

# Левифлоксацин в ступенчатой терапии внебольничной пневмонии у взрослых

**А.И. Синопальников**

Основная идея современных рекомендаций по ведению взрослых больных внебольничной пневмонией (ВБП) – оказание высокоэффективной и высококачественной медицинской помощи наиболее экономичным путем. При этом следует принимать во внимание, что материальные ресурсы здравоохранения в основном расходуются на ведение

больных ВБП в стационаре. Так, например, в США около 80% пациентов получают лечение в домашних условиях, однако в структуре суммарных затрат (8,4 млрд. долл. в год) на долю госпитализированных больных ВБП приходится 89,5%.

Поэтому особую актуальность приобретают ответы на следующие вопросы: “Кого лечить в стационаре?”, “Как лечить в стационаре (имея в виду способ введения лекарственных средств)?” и “Чем следует лечить в стационаре?”

## Показания к госпитализации

Ответ на первый вопрос эксперты пытаются найти в результатах исследований, изучающих факторы риска неблагоприятного исхода ВБП (в частности, исследование PORT [1]). Однако при этом следует принимать во внимание очевидные ограничения этой прогностической шкалы: не учитыва-

**Александр Игоревич Синопальников** – профессор, начальник кафедры пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

ются социальный и медицинский аспекты (возможность ухода в домашних условиях, обострение/декомпенсация сопутствующих заболеваний); изначально шкала PORT разрабатывалась для оценки прогноза, а не для решения вопроса о месте лечения; ввиду суще-

ствующих различий в оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях далеко не всегда возможно определение “лабораторной составляющей” шкалы PORT на догоспитальном этапе (рН, остаточный азот мочевины,  $\text{Na}^+$ , глюкоза, гематокрит,  $\text{PaO}_2$  артериальной крови).

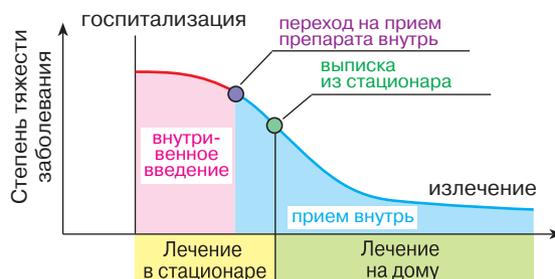
В этой связи обсуждается более широкий круг показаний к госпитализации [2]:

- возраст >65 лет;
- сопутствующие заболевания (ХОБЛ, бронхоэктазия, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, упадок питания, цереброваскулярные заболевания, состояние после спленэктомии);
- предшествующая госпитализация по поводу ВБП в течение последнего года;
- тахипноэ (>30/мин);
- гипотензия (диастолическое АД <60 мм рт. ст. или систолическое АД <90 мм рт. ст.);

- тахикардия (>125/мин);
- гипотермия (<35,0°C) или гипертермия (>40,0°C);
- число лейкоцитов периферической крови <4 × 10<sup>9</sup>/л или >30 × 10<sup>9</sup>/л (или нейтрофилов <1 × 10<sup>9</sup>/л);
- $\text{PaO}_2$  артериальной крови <60 мм рт. ст. или  $\text{PaCO}_2$  артериальной крови >50 мм рт. ст.;
- многодолевая инфильтрация, абсцедирование/деструкция легочной ткани, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации на 50% и более в течение ближайших 48 ч), плевральный выпот;
- сепсис, органная дисфункция, метаболический ацидоз, коагулопатия;
- рН < 7,35.

## Ступенчатая терапия

Ответ на второй вопрос: “Как лечить в стационаре?” – звучит более определенно: это ступенчатая терапия (рис. 1). Ступенчатая терапия характеризуется очевидными преимуществами: сокращением продолжительности госпитального периода лечения и переходом на лечение в домашних условиях, психологически более комфортных; минимизацией



**Рис. 1.** Принципиальная схема ступенчатой антибактериальной терапии.

риска нозокомиальных инфекций; снижением затрат, связанных с меньшей стоимостью оральных антибиотиков; отказом от дополнительных расходов на введение лекарственного средства в парентеральной форме.

Очевидно, что ступенчатая антибактериальная терапия – это не просто механическая замена парентерального лекарственного средства на оральное. Прежде всего, должны быть определены клинически целесообразные сроки этой замены. При этом основными условиями безопасного перехода на пероральную терапию являются следующие:

а) нетяжелое состояние пациента (тяжелое состояние пациента с нестабильной гемодинамикой, требующее помещения в отделение интенсивной терапии, исключает переход на прием антибиотика внутрь);

б) нормальная гастроинтестинальная абсорбция;

в) получены адекватные клинический и лабораторный “ответы” на начатую парентеральную (как правило, внутривенную) терапию: апирексия, уменьшение кашля и выраженности других респираторных симптомов, существенное снижение числа лейкоцитов периферической крови и т.д.

Широко популяризируются следующие критерии перехода на пероральную антибактериальную терапию респираторных инфекций (J.A. Ramirez, 1995 [4]):

- уменьшение кашля, других респираторных симптомов;
- нормальная температура тела при последовательном ее измерении с 8-часовым интервалом;
- тенденция к нормализации количества лейкоцитов периферической крови;
- отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции.

### Выбор антибиотика

Отвечая на третий вопрос: “Чем следует лечить в стационаре?” – необходимо сформулировать перечень требований, предъявляемых к “идеальному” антибиотику для ступенчатой терапии ВБП.

1. Антибиотик активен в отношении всех потенциальных возбудителей ВБП, требующей госпитализации.

2. Антибиотик доступен в лекарственных формах для парентерального введения и приема внутрь.

3. Оптимальный режим дозирования: прием антибиотика 1–2 раза в сутки.

4. Высокая биодоступность при приеме внутрь.

5. Приемлемый профиль безопасности.

6. Минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Всем этим требованиям наилучшим образом отвечают антипневмококковые, или так называемые респираторные, фторхинолоны (например, левофлоксацин).

Во-первых, левофлоксацин обладает широким спектром активности в отношении всех потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии, включая *Streptococcus pneumoniae* (независимо от их чувствительности к пенициллину и макролидам), атипичные возбудители и грамотрицательные бациллы (таблица).

Во-вторых, левофлоксацин характеризуется привлекательными фармакокинетическими параметрами: практически абсолютная биодоступность при приеме внутрь (более 99%, рис. 2); достижение высоких и предсказуемых концентраций (превосходящих концентрацию в сыворотке крови) в слизистой оболочке бронхов, жидкости, выстилающей эпителий бронхов, альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах.

В-третьих, левофлоксацин доступен в лекарственных формах для внутривенного введения и для приема внутрь, назначается 1 раз в сутки.

Наконец, левофлоксацин имеет приемлемый профиль безопасности. Левофлоксацин характеризуется незначитель-

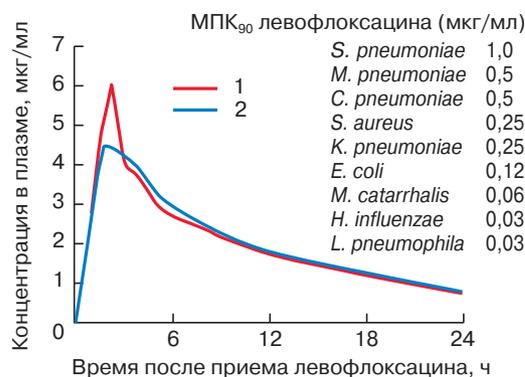


Рис. 2. Динамика концентрации левофлоксацина в плазме при внутривенном введении и приеме внутрь [6]. 1 – 500 мг 1 раз в день внутривенно, 2 – 500 мг 1 раз в день внутрь.

ной фототоксичностью и отсутствием серьезных нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы. Он не метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином (и в целом характеризуется минимальной степенью лекарственных взаимодействий). При приеме левофлоксацина не обнаружено удлинения скорректированного интервала QT или клинически значимой гепатотоксичности. С момента регистрации левофлоксацина в США в 1997 г. (а в Японии он применяется с 1993 г.) во всем мире накоплен огромный опыт успешного клинического применения

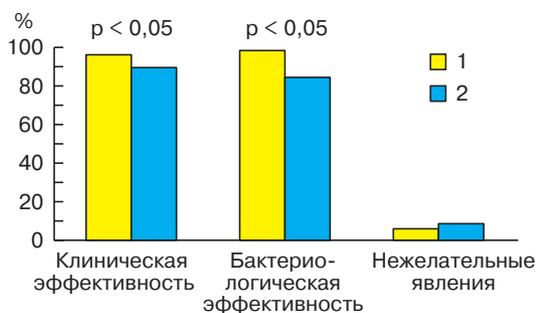
Активность левофлоксацина *in vitro* против потенциальных возбудителей ВБП [5]

Возбудители	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл <sup>1</sup>
<b>Грамположительные</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>2</sup>	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS) <sup>3</sup>	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,78
<b>Грамотрицательные</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,12
<i>Escherichia coli</i>	0,06
<b>Атипичные</b>	
<i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>	0,25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	0,03

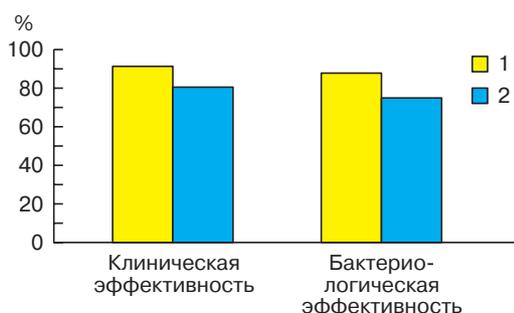
<sup>1</sup> Минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов; МПК чувствительных к левофлоксацину штаммов составляет ≤2,0 мкг/мл (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США [NCCLS, 1997]).

<sup>2</sup> Независимо от чувствительности пневмококков к пенициллину и/или макролидам.

<sup>3</sup> Метициллиночувствительный *S. aureus*.



**Рис. 3.** Эффективность и безопасность левофлоксацина и препаратов сравнения при лечении больных ВБП [7]. 1 – левофлоксацин (n = 226), 2 – цефтриаксон/цефуросим аксетил ± эритромицин или доксициклин (n = 230).



**Рис. 4.** Эффективность левофлоксацина и препаратов сравнения при лечении больных ВБП с высоким риском неблагоприятного исхода [8]. 1 – левофлоксацин (n = 132), 2 – цефтриаксон + эритромицин (n = 137).

данного антибиотика, охватывающий более 150 миллионов больных. Данное обстоятельство представляется особенно важным, поскольку индивидуальные проблемы отдельных фторхинолонов (темафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, клинафлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин) могли создать всему классу имидж “токсических антибиотиков”.

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства близкой или большей эффективности левофлоксацина в сопоставлении с другими антибиотиками в рамках ступенчатой терапии ВБП, полученные в ходе хорошо организованных контролируемых исследований. В частности, клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии левофлоксацином (назначавшимся в том числе и в рамках ступенчатой терапии) оказалась достоверно выше, чем тради-

ционных схем лечения ВБП (цефтриаксон/цефуросим аксетил ± эритромицин или доксициклин) при сопоставимой частоте нежелательных явлений (рис. 3).

Показательны и результаты недавно проведенного многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования, ставившего своей целью изучить клиническую и микробиологическую эффективность левофлоксацина и цефтриаксона в комбинации с эритромицином у больных внебольничной пневмонией с высоким риском неблагоприятного исхода [8]. Свидетельством исходно тяжелого состояния больных являлись соответствующие значения оценки по шкале АРАСНЕ II (в группе больных, получавших левофлоксацин, – 15,9 ± 6,29 балла, а в группе сравнения – 16,0 ± 6,65 балла).

Больным, получавшим левофлоксацин (n = 132), препарат первоначально вводился внутривенно в дозе 500 мг 1 раз в сутки, а затем прием антибиотика продолжался перорально (500 мг 1 раз в сутки) в течение 7–14 дней. В группе сравнения (n = 137) больным внутривенно или внутримышечно вводился цефтриаксон (1–2 г 1 раз в сутки) и внутривенно эритромицин (500 мг 4 раза в сутки) с последующим переходом на прием внутрь амоксициллина/клавуланата (875 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки).

Интегральная клиническая эффективность (случаи излечения и клинического улучшения) и микробиологическая эффективность оказались сопоставимыми в обеих группах (рис. 4).

### Заключение

Такие свойства левофлоксацина, как возможность введения препарата

в парентеральной и пероральной лекарственных формах, доказанная клиническая эффективность при лечении инфекций дыхательных путей, практически абсолютная биодоступность, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий, хорошая переносимость при приеме внутрь, длительный интервал между введениями, создают образ “идеального” антибиотика для ступенчатой терапии ВБП. В проведенных к настоящему времени исследованиях (включавших в том числе и больных с тяжелым и/или прогностически неблагоприятным течением заболевания) были получены убедительные свидетельства превосходящей или, по крайней мере, сопоставимой клинической и микробиологической эффективности монотерапии левофлоксацином по сравнению с традиционным комбинированным лечением (цефалоспорины + макролиды). Это обстоятельство, а также прекрасный профиль безопасности, подтвержденный многолетней практикой широкого клинического применения, и очевидные экономические преимущества монотерапии объясняют присутствие левофлоксацина в современных схемах лечения ВБП, особенно в условиях стационара [2, 9].

### Список литературы

1. Fine M.J. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 336. P. 243.
2. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1730.
3. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. // Клиническая фармакология и терапия. 1997. № 6. С. 15–24.
4. Ramirez J.A. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1995. V. 22. P. 219.
5. Davis R., Bryson H.M. // Drugs. 1994. V. 47. P. 677.
6. Fish D.N., Chow A.T. // Clin. Pharmacokin. 1997. V. 32. P. 101.
7. File T.M. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. V. 41. P. 1965.
8. Kahn J.B. et al. // Abstracts of 7th International Symposium on New Quinolones. Edinburgh, UK, 2001. V. 45. P. 115.
9. Bartlett J.G. Respiratory Tract Infections. 3rd ed. Philadelphia, 2001. ●