

Значение левофлоксацина при респираторных и урогенитальных инфекциях в амбулаторной практике

С.В. Яковлев

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

В начале 1980-х гг. в клинической практике появились первые препараты группы фторхинолонов, которые характеризовались широким спектром антимикробной активности, благоприятной тканевой фармакокинетикой (концентрации в большинстве тканей превышали сывороточные). Уникальность механизма действия фторхинолонов на микробную клетку (ингибирование ДНК-гиразы или топоизомеразы IV) объясняло отсутствие перекрестной устойчивости с другими классами антимикробных средств.

Наиболее хорошо изученными препаратами ранних фторхинолонов являются уiproфлоксацин (проявляет наиболее высокую активность *in vitro* против энтеробактерий и синегнойной палочки) и офлоксацин (наиболее высокая активность против хламидий). Фторхинолоны заняли ведущие позиции при лечении различных бактериальных инфекций, прежде всего нозокомиальных, основными возбудителями которых являются грамотрицательные бактерии.

Недостатком ранних фторхинолонов является невысокая природная активность против грамположительных микроорганизмов, прежде всего *Streptococcus pneumoniae*, что не позволяло рекомендовать эти препараты для лечения внебольничных респираторных инфекций.

В конце 1990-х гг. в клинике появились препараты группы фторхинолонов, принципиально отличающиеся по антимикробным свойствам от ранних препаратов. Эти отличия, прежде всего, характеризуются значительно более высокой природной активностью против грамположительных бактерий (пневмококков, стафилококков, энтерококков) и атипичных микроорганизмов (хламидий, микоплазм). Эти препараты были названы «новыми фторхинолонами» или «респираторными фторхинолонами». Первым из респираторных фторхинолонов был левофлоксацин, в дальней-

Таблица 1. Зарегистрированные в FDA показания к применению новых фторхинолонов [1]			
Показания	Лев- флокса- цин	Мокси- флокса- цин	Геми- флокса- цин
Внебольничная пневмония	+	+	+
Обострение ХОБЛ	+	+	+
Острый синусит	+	+	+
Мочевые инфекции	+	-	-
Хр.бактериальный простатит	+	-	-
Инфекции кожи и мягких тканей	+	+	-
Нозокомиальная пневмония	+	-	-
Интраабдоминальные инфекции	-	+	-

шем появились другие препараты (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин).

Благодаря высокой активности новых фторхинолонов в отношении грамположительных микробов, включая *S.pneumoniae*, резистентных к другим антибиотикам, они в основном позиционировались для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей, в связи с чем их иногда называют «респираторными фторхинолонами». Нужно иметь в виду, что все новые фторхинолоны, наряду с повышенной активностью против грамположительных бактерий, сохраняют, а в ряде случаев превосходят, высокую активность ранних фторхинолонов против грамотрицательных бактерий. В связи с этим в последние годы появляется все больше обоснований применения этих препаратов не только при лечении респираторных инфекций, но также инфекций кожи и мягких тканей и урогенитальных инфекций. Поэтому термин «респираторные фторхинолоны» в настоящее время не совсем точно отражает клиническое значение этих препаратов.

В настоящей работе будет обсуждено клиническое значение левофлоксацина при респираторных и урогенитальных инфекциях. Левофлоксацин является наиболее хорошо изученным препаратом среди новых фторхинолонов и имеет наиболее широкие зарегистрированные показания (табл. 1). Следует отметить, что к настоящему времени в мире левофлоксацин был назначен более чем 500 млн пациентам, в связи с чем можно утверждать о хорошей переносимости препарата и его документированной безопасности.

Внебольничные респираторные инфекции

Респираторные инфекции включают пневмонию, острый бронхит, обострение хронического бронхита, синусит, острый тонзиллофарингит. Если острый бронхит и тонзиллофарингит у взрослых имеют преимущественно вирусную этиологию и в большинстве случаев не требуют антибиотикотерапии, то пневмония, обострение хронического бронхита и синусит – заболевания бактериальной этиологии (табл. 2).

Левофлоксацин характеризуется высокой природной активностью против всех возбудителей внебольничных респираторных инфекций, причем его активность в отношении грамположительных микроорганизмов в 2–4 раза превосходит активность ранних фторхинолонов – ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина (табл. 3).

Таблица 2. Наиболее значимые возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей					
Возбудители	Тонзилло- фарингит	Синусит	Острый бронхит	Обострение ХОБЛ	Пневмония
Наиболее характерные	Вирусы	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Вирусы	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Более редкие	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Анаэробы	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>

Таблица 3. Сравнительная антимикробная активность левофлоксацина и ранних фторхинолонов в отношении возбудителей респираторных инфекций (МПК 90, мкг/мл) [2, 3]				
Микро-организмы	Левифлок-сацин	Цифрофлок-сацин	Офлок-сацин	Пефлок-сацин
Грамположительные				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1–2	2–4	2–8	8
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0,25	1	0,5	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2	2	32
Грамотрицательные				
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,05	0,02	0,05	0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,05	0,03	0,12	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,13	0,05	0,25	0,25–1
<i>Legionella pneumophila</i>	0,016–0,032	0,03–0,06	0,01–0,03	0,1–1
Атипичные				
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	0,25	2	0,5–1	2–8
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,5–1	2–4	1–2	4–8

В последние годы серьезной проблемой стала широко распространенная устойчивость пневмококков к пенициллинам и макролидам, что лимитирует эффективность этих антибиотиков при респираторных инфекциях. В некоторых странах Европы и США уровень устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину и макролидам достигает 30–40 % [3], в то же время устойчивость к левофлоксацину находится на минимальном уровне (0,1–1 %) [4, 5], причем она не нарастает на протяжении последних лет. Так, за три сезона респираторных инфекций (1999–2000, 2000–2001, 2002) исследовали чувствительность к левофлоксацину штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у больных с респираторными инфекциями [6]. Отмечен низкий уровень устойчивости пневмококков к левофлоксацину (< 2 %), причем резистентные к левофлоксацину штаммы наблюдались во Франции до начала применения новых фторхинолонов, и число их не увеличилось после появления в продаже левофлоксацина. Стабильно низкую устойчивость пневмококков к левофлоксацину отметили и другие исследователи [7–8]. По данным программы PROTECT 2000, не наблюдалось заметного повышения резистентности основных возбудителей респираторных инфекций к левофлоксацину в разных странах, включая те, в которых превалировала высокая устойчивость пневмококков к пенициллину и макролидам [8]. Устойчивость гемофильной палочки и клебсиелл к левофлоксацину также находится на минимальном уровне.

Устойчивости к левофлоксацину хламидий и микоплазм не отмечено.

В России также наблюдается невысокий уровень устойчивости пневмококков к левофлоксацину (в пределах 1 %), причем он не изменился с 2000 по 2002 гг. [9].

Следует подчеркнуть, что левофлоксацин является первым антимикробным препаратом, рекомендованным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) США для лечения пневмококковой пневмонии, вызванной пенициллинрезистентными штаммами [10].

В дополнение к высокой активности против респираторных патогенов, левофлоксацин характеризуется хорошей тканевой фармакокинетикой, в частности высокие тканевые и внутриклеточные концентрации препарата сохраняются на терапевтическом уровне (выше значений МПК) в течение 24 часов, что объясняет однократный режим дозирования [11].

В большом количестве контролируемых клинических исследований показана высокая эффективность левофлоксацина при внебольничных респираторных инфекциях (пневмонии, обострении ХОБЛ, синусите) в дозе 500 мг один раз в сутки. Резюмируя эти данные, можно привести следующие утверждения.

- Левофлоксацин не уступает по эффективности β-лактамам антибиотикам при внебольничных респираторных инфекциях – пневмонии, обострении ХОБЛ, остром синусите.
- Левофлоксацин в режиме монотерапии не уступает по эффективности комбинированным режимам (β-лактамы + макролиды) при пневмонии любой степени тяжести.
- Левофлоксацин характеризуется более высокой эффективностью в режиме монотерапии по сравнению с комбинацией цефтриаксон/макролиды при тяжелой внебольничной пневмонии.
- Показана более высокая эффективность левофлоксацина по сравнению с макролидными антибиотиками при внебольничной легионеллезной пневмонии.
- Показано преимущество левофлоксацина по сравнению с макролидными антибиотиками при обострении ХОБЛ как по эрадикации гемофильной палочки, так и по длительности безрецидивного периода.

Указанные преимущества объясняют тот факт, что в настоящее время левофлоксацин занимает в США первое место в структуре назначения антибиотиков при внебольничной пневмонии.

В настоящее время левофлоксацин включен в зарубежные и отечественные Практические рекомендации (Guidelines) по лечению внебольничной пневмонии:

- Общества инфекционных болезней Америки

Информация о препарате	ФЛОРАЦИД (Отечественные лекарства, Холдинг) Левифлоксацин
ПОКАЗАНИЯ Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненные инфекции мочевыводящих путей, простатит, инфекции кожных покровов и мягких тканей, септицемия/бактериемия, связанные с указанными выше показаниями, интра-абдоминальная инфекция. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Левифлоксацин в таблетках принимают внутрь один или два раза в день. Таблетки следует принимать	до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). Синусит: по 500 мг 1 раз в день 10–14 дней. Обострение хронического бронхита: по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–10 дней. Внебольничная пневмония: по 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 250 мг 1 раз в день 3 дня. Простатит: по 500 мг 1 раз в день 28 дней. Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит: по 250 мг 1 раз в день 7–10 дней. Инфекции кожи и мягких тканей: по 250 мг 1 раз в день или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней. Септицемия/бактериемия: по 250 мг или по 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней. Интра-абдоминальная инфекция: по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней (в комбинации с антимикробными препаратами, действующими на анаэробную флору).

(IDSA, 2000 и 2003);

- Американского торакального общества (ATS, 2001);
- Британского торакального общества (BTSB 2001);
- Российского общества пульмонологов, Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, МАКМАХ (2003).

На основании имеющихся данных можно определить место левофлоксацина при внебольничных респираторных инфекциях в амбулаторной практике.

Внебольничная пневмония

Нетяжелое течение:

- амоксициллин, или
- цефуроксим аксетил, или
- левофлоксацин (имеет преимущества у пожилых пациентов и больных с сопутствующей патологией – сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, заболеваниями печени и почек).

Обострение хронического бронхита

Нетяжелое течение, редкие обострения:

- амоксициллин или макролид (азитромицин или кларитромицин).

Тяжелое течение, или частые обострения, или выраженная бронхиальная обструкция:

- амоксициллин/клавуланат – 7–10 дней или
- левофлоксацин – 5 дней.

Острый бактериальный синусит

- амоксициллин, или
- амоксициллин/клавуланат, или
- левофлоксацин (при непереносимости β-лактамов или тяжелом течении).

Урогенитальные инфекции

Наиболее частыми возбудителями инфекций мочевыводящих путей являются кишечная палочка и

другие энтеробактерии, реже встречаются грамположительные микроорганизмы – *S. saprophyticus* и *E. faecalis*. Левофлоксацин характеризуется высокой природной активностью в отношении этих возбудителей, сравнимой с активностью ципрофлоксацина, а против стафилококков и энтерококков – его превосходящей (табл. 4).

В последние годы практически во всех регионах мира отмечается рост устойчивости урогенитальных штаммов кишечной палочки и других энтеробактерий практически ко всем антимикробным препаратам, в т. ч. фторхинолонам. Устойчивость кишечной палочки, выделенной из мочи, практически полная перекрестная к ципрофлоксацину и левофлоксацину и в Москве составляет около 15 % [12]. По этим же данным, устойчивость других энтеробактерий была немного ниже к левофлоксацину, чем к ципрофлоксацину (22 и 28 %), а устойчивость грамположительных бактерий к левофлоксацину была значительно меньше (8–10 и 12–29 % соответственно).

В то же время снижение чувствительности энтеробактерий к левофлоксацину компенсируется высокими концентрациями препарата в моче (250–300 мкг/мл), что во много раз превышает значения МПК₉₀. Он также характеризуется хорошим проникновением в ткани мочеполовой системы, где его концентрации в 2–5 раз превышают сывороточные. Это объясняет тот факт, что, несмотря на некоторое снижение чувствительности уропатогенов, левофлоксацин продолжает демонстрировать высокую эффективность при урогенитальных инфекциях в контролируемых клинических исследованиях. Показана одинаковая клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина и офлоксацина как при неосложненных, так и при осложненных инфекциях мочевыводящих путей [13, 14].



Флорацид®
левофлоксацин

**Препарат
Стратегического
Назначения**



Большая «Восьмерка»

- ✓ **Возможность монотерапии смешанных инфекций**
- ✓ **Решение проблемы полирезистентности отдельных возбудителей**
- ✓ **Лучшая фармакокинетика среди фторхинолонов**
- ✓ **Высокая безопасность лечения**



ОАО «Отечественные лекарства».
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, корп. 2
Тел.: (495) 933 6080, 933 1268. Факс: (495) 933 6081

Таблица 4. Активность левофлоксацина и ранних фторхинолонов против наиболее значимых возбудителей урогенитальных инфекций (МПК 90, мкг/мл) [2, в модификации]

Микроорганизмы	Левофлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин
Грамотрицательные			
<i>Escherichia coli</i>	0,03	0,016	0,12
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,06	0,03	0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,25	0,06	0,5
<i>Proteus vulgaris</i>	0,13	0,06	0,25
Грамположительные			
<i>S. saprophyticus</i>	0,5	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	4	8
Атипичные			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2	2–4	2
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4	6	4

Следует отметить хорошее проникновение левофлоксацина в секрет и ткань предстательной железы, которые труднодоступны для большинства антибиотиков. Через 2–4 часа после однократного приема 250 мг концентрации левофлоксацина в секрете предстательной железы составляли в среднем 0,89 мкг/мл, в семенной жидкости – 3,25 мкг/мл при средней концентрации в крови – 1,7 мкг/мл [15]. В другом исследовании показатель проникновения левофлоксацина в ткань предстательной железы составил 115 % [16]. Клиническая эффективность левофлоксацина подтверждена в контролируемых клинических исследованиях. В несравнительном исследовании у 29 больных с хроническим простатитом эффективность левофлоксацина составила 83 %, а эрадикация возбудителя достигнута у 74 % пациентов [17]. В сравнительном исследовании показана одинаковая клиническая и бактериологическая эффективность ципрофлоксацина в дозе 1 г в сутки и левофлоксацина в дозе 500 мг в сутки [18].

В настоящее время левофлоксацин является единственным новым фторхинолоном, разрешенным FDA (США) для лечения инфекций мочевыводящих путей, хронического бактериального простатита. Место левофлоксацина при урогенитальных инфекциях окончательно не определено. Теоретически он может применяться при всех заболеваниях мочеполовой системы, включая простатит и уретрит. Однако его назначение при легких неосложненных инфекциях (острый цистит, бессимптомная бактериурия) вряд ли следует широко рекомендовать (как и другие фторхинолоны). В то же время применение левофлоксацина при пиелонефрите вполне обосновано, хотя трудно найти аргументы его предпочтения по сравнению с ципрофлоксацином, за исключением меньшей суточной дозы и кратности приема (левофлоксацин – 500 мг один раз в сутки, ципрофлоксацин – 500 мг два раза в сутки). В то же время имеются четкие преимущества левофлоксацина по сравнению с ранними фторхинолонами (ципрофлокса-

цин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) при лечении хронического бактериального простатита и урогенитального хламидиоза, как по тканевой фармакокинетике (более высокая пенетрация левофлоксацина в секрет и ткань предстательной железы), так и более высокой природной активности против некоторых актуальных возбудителей, прежде всего *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.

В настоящее время левофлоксацин включен в Практические рекомендации по лечению инфекций, передаваемых половым путем, Центра по контролю заболеваний США (CDC) в качестве средства выбора при лечении негонорейного уретрита, урогенитального хламидиоза, гонококковой инфекции и воспалительных заболеваний органов малого таза [19].

Таким образом, наряду с внебольничными респираторными инфекциями, левофлоксацин может позиционироваться как средство выбора при лечении осложненных мочевых инфекций, бактериальном простатите и некоторых заболеваниях, передаваемых половым путем, прежде всего урогенитальном хламидиозе.

В заключение хочется отметить, что рекомендации по более широкому применению левофлоксацина при респираторных и мочевых инфекциях в амбулаторной практике подкреплены данными по хорошей переносимости и безопасности препарата. В настоящее время левофлоксацин обладает наиболее благоприятным профилем переносимости среди всех зарегистрированных фторхинолонов и минимальной частотой побочных эффектов (табл. 5). У левофлоксацина практически отсутствует фототоксичность, характерная для некоторых других фторхинолонов, и в наибольшей степени выраженная у ломефлоксацина и спарфлоксацина. Также у левофлоксацина не отмечена кардиотоксичность (удлинение интервала QT и связанные с этим желудочковые нарушения ритма), характерная для грепафлоксацина и спарфлоксацина, гепатотоксичность, реакции со стороны ЦНС.

Литература

1. Andriole VT. Clin Infect Dis 2005; 41: S113–9.
2. Dalhoff A. Exp Opin Invest Drugs 1999;8(2):123–37.
3. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Дипак, 2006. 240 с.
4. Sahm DF et al. [abstr C2-1640]. 42nd Interscience Conference Antimicrob Agebts Chemother, San Diego, 2002.
5. Soussy CJ, et al. [abstr P14]. 7th Intern Symp New Quinolones, Edinburgh, 2001 // J Antimicrob Chemother 2001;47:Suppl S1.
6. Soussy CJ, et al. [abstr P1104]. 14th Eur Congt Clin microbial Inf Dis, Prague, 2004 // Clin Microbiol Inf 2004;10:Suppl 3.
7. Simoons S, et al. Intern J Antimicrob Ag 2005;26(1):62–68.
8. Felmingham D, et al. [abstr P839]. 11th Eur Congress Clin Microb Inf Dis, Istanbul, 2001 // Clin Microb Inf 2001;7:Suppl 1.
9. Grudinina SV, Sidorenko SV, et al. [abstr C2-945]. 43rd Intersci Conf Antimicrob Ag Chemother, Chicago, 2003.
10. Information Letter. JAMA 2000;283:1679.
11. Lee LJ, et al. Pharmacotherapy 1998;180:35–41.
12. Сидоренко С.В. и др. // Антибиотики и химиотерапия. 2005. № 50(1). С. 3–10.
13. Richard GA, et al. [abstr L-81]. 42nd Interscience Conference Antimicrob Agebts Chemother, San Diego, 2002.
14. Richard GA, et al. Urology 1998;52:51–5.
15. Naber KG. Science Press 2003; 43p.
16. Park H, et al. [abstr 3291]. 20th Intern Congress Chemother, Sydney, 1997.
17. Suzuki K, et al. Acta Urol Jap 1992;38(6):737–43.
18. Kahn JB, et al. [abstr P268]. 9th Eur Congr Clin Microbiol Inf Dis, Berlin, 1999 // Clin Microbiol Inf 1999;5:Suppl 3.
19. Guidelines on management of sexually transmitted diseases. CDC. MMWR 2002;51:NO.RR-6.
20. Bertino J, Fish D. Clin Ther 2000;22(7):798–817.

Таблица 5. Частота наиболее часто наблюдаемых побочных эффектов (в %) при применении левофлоксацина и некоторых других фторхинолонов [20]

Побочные эффекты	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Спарфлоксацин	Тровафлоксацин	Ломефлоксацин
Тошнота	5,2	1,2	4,3	8,0	3,7
Диарея	2,3	1,2	4,6	2,0	1,4
Извращение вкуса	0,02	0,2	1,4	–	< 1,0
Головная боль	1,2	0,1	4,2	5,0	3,2
Головокружение	< 1,0	0,3	2,0	11,0	2,3
Фототоксичность	0,4	< 0,1	7,9	< 0,03	2,4