переносимости ступенчатой монотерапии левофлоксацином (500 мг 1 р/сут) и комбинации **цефотаксима** (1 г 3 р/сут в/в) и **офлоксацина** (200 мг 2 р/сут в/в или внутрь) при тяжелой ВП у взрослых пациентов ($n = 398$), госпитализированных в ОИТ, было проведено международное рандомизированное открытое исследование [19]. Полный курс терапии (10–14 дней) проведен 271 пациенту (139 в группе левофлоксацина и 132 в группе сравнения). Клиническое излечение (оценка у пациентов, прошедших полный курс терапии, через 1 день после ее окончания) наблюдалось у 79,1% больных в группе левофлоксацина и у 79,5% в группе сравнения. Удовлетворительный бактериологический ответ отмечен у 73,7 и 77,5% соответственно, в том числе при пневмококковой пневмонии у 75,7 и 70,3%. Общая и 28-дневная летальность составили 17,5 и 15,5% в группе монотерапии левофлоксацином и 22,4 и 18,4% в группе комбинированного лечения. НЭ,

связанные с проводимой терапией, отмечались у 20 (10,3%) пациентов группы левофлоксацина и 16 (8,0%) больных группы сравнения. Авторы пришли к заключению, что ступенчатая монотерапия левофлоксацином по крайней мере не уступает по эффективности комбинированной терапии цефотаксимом и офлоксацином при тяжелой ВП, требующей госпитализации в ОИТ.

Легионеллезная пневмония

В проспективном когортном исследовании [20] проведено наблюдение за пациентами ($n = 130$) с легионеллезной пневмонией, получавшими ступенчатую терапию макролидами или ФХ на протяжении 14 дней и более. Первая группа включала 76 пациентов, получавших макролиды: 33 пациента – эритромицин 500–1000 мг 4 р/сут, 43 – кларитромицин 500 мг 2 р/сут в/в или внутрь. Вторая группа состояла из 54 пациентов, получавших ФХ: 50 пациентов – левофлоксацин 500 мг 2 р/сут в/в, затем 500 мг внутрь 1 р/сут и 4 пациентов – офлоксацин 400 мг 2 р/сут в/в или внутрь.

Время до нормализации температуры тела было достоверно больше в группе, получавшей макролид (77,1 ч), по сравнению с группой ФХ (48 ч). В группе макролидов также наблюдалась тенденция к более длительному пребыванию пациентов в стационаре (9,9 против 7,6 сут, $p = 0,09$). Не выявлено различий между группами по динамике рентгенологической картины и частоте осложнений. Разница в летальности (7,8 против 5,5%) была статистически недостоверной.

По данным 6 рандомизированных исследований у 71 пациента с легионеллезной пневмонией при приеме левофлоксацина в течение 7–14 дней клиническое улучшение наблюдалось в 92,6% случаев [21], частота полного излечения составила 74,6%, а назначение дополнительного антибиотика потребовалось только 5 пациентам. При лечении левофлоксацином не было зарегистрировано летальных исходов. При приеме левофлоксацина коротким курсом в высокой дозе (750 мг/сут в течение 5 дней) клини-

ческая эффективность составила 92,3–100% [21, 22]. Российские наблюдения свидетельствуют об эффективности при легионеллезной пневмонии ступенчатой терапии левофлоксацином в дозе 500–1000 мг/сут в течение 7–14 дней [23].

Применение левофлоксацина у детей

Левофлоксацин одобрен для лечения ВП у взрослых, но разрешения на его применение у детей на сегодняшний день нет ни в одной стране мира. В экспериментах с ФХ у неполовозрелых животных было выявлено нарушение образования хрящевой ткани, однако при клиническом использовании у детей не было выявлено подобных изменений.

С целью оценки эффективности и безопасности применения левофлоксацина у детей при ВП проведено многоцентровое открытое рандомизированное исследование [24], в которое было включено 728 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет. Пациенты в течение 10 дней получали левофлоксацин ($n = 546$) или стандартную терапию ($n = 182$), отличавшуюся в зависимости от возраста детей: до 5 лет – амоксициллин/клавуланат или цефтриаксон, старше 5 лет – кларитромицин или цефтриаксон + эритромицин.

Из 405 пациентов, доступных для оценки клинической эффективности в группе левофлоксацина, выздоровление наступило у 94,3% (в группе сравнения – 94,0% из 134 пациентов). У детей младше 5 лет клиническая эффективность составила 92,2 и 90,8% соответственно, у пациентов старше 5 лет – 96,5 и 97,1%. Частота эрадикации возбудителя была сходной независимо от возраста: 96,5% в группе левофлоксацина и 95,7% в группе сравнения.

Между группами левофлоксацина и стандартной терапии не найдено различий по частоте и тяжести НЭ. Нарушения со стороны костно-мышечной системы наблюдались у 1,7% детей из группы левофлоксацина и 1,1% из группы сравнения (различия статистически недостоверны).

Полученные в исследовании данные свидетельствуют об эффективности левофлоксацина при лечении ВП у детей. Однако следует учитывать риск НЭ, включая поражение сухожилий и нарушение формирования хрящевой ткани, поэтому необходимо проведение более масштабных исследований. Кроме того, надо тщательно соотносить возможную пользу от применения ФХ и риск неблагоприятного воздействия на организм ребенка.

Заключение

Левофлоксацин является высокоэффективным и безопасным ФХ с широким спектром активности и оптимальной фармакокинетикой (препарат создает высокие концентрации в легких, обладает удобным режимом дозирования – 1 раз в сутки). Наличие форм для в/в введения и приема внутрь позволяет использовать левофлоксацин в ступенчатой монотерапии внебольничной пневмонии. Воз-

можность применения ФХ у детей остается дискутабельной во всем мире, и необходимо получение дополнительных данных о влиянии этих антибиотиков на формирование хрящевой ткани в детском организме.

Список литературы

1. Чучалин А.Г. и др. // Клини. микробиол. антимикробн. химиотер. 2006. Т. 8. № 1. С. 38.
2. Croom K., Goa L. // Drugs. 2003. V. 63. P. 2769.
3. Козлов Р.С. и др. // Клини. микробиол. антимикробн. химиотер. 2006. Т. 8. № 1. С. 109.
4. Karlowsky J. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V. 47. P. 1790.
5. Blosser R.S. et al. // 43rd ICAAC. 2003. P. 1260.
6. MacFarlane J. // Lancet. 2002. V. 359. № 9313. P. 1170.
7. Jonas D. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2001. V. 47. P. 147.
8. Critchley I. et al. // Clin. Microbiol. Infect. 2002. V. 8. P. 214.
9. Nightingale C. et al. // Chemotherapy. 2000. V. 46. Suppl. 1. P. 6.
10. Furlanut M. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2003. V. 51. № 1. P. 101.
11. Boselli E. et al. // Crit. Care Med. 2005. V. 33. № 1. P. 104.
12. Ball P. // Curr. Therap. Res. 2003. V. 64. P. 646.
13. Kahn J. // Chemotherapy. 2001. V. 47. Suppl. 3. P. 32.
14. Quintiliani R. et al. // Rev. Infect. Dis. 1991. V. 13. Suppl. 9. P. 770.
15. Ramirez J.A. // Pharmacotherapy. 2001. V. 21. № 7. Pt. 2. P. 79.
16. File T. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. V. 41. № 9. P. 1965.
17. Frank E. et al. // Clin. Ther. 2002. V. 24. № 8. P. 1292.
18. Querol-Ribelles J.M. et al. // Int. J. Antimicrob. Agents. 2005. V. 25. № 1. P. 75.
19. Leroy O. et al. // Chest. 2005. V. 128. P. 172.
20. Sabria M. et al. // Chest. 2005. V. 128. P. 1401.
21. Yu V. et al. // Chest. 2004. V. 125. P. 2135.
22. Dunbar L. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2004. V. 20. P. 555.
23. Антипин А.Н. и др. // Рос. мед. вести. 2004. № 2. С. 23.
24. Noel G.J. et al. // 45th ICAAC. 2005. P. 239.

“Легочный альянс” – новая общественная организация для работы с пациентами

Несмотря на все успехи последних десятилетий в изучении патогенов и в области фармакотерапии, бронхиальная астма и другие бронхолегочные заболевания по-прежнему представляют собой сложную и актуальную медико-социальную проблему. По данным эпидемиологических исследований различные виды хронических дыхательных расстройств имеются почти у 30% населения.

Важнейшей проблемой современной медицины остается и бронхиальная астма, от которой во всем мире на сегодняшний день страдает около 300 млн. человек. Среди причин такого положения дел специалисты называют позднее обращение больных за медицинской помощью при начинающемся обострении, чрезмерное применение β_2 -агонистов при отказе от противовоспалительных средств (или использовании неадекватно низких доз), а также нежелание больных получать базисную терапию в межприступный период из-за опасения побочных эффектов медикаментов. С другой стороны, дополнительное лекарственное обеспечение, право на которое у больных бронхиальной астмой закреплено законодательно, на практике оказывается доступно не всем пациентам в равной степени по причине недостаточного финансирования. Это приводит к тому, что не все нуждающиеся в современных лекарственных средствах могут их получить и вынуждены довольствоваться менее эффективными, но более доступными им препаратами.

Изложенные обстоятельства стали предпосылками для создания общественной организации, призванной служить интересам пациентов с легочными заболеваниями. Актуальность подобных организаций подтверждается также и положительным зарубежным опытом их деятельности.

“Легочный альянс” – новая общественная организация для пациентов, созданная учеными, общественными деятелями и работниками культуры в декабре 2005 г. при поддержке НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России. Среди учредителей организации – академик РАМН А.Г. Чучалин и главный режиссер театра “Современник”, народная артистка СССР

Г.Б. Волчек. Главной целью организации является улучшение качества жизни легочных больных за счет повышения эффективности лечения и доступности современных лекарственных средств.

В связи с этим “Легочный альянс” видит своей задачей создание организованного сообщества пациентов, чтобы коллективно добиваться увеличения финансирования и повышения фактической доступности полного спектра дополнительного лекарственного обеспечения.

Другая задача “Легочного альянса” – создать систему обучения и информирования пациентов. Для этого создан сайт в Интернете по адресу: www.lung-all.ru. Ожидается проведение различных городских мероприятий, будут издаваться газета для пациентов, брошюры, компакт-диски, будет создан учебный кинофильм и другие наглядные материалы.

“Легочный альянс” считает необходимым информировать пациентов по различным вопросам их заболевания, рассказывать о современных подходах к лечению, о правильном образе жизни, позволяющем сохранять высокую работоспособность и социальную активность на долгие годы.

В заключение еще раз подчеркнем, что “Легочный альянс” – это общественная организация, действующая от имени и в интересах пациентов, страдающих болезнями органов дыхания. “Легочный альянс” приглашает к партнерскому сотрудничеству организации и граждан, которые разделяют его стремление добиться существенных перемен в жизни пульмонологических больных. “Легочный альянс” предлагает всем объединить усилия на благо легочных больных.

Контактная информация АНО “Легочный альянс”:
107023, г. Москва, Журавлев Нижний переулок, д. 6а, офис 317
Телефон: (495) 642-31-27
Факс: (495) 369-45-74
Директор организации – Георгий Леонидович Юренев
e-mail – yurenev@list.ru