

УДК 616.24 002 085.281

Левофлоксацин в лечении внебольничной пневмонии: 20 лет успешного применения

А.И. Синопальников, А.Г. Романовских

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

Согласно результатам международных пост-регистрационных исследований, левофлоксацин относится к числу наиболее востребованных антимикробных препаратов. Одним из основных показаний для назначения этого антибиотика является внебольничная пневмония. В настоящем обзоре, посвященном 20-летию появления левофлоксацина на фармацевтическом рынке, представлены данные, характеризующие его терапевтическую эффективность при данном заболевании, обсуждаются фармакодинамические и фармакокинетические особенности, а

также вопросы безопасности его применения. Несмотря на многолетнюю историю широкого использования, левофлоксацин остается одним из наиболее успешных антибиотиков, применяемых для лечения больных внебольничной пневмонией, что находит отражение в современных международных рекомендациях, также представленных в предлагаемом обзоре.

Ключевые слова: левофлоксацин, спектр активности, фармакокинетика, безопасность, эффективность, внебольничная пневмония.

Levofloxacin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia: 20-Year Successful Clinical Experience

A.I. Sinopalnikov, A.G. Romanovskih

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

According to international post-marketing trials, levofloxacin now belongs to the antimicrobial agents being in a great demand in clinical practice. One of the main indications for its use is *community-acquired pneumonia* (CAP). This review article is dedicated to 20-year on-market experience of levofloxacin and provides data on clinical efficacy of levofloxacin in the treatment of CAP, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety. Despite

the 20-year clinical experience, levofloxacin remains one of the most successful antimicrobials for the treatment of CAP, and it is reflected in current international guidelines presented in this review.

Key words: levofloxacin, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, safety, efficacy, community-acquired pneumonia.

Контактный адрес:
Александр Игоревич Синопальников
Эл. почта: aisyn@list.ru

Введение

В 1993 году на фармацевтическом рынке Японии появился левофлоксацин (рис. 1) – фторхинолон, относящийся к так называемым «респираторным» представителям данной группы антибиотиков и обладающий, в отличие от своего предшественника офлоксацина, повышенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных микроорганизмов.

В 1997 году началось широкое применение препарата в других странах. В настоящее время, как свидетельствуют результаты международных пост-регистрационных исследований, левофлоксацин является одним из наиболее востребованных *антимикробных препаратов* (АМП) [1]. К настоящему времени в мире накоплен опыт его применения у более 300 млн человек. Популярность левофлоксацина обусловлена рядом причин, среди которых,

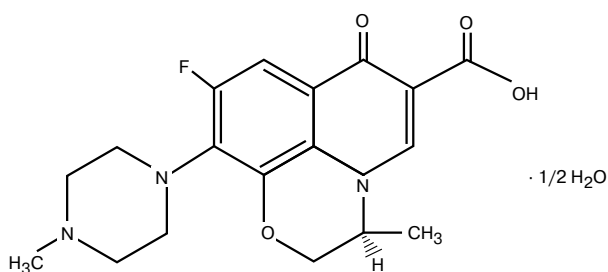


Рис. 1. Химическая структура левофлоксацина

помимо широкого спектра антимикробной активности, следует отметить оптимальные фармакокинетические характеристики и хороший профиль безопасности. Одним из приоритетных показаний для назначения препарата служат внебольничные инфекции нижних дыхательных путей, в том числе *внебольничная пневмония* (ВП). Высокая эффективность левофлоксацина при данном заболевании подтверждена результатами многочисленных клинических исследований, а также огромным опытом практического применения антибиотика. В настоящем обзоре представлены актуальные данные, характеризующие спектр антимикробной активности препарата, его фармакокинетические особенности и профиль безопасности. Обсуждается место левофлоксацина в лечении ВП с позиции современных международных рекомендаций.

Механизм действия

Установлено, что бактериальная клетка продуцирует ДНК-топоизомеразы – ферменты, участвующие в процессе репликации ДНК путем формирования пространственной структуры ее молеку-

лы. Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, ингибирует два фермента класса топоизомераз – ДНК-гиразу (топоизомераза II) и топоизомеразу IV [2]. ДНК-гираза представляет собой тетрамер из двух *gugA* и двух *gugB* субъединиц, катализирующий расщепление (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК. Топоизомераза IV участвует (преимущественно) в процессе разъединения (декатенации) полученных при репликации дочерних хромосом. Ингибируя ДНК-топоизомеразы, фторхинолоны нарушают процессы деления и роста бактериальной клетки, тем самым вызывая ее гибель [3].

Механизмы резистентности

Развитие резистентности микроорганизмов к фторхинолонам связано с возникновением мутаций в генах, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, а также в гене, кодирующем мембранные белки, ответственные за активный выброс (эффлюкс) антибиотиков из бактериальной клетки [4]. В ходе проведенных исследований установлено, что ДНК-гираза грамположительных бактерий, в отличие от грамотрицательных, менее чувствительна к ингибирующему влиянию фторхинолонов, а основной мишенью препаратов в грамположительных микроорганизмах является топоизомераза IV [5].

Спектр антимикробной активности

Левофлоксацин характеризуется широким спектром антимикробного действия, обладая высокой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также внутриклеточных возбудителей.

Грамположительные микроорганизмы. Согласно данным, полученным при мониторинге резистентности микроорганизмов к действию АМП, грамположительные аэробы (за исключением *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* – MRSA) остаются высокочувствительными к бактерицидному действию левофлоксацина. Активность «респираторного» фторхинолона в отношении этих возбудителей, в том числе и *Streptococcus pneumoniae*, превосходит таковую ципрофлоксацина – эталонного препарата II поколения фторхинолонов (табл. 1).

Проблема лечения респираторных инфекций связана, в первую очередь, с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и другим традиционно применяемым АМП. Данные мониторинга устойчивости *S. pneumoniae* к АМП в европейских странах, полученные в рамках исследова-

Таблица 1. Активность левофлоксацина и других фторхинолонов против аэробных грамположительных микроорганизмов

Возбудители	Левофлоксацин		Ципрофлоксацин		Гатифлоксацин		Моксифлоксацин		Ссылка
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	
<i>E. faecalis</i> (n=114)	8–32		≥32		≥16		≥8		[6–8]
<i>S. aureus</i> метициллино-чувствительные (n=4247)	0,25–4,0	87,6–96,2	0,5–4,0	87,9–95,6	0,12–0,5	94,8–96,7	0,06	95,6	[6, 9, 10]
<i>S. aureus</i> , метициллино-резистентные (n=2689)	4,0–64,0	3,8–20,8	>4,0	1,9–19,1	4,0–8,0	21,1–24,0	>4,0	23,1	[6, 9, 10]
<i>S. pneumoniae</i> , чувствительные к пенициллину (n=14429) ^a	1,0	96,9–100,0	2,0		0,5	99,5–100,0	0,25	98,0	[6, 11, 12]
<i>S. pneumoniae</i> , умеренно-резистентные к пенициллину (n=4706) ^b	1,0	97,3–100,0	2,0		0,5	97,9–100,0	0,12–0,25	100,0	[6, 11, 12]
<i>S. pneumoniae</i> , резистентные к пенициллину (n=7265) ^c	1,0	94,6–100,0	2,0		0,25–1,0	98,1–100,0	0,12–0,25	97,3	[6, 11, 12]

Примечание. Здесь и в табл. 2: в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США) значение МПК ≤2 мг/л для левофлоксацина и ≤1 мг/л для гатифлоксацина и моксифлоксацина определяет порог чувствительности микроорганизмов.

Ч – чувствительные штаммы

^a – МПК ≤0,06 мг/л; ^b – МПК 0,12–1 мг/л; ^c – МПК ≥2 мг/л.

ния EARSS¹, свидетельствуют о широком распространении штаммов пневмококка, резистентных к пенициллину и эритромицину. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к данным антибиотикам, в некоторых европейских странах (Кипр, Мальта) достигает 47%.

«Респираторные» фторхинолоны, в том числе и левофлоксацин, сохраняют высокую активность в отношении данного возбудителя: частота выявления устойчивости к препаратам данной группы в европейских странах составляет около 1%, в ряде стран (Италия, Испания) этот показатель достигает 2–3% [13].

Состояние резистентности основных респираторных патогенов в России в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Согласно данным, полученным в ходе исследования ПеГАС III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Резистентности к левофлоксацину и другим «респираторным» фторхиноло-

нам среди исследованных штаммов *S. pneumoniae* (n=715) выявлено не было [14].

Грамотрицательные микроорганизмы. Левофлоксацин демонстрирует хорошую активность в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов. К действию препарата чувствительны такие часто встречающиеся респираторные патогены как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы). В России среди штаммов *H. influenzae*, включенных в исследование ПеГАС II в 2003–2005 гг., устойчивости к левофлоксацину и другим фторхинолонам выявлено не было [15]. Активность левофлоксацина против *Pseudomonas aeruginosa* превосходит таковую моксифлоксацина, но уступает активности ципрофлоксацина (табл. 2).

Внутриклеточные микроорганизмы. Внутриклеточные микроорганизмы также высокочувствительны к действию левофлоксацина. Исследование 146 штаммов *Legionella pneumophila*, выделенных в Северной Америке и Европе, продемонстрировало высокую антилегионеллезную активность препарата, превышающую таковую эритромицина, азитромицина и доксициклина. Активность левоф-

¹ European Antimicrobial Resistance Surveillance System

Таблица 2. Активность левофлоксацина и других фторхинолонов против аэробных грамотрицательных микроорганизмов

Возбудители	Левофлоксацин		Ципрофлоксацин		Гатифлоксацин		Моксифлоксацин		Ссылка
	МПК _{90'} , мг/л	Ч, %	МПК _{90'} , мг/л	Ч, %	МПК _{90'} , мг/л	Ч, %	МПК _{90'} , мг/л	Ч, %	
<i>Escherichia coli</i> (n=2562)	≤0,06–8,0	80,4–94,5	≤0,06–2,0	80,1–94,4	≤0,06–4,0	80,8–92,3	>4,0		[6, 9, 12, 16]
<i>H. influenzae</i> , без β-лактамаз (n=14669)	0,015–0,06	99,6–100,0	0,015–0,12	>99,9	0,015–0,03	99,9	≤0,03–0,06	99,9	[8, 12, 17]
<i>H. influenzae</i> , продуцирующие β-лактамазы (n=4606)	0,015–0,06	99,9–100,0	0,015–0,12	100,0	≤0,03	99,6	≤0,03	99,6	[6, 11]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=458)	0,5–8,0	95,0–100,0	0,25–1	95,0–98,0	0,5–1,0	100,0	0,25	98,0	[6, 12, 16]
<i>M. catarrhalis</i> (n=10088)	0,03–0,06	99,5–100	0,015–0,25	99,9–100	≤0,03	100,0	0,06	99,0–100,0	[8, 12]
<i>Proteus mirabilis</i> (n=428)	≤0,05–2,0	91,6	0,12–2,0	85,9	4,0	86,6	>4,0		[6, 8, 9]
<i>P. aeruginosa</i> (n=1515)	0,5–64,0	71,0–94,2	0,25–2,0	72,5	2,0–64,0	69,3–90,4	>4,0		[6, 8, 9, 16]

локсацина в отношении других внутриклеточных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*) сопоставима с таковой доксициклина, но уступает макролидным антибиотикам [18]. Следует отметить, что левофлоксацин по действию в отношении атипичных возбудителей превосходит фторхинолоны II поколения [19].

Анаэробы. Активность левофлоксацина в отношении анаэробов, включая *Bacteroides* spp. и *Clostridium difficile*, ограничена [20].

Постантибиотический эффект

Постантибиотический эффект (ПАЭ) заключается в ингибировании роста бактерий после короткой экспозиции антибиотика и в сохранении этого действия в его отсутствие в течение определенного отрезка времени. Чем более выражен ПАЭ, тем менее вероятно, что бактерии продолжают свой рост в период наличия субингибирующих концентраций препарата в тканях и сыворотке крови. Отсюда очевидно, что ПАЭ предотвращает развитие устойчивости возбудителей. В исследованиях *in vitro* левофлоксацин обладает выраженным ПАЭ как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [20]. Его длительность определяется концентрацией антибиотика. Так, при концентрации препарата, в 10 раз превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК), длительность ПАЭ для *S. pneumoniae* достигает 4,5 часов [21].

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов в значительной степени определяют их клиническую эффективность и безопасность. Оптимальный фармакокинетический профиль левофлоксацина – один из важных факторов, обуславливающий его привлекательность для практического применения. Возможность введения препарата в парентеральной и пероральной лекарственных формах позволяет использовать препарат в рамках ступенчатой терапии.

Абсорбция. Важным преимуществом левофлоксацина является практически абсолютная ($\geq 99\%$) биодоступность (F) при его пероральном приеме (рис. 2), что позволяет использовать одинаковую дозу препарата как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении.

По уровню создаваемой сывороточной концентрации левофлоксацин выигрывает сравнение как с «классическими», так и с другими «респираторными» фторхинолонами (табл. 3). При приеме 500 мг препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) в зависимости от способа введения достигает 5,2–6,3 мг/л [23, 24]. Отмечается линейная зависимость между C_{max} и применяемой дозой антибиотика. При использовании левофлоксацина в дозе 750 мг C_{max} достигает 11,3 мг/л в случае внутривенного введения и 7,1 мг/л при пероральном приеме [25, 26]. Необходимо отметить, что бактерицидный эффект левофлоксацина, как и других фторхинолонов, прямо пропорционален

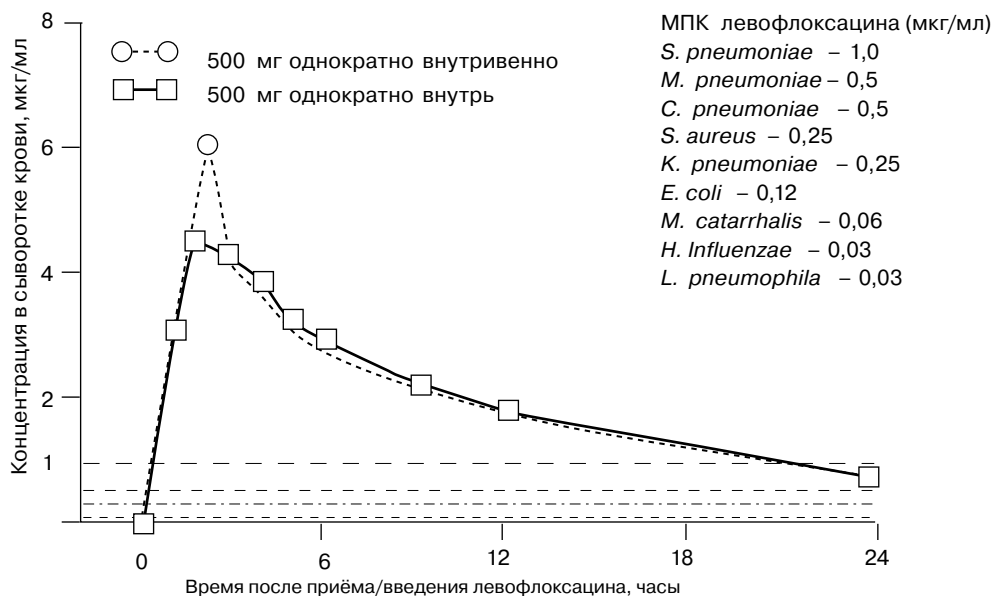


Рис. 2. Динамика концентраций левофлоксацина в сыворотке крови при его внутривенном введении и приеме внутрь [22].

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики фторхинолонов (после однократного введения)

Фторхинолон	Доза, мг, путь введения	F, %	C_{max} , мг/л	T_{max} , мин	$T_{1/2}$, ч	Связь с белками, %	Ссылка
Ципрофлоксацин	500, внутрь	55,6	2,26	80	3,69	35	[27]
	400, в/в		4,5±0,8		3,4±0,5		[28]
Моксифлоксацин	400, внутрь	86,2	2,5	90	13,1	39,4–48	[29,30]
	400, в/в		3,6		15,4		[31]
Гатифлоксацин	400, внутрь	96	3,8±1,0	60	7,8±1,3		[32]
	400, в/в		5,5±1,0		7,4±1,6		[32]
Левофлоксацин	500, внутрь	> 99	5,2±1,3	48±23	6,9±0,8	24–38	[33]
	500, в/в		6,3		6,6		[24]

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной сывороточной концентрации
 $T_{1/2}$ – период полувыведения

его концентрации в организме, а наиболее важным прогностическим фактором успешного применения препарата является отношение $C_{max}/MПК$. Таким образом, при лечении инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов со сниженной чувствительностью к левофлоксацину, целесообразно назначение более высокой дозы антибиотика.

Распределение в организме. От 24 до 38% поступившего в организм левофлоксацина связывается с белками плазмы, образуя неактивную фракцию препарата, остальные же 76–62% представляют собой фракцию, оказывающую антимикробный эффект [22]. Степень сродства к белкам плазмы определяет количество активного вещества в крови и также является предиктором эффективности

применения лекарственного средства. Наименьшая из всех фторхинолонов степень связывания с протеинами является еще одним немаловажным преимуществом левофлоксацина (см. табл. 3).

Помимо высокой C_{max} левофлоксацин создает значительные тканевые (внутри- и внеклеточные) концентрации, многократно превосходящие значения МПК для чувствительных микроорганизмов, что в значительной степени определяет антимикробную эффективность препарата [22]. Концентрации, достигаемые в слизистой бронхов, в жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, в альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах значительно превышают C_{max} . По данным D.L. Drusano и соавт. [34], отношение

концентрации левофлоксацина в жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, к концентрации препарата в плазме составляет 3,18:1,0.

Метаболизм и экскреция. Еще одним достоинством левофлоксацина является устойчивость его молекулы к метаболизму. Всего лишь 5% препарата выводится в измененном виде, т.е. в виде фармакологически неактивной фракцией [22]. Левофлоксацин не подвергается метаболизму ферментами системы цитохрома P450, что определяет отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий [35]. Элиминация препарата осуществляется преимущественно через почки путем гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции, в связи с чем при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) требуется коррекция дозы антибиотика [33].

Длительный период полувыведения и высокие концентрации, создаваемые левофлоксацином в организме, позволяют вводить препарат один раз в сутки.

Возраст и пол пациентов не оказывают существенного влияния на фармакокинетический профиль вводимого антибиотика [36].

Лекарственные взаимодействия. К уменьшению всасывания левофлоксацина, как впрочем и других фторхинолонов, приводит одновременный прием антацидов, железо- и цинксодержащих препаратов, поливитаминов, а также сукральфата и молочных продуктов [37].

При одновременном приеме левофлоксацина с теофиллином, варфарином, дигоксином, циклоспирином клинически значимого взаимодействия между препаратами не выявлено [22].

Клиническая и бактериологическая эффективность

Данные, полученные при изучении этиологии респираторных инфекций, свидетельствуют о том, что структура возбудителей ВП в последние годы не претерпела существенных изменений. Ключевым возбудителем ВП по-прежнему остается *S. pneumoniae*. Существенное значение в этиологии заболевания имеет *H. influenzae*. Среди внутриклеточных патогенов ведущая роль принадлежит *M. pneumoniae*, несколько реже встречаются представители *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp. У пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), возрастает этиологическая роль *S. aureus*, *Legionella* spp., грамотрицательных бактерий. Отмечается высокая распространенность микст-инфекции. Так, частота выделения двух и более микроорганизмов (в т.ч. вне- и внутриклеточных возбудителей, бактерий и виру-

сов) у госпитализированных иммунокомпетентных пациентов с ВП составляет, согласно имеющимся данным, от 6 до 26% [13]. Особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие о распространении во внебольничной среде такого исходно нозокомиального возбудителя как *метициллинорезистентный S. aureus* (MRSA), получившего название «внебольничный MRSA» («community-acquired MRSA», CA-MRSA) [13].

Безусловное лидерство *S. pneumoniae* в ряду возбудителей ВП ограничивает применение фторхинолонов II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин), обладающих субоптимальной антипневмококковой активностью в программе терапии данного заболевания. Левофлоксацин, напротив, характеризуется высокой активностью *in vitro* в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, включая пенициллинорезистентные пневмококки, внутриклеточные и грамотрицательные микроорганизмы. Доказательства эффективности препарата в лечении больных ВП получены в ходе многочисленных контролируемых исследований (табл. 4).

Показательны результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования, в ходе которого была продемонстрирована сопоставимая клиническая и микробиологическая эффективность ступенчатой монотерапии левофлоксацином и комбинированной ступенчатой терапии бета-лактамом и макролидом у больных ВП с высоким риском неблагоприятного исхода. Больным, получавшим левофлоксацин ($n=132$), препарат в первые сутки вводился внутривенно в дозе 500 мг однократно, затем пациенты принимали антибиотик внутрь 500 мг один раз в сутки в течение 7–14 дней. В группе сравнения ($n=137$) пациентам внутривенно или внутримышечно вводился цефтриаксон (1–2 г один раз в сутки) и внутривенно эритромицин (500 мг 4 раза в сутки) с последующим переходом на пероральный прием амоксициллина/клавуланата (875 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки). Анализ полученных данных продемонстрировал, что эффективность монотерапии левофлоксацином не уступает таковой комбинированной антибактериальной терапии [39].

Применение левофлоксацина по 750 мг один раз в сутки у госпитализированных больных ВП сопровождается достоверным уменьшением продолжительности парентерального введения антибиотиков и длительности пребывания пациентов в стационаре по сравнению с таковыми комбинированной терапии (цефтриаксон 1 г один раз в сутки и азитромицин 500 мг один раз в сутки) (рис. 3).

Таблица 4. Эффективность левофлоксацина (500 мг в сутки) при внебольничной пневмонии

Группы пациентов	Эффективность, %		Авторы
	клиническая	бактериологическая	
Левофлоксацин vs. цефтриаксон ± цефуросим ± эритромицин или доксициклин	96* 90	98* 85	T. File, et al. [38]
Левофлоксацин vs. цефтриаксон + эритромицин (амоксициллин/клавуланат + кларитромицин)	89,5 83,1	90,6 82,8	J. Kahn, et al. [39]
Левофлоксацин vs. амоксициллин/клавуланат	95 95	95 94	C. Carbon, et al. [40]
Левофлоксацин vs. кларитромицин	86 88	88 86	M. Gotfried, et al. [41]
Левофлоксацин vs. азитромицин	94 90	92 91	J. D'Ignazio, et al. [42]
Левофлоксацин vs. азитромицин + цефтриаксон	94 92	90 93	E. Frank, et al. [43]

Примечание. * различия достоверны

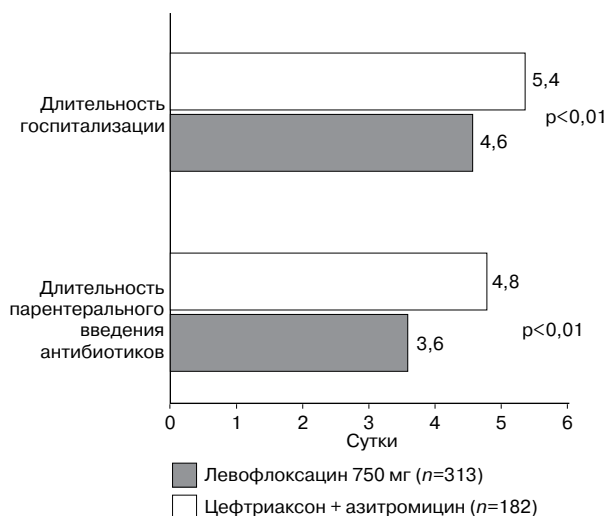


Рис. 3. Эффективность антибиотиков у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией [44]

Подтверждением высокой эффективности левофлоксацина при лечении ВП у больных, нуждающихся в госпитализации и парентеральном введении антибиотиков, явились и результаты недавно опубликованного рандомизированного, двойного слепого, многоцентрового исследования [45]. Часть пациентов, включенных в исследование, получала тигециклин по 500 мг два раза в сутки (n=138), другая часть – левофлоксацин 500 мг один раз в сутки (n=156). Оба препарата вводились внутривенно. В случае достижения критериев, указывающих на возможность перорального приема антибиотика, всем пациентам назначался левофлоксацин по 500 мг один раз в сутки. Согласно полученным данным, средняя продолжительность парентераль-

ного введения АМП в обеих группах составила 5,0 дней. Клиническая эффективность тигециклина и левофлоксацина также оказалась сопоставимой: среди пациентов, получавших ступенчатую терапию, данный показатель составил 96,8 и 95,6% соответственно [45].

Клиническая неэффективность стартовой эмпирической антибактериальной терапии ВП сопровождается значительным повышением риска летального исхода заболевания. В связи с этим особый интерес вызывают результаты проспективного многоцентрового исследования с участием госпитализированных пациентов с ВП (n=1424). Авторами исследования было показано, что монотерапия фторхинолонами (в 89,5% случаев пациентам назначался левофлоксацин) сопровождается достоверно меньшей частотой терапевтических неудач по сравнению с назначением бета-лактамов [46].

Показательны и недавно опубликованные результаты исследования, целью которого явилось изучение сравнительной эффективности антибиотикотерапии ВП тяжелого течения у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. В ходе исследования часть больных (n=32) получала бета-лактамы в комбинации с левофлоксацином, другая (n=38) – бета-лактамы в комбинации с фторхинолонами II поколения (офлоксацином либо ципрофлоксацином). При анализе полученных данных были выявлены три независимых фактора, ассоциирующихся с повышением летальности у данной категории пациентов: возраст >70 лет, наличие септического шока и стартовая терапия бета-лактамом в комбинации с фторхинолоном II поколения [47].

Особого внимания заслуживают данные мета-анализа 23 рандомизированных контролируемых

Таблица 5. Эффективность различных режимов дозирования левофлоксацина при внебольничной пневмонии

Категория пациентов	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность, %		Авторы
			клиническая	бактериологическая	
ВП	256	750 мг 1 р/сут 5 дней	92,4	93,2	L. Dunbar, et al. [54]
	272	500 мг 1 р/сут 10 дней	91,1	92,4	
ВП, вызванная «атипичными» возбудителями	77	750 мг 1 р/сут 5 дней	95,5		L. Dunbar, et al. [55]
	57	500 мг 1 р/сут 10 дней	96,5		
ВП тяжелого течения	101	750 мг 1 р/сут 5 дней	90,8	88,9	A. Shorr, et al. [56]
	118	500 мг 1 р/сут 10 дней	85,5	87,5	
ВП у лиц пожилого возраста (≥65 лет)	80	750 мг 1 р/сут 5 дней	89	90,3	A. Shorr, et al. [57]
	97	500 мг 1 р/сут 10 дней	91,9	87,5	

исследований, посвященных оценке эффективности применения антибиотиков при ВП. Согласно данным, полученным в ходе открытых исследований, клиническая эффективность «респираторных» фторхинолонов, в том числе и левофлоксацина, превосходит таковую других групп АМП, в том числе бета-лактамов в комбинации с макролидами. Вместе с тем следует отметить, что в ходе двойных слепых рандомизированных исследований данного преимущества продемонстрировать не удалось: летальность пациентов при лечении ВП различными группами АМП оказалась сопоставимой [48].

Подтверждена успешность применения левофлоксацина и при «атипичной» этиологии ВП. Так, в ходе исследования, проведенного V.L. Yu и соавт., пациенты с установленным диагнозом ВП, вызванной *L. pneumophila*, получали левофлоксацин по 500 мг один раз в сутки внутривенно или внутрь в течение 7–14 дней. Анализ полученных результатов продемонстрировал высокую клиническую и бактериологическую эффективность проводимой терапии, составившую при легионеллезной пневмонии легкого/среднетяжелого течения 92,2 и 100%, а при тяжелой пневмонии – 88,9 и 88,9% соответственно [49]. При сравнении эффективности левофлоксацина и макролидных антибиотиков у пациентов данной категории было показано превосходство «респираторного» фторхинолона: его назначение ассоциируется с более быстрым достижением стойкой апирекии и сокращением длительности пребывания пациентов в стационаре [50–52]. Полученные данные позволили рассма-

тривать левофлоксацин в качестве препарата выбора при лечении легионеллезной пневмонии [13].

Большое внимание в настоящее время уделяется длительности применения антибиотиков при ВП. Немаловажным преимуществом левофлоксацина является возможность его использования в программе короткого курса терапии заболевания [53]. Согласно результатам проведенных исследований, клиническая и бактериологическая эффективность применения антибиотика в дозе 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней сопоставима с таковыми при 10-дневном назначении «респираторного» фторхинолона в дозе 500 мг один раз в сутки (табл. 5).

Так, в частности, в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, выполненного L.M. Dunbar и соавт., часть пациентов с ВП ($n=256$) получала левофлоксацин по 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней, другая часть ($n=272$) – по 500 мг один раз в сутки в течение 10 дней. Антибиотик вводился внутривенно или принимался внутрь. При стратификации по шкале PSI (Pneumonia Severity Index) число пациентов, соответствующих III–IV классам, составило в группах сравнения 39,5 и 45,2% соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что клиническая и микробиологическая эффективность сравниваемых режимов дозирования «респираторного» фторхинолона оказались сопоставимыми [54].

Безопасность

Применение фторхинолонов, как и любых других АМП, ассоциируется с возможностью развития *нежелательных явлений* (НЯ). В то же время, сле-

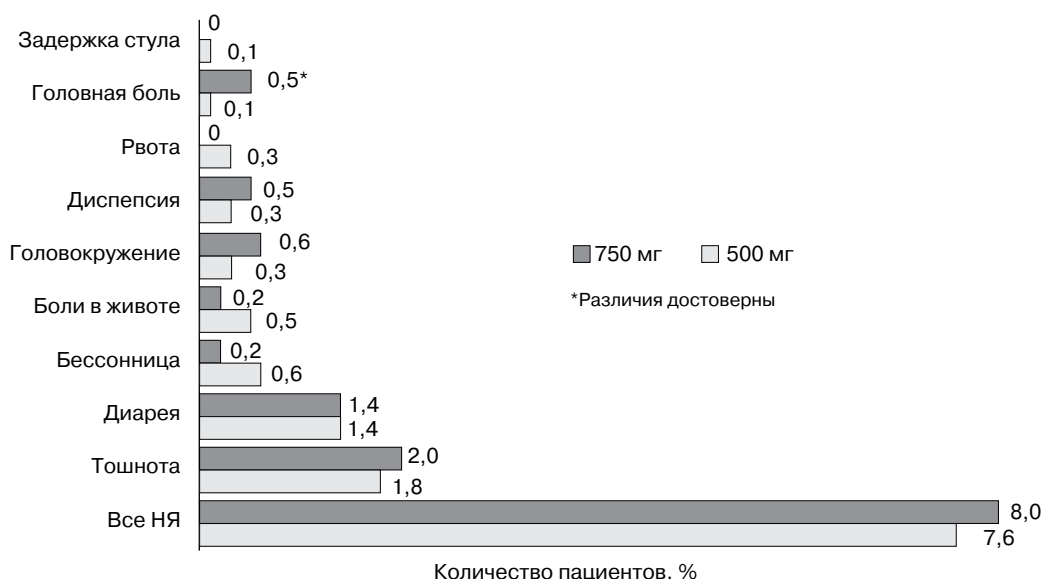


Рис. 4. Частота нежелательных явлений при различных режимах дозирования левофлоксацина у пациентов с ИНДП [58].

дует отметить, что вероятность их возникновения, спектр и выраженность различны при использовании отдельных представителей данной группы антибиотиков. Среди НЯ, ассоциирующихся с приемом фторхинолонов, традиционно упоминаются артро- и тендинопатии, гастроинтестинальные реакции, фотосенсибилизация, влияние на центральную нервную систему, удлинение электрокардиографического интервала QT, гепатотоксичность.

Вместе с тем, многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, и, самое главное, многолетний опыт его успешного клинического использования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. В большинстве случаев НЯ, возникающие при приеме антибиотика, являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены фторхинолона [36]. Профиль безопасности высокодозного режима дозирования левофлоксацина характеризуют обобщенные результаты ряда клинических исследований препарата у пациентов с ИНДП, в ходе которых суммарно 1141 больной принимал препарат в дозе 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней и 3268 больных – по 500 мг один раз в сутки в течение 10 дней. Согласно полученным данным, различий в частоте выявленных НЯ установлено не было (рис. 4).

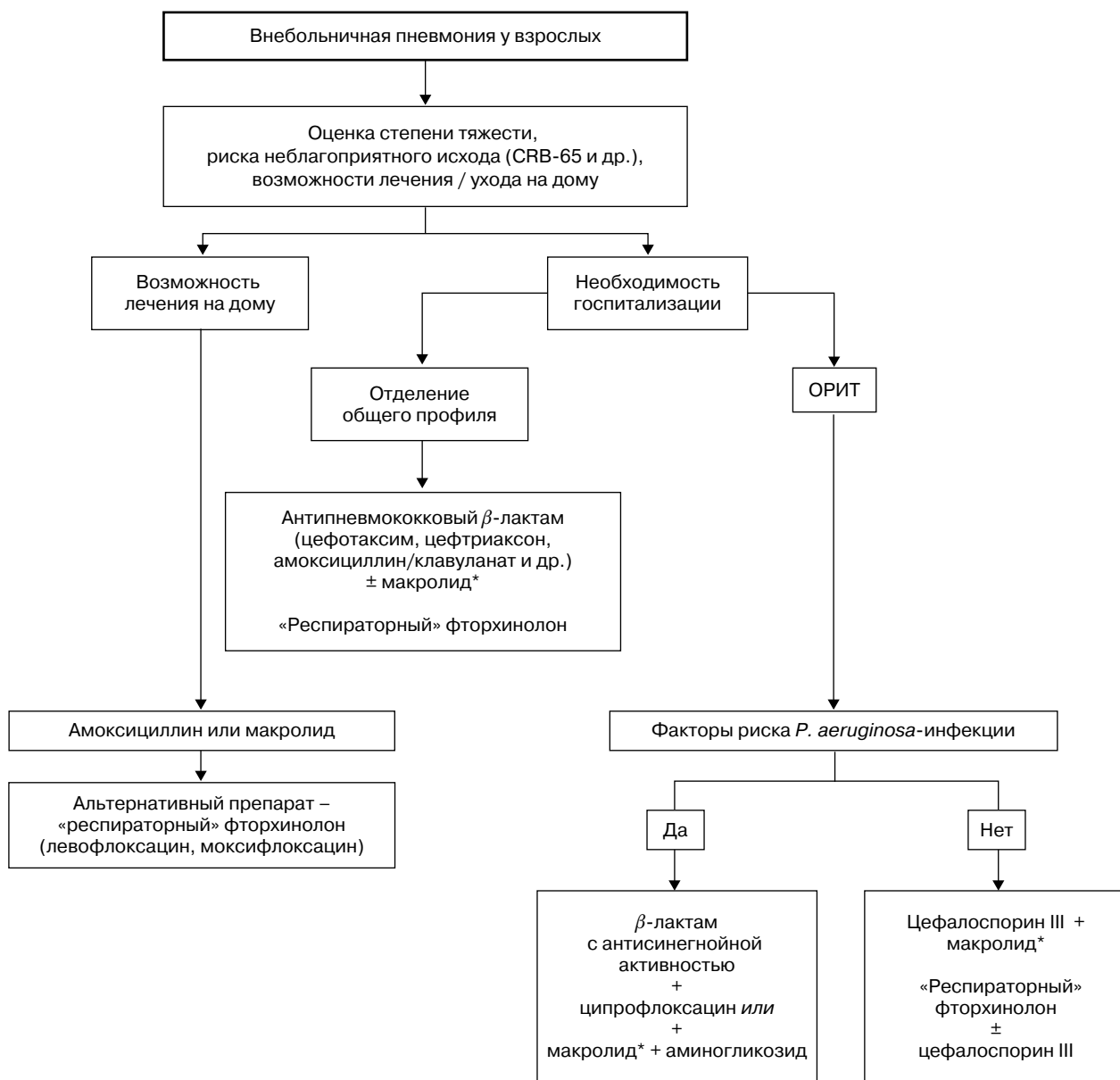
Как и большинство других антибиотиков, левофлоксацин может способствовать росту *Clostridium difficile*, что, в свою очередь, может привести к подавлению нормальной микрофлоры кишечника и развитию *C.difficile*-ассоциированной диареи.

Прием препарата, как и других фторхинолонов, может сопровождаться повреждением опорно-двигательного аппарата [59]. Благодаря своей химической структуре левофлоксацин обладает малым потенциалом фототоксичности (частота повреждения кожи при приеме антибиотика составляет всего 0,03%) и характеризуется минимальной вероятностью аритмогенного действия [59]. Левофлоксацин не рекомендован для применения у лиц младше 18 лет, беременных и кормящих.

Заключение

За два десятилетия, прошедших с появления левофлоксацина на фармацевтическом рынке, накоплен огромный фактический опыт, свидетельствующий о терапевтической привлекательности препарата. К очевидным достоинствам антибиотика следует отнести высокую активность в отношении респираторных патогенов, оптимальные фармакокинетические характеристики, доказанную эффективность и хорошую переносимость.

Несмотря на многолетнюю историю широкого использования, левофлоксацин остается одним из наиболее успешных антибиотиков, применяемых для лечения ВП, что находит отражение на страницах современных рекомендаций по ведению пациентов данной категории. В частности, в последней версии согласительных рекомендаций ERS/ESCMID (Европейское респираторное общество/Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям) «респираторные» фторхинолоны, в том числе и левофлокса-



* следует отдавать предпочтение «новым» макролидным антибиотикам

Рис 5. Схема эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых [13].

цин, рассматриваются в качестве альтернативных препаратов для лечения ВП в амбулаторных условиях и одного из вариантов выбора антибактериальной терапии в стационаре [13].

Рекомендации европейских экспертов по эмпирической терапии ВП представлены на рис. 5.

Вместе с тем, следует отметить, что, несмотря на успешное применение левофлоксацина, будущее препарата, в том числе и его эффективность при ВП, зависит от его обоснованного использования и рационального назначения в качестве «респираторного» препарата.

Литература

1. Andriaenssens N., Coenen S., Versporten A., et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). J Antimicrob Chemother 2011; 66(Suppl.6):47-56.
2. Drlica K. & Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiology and Molecular Biology Reviews 1997; 61:377-92.

3. Hawkey P.M. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl. S1):29-35.
4. Hooper D.C. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates* 1999; 2:38-55.
5. Hoshino K., Kitamura A., Morrissey I., Sato K., Kato J. & Ikeda H. Comparison of inhibition of *Escherichia coli* topoisomerase IV by quinolones with DNA gyrase inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2623-7.
6. Huband M.D., Cohen M.A., Zurack M., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of PD 0305970 and PD 0326448, new bacterial gyrase/topoisomerase inhibitors with potent antibacterial activities versus multidrug-resistant gram-positive and fastidious organism groups. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(4):1191-201.
7. Huband M.D., Brightly K.E., Monohan R., et al. *In vitro* antibacterial activity of CE-156811, CP-919474, and CP-929898: novel hygromycin A analogs compared to levofloxacin and other antibacterial agents against 1220 recent clinical isolates [abstract no. F1-1963]. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006 Sep 27-30; San Francisco.
8. Nilius A.M., Shen L.L., Hensey-Rudolf D., et al. *In vitro* antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (10):3260-9.
9. Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58(1):19-26.
10. Goff D.A., Dowzicky M.J. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative *in vitro* activity of tigecycline, a glycylicline antimicrobial. *J Med Microbiol* 2007; 56(9):1189-95.
11. Hoban D., Waites K., Felmingham D. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in North America in 1999-2000: findings of the PROTEKT surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45(4):251-9.
12. Gordon K.A., Sader H.S., Jones R.N. Contemporary re-evaluation of the activity and spectrum of grepafloxacin tested against isolates in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47(1):377-83.
13. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 6):1-59.
14. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12(4):29-41.
15. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Москва, 2010, 106 с.
16. Bouchillon S., Hackel M., Johnson J., et al. The carbapenem PZ-601 has potent *in vitro* Gram-positive, Gram-negative and anaerobic bacterial activity (poster F1-343). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sep 17-20; Chicago.
17. Soriano F., Granizo J.J., Coronel P., et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23(3):296-9.
18. Critchley I., Jones M.E., Heinze P. et al. *In vitro* activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:214-21.
19. Anderson M.I., MacGowan A.P. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl. S1):1-11.
20. Croom K.F., Goa K.L. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63(24):2769-802.
21. Spangler S., Bajaksouzian S., Jacobs M.R. et al. Postantibiotic effect of levofloxacin against pneumococci. *Drugs* 1999; 58 (Suppl.2):378-80.
22. Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:101-19.
23. Holland M., Chien S., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of levofloxacin following once- or twice-daily 500 mg administration. *Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones*; 1994 Aug 25-27; Singapore.
24. Holland M., Chien S., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of intravenous levofloxacin following once- or twice-daily administration. *Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones*; 1994 Aug 25-27; Singapore.
25. Chow A.T., Fowler C.L., Williams R.R., et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(7):2122-5.
26. Chien S.C. Wong F.A., Fowler C.L., et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(4):885-8.
27. LeBel M., Vallee F., Bergeron M. Tissue penetration of ciprofloxacin after single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:501-5.
28. Gonzalez M., Moranchel A., Duran S. et al. Multiple-doses pharmacokinetics of ciprofloxacin administered intravenously to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:235-9.
29. Stass H., Dalhoff A., Kubitzka D. et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2060-5.
30. Stass H., Kubitzka D. Basic pharmacokinetics of moxifloxacin. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2):225-6.

31. Stass H., Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:83-90.
32. Gatifloxacin T. Princeton (NJ): Bristol-Meyers Squibb Co, 2000. (Data on file).
33. Keller I., Lubasch A., Rau M. et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin after a single in healthy volunteers [abstract 30]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 Sep 26-29:San Francisco.
34. Drusano G.L., Preston S.L., Gotfried M.H. et al. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:586-9.
35. Guay D.R.P. Implications of quinolones pharmacokinetic drug interactions. *Hosp Pharm* 1997; 32:677-90.
36. Langtry H.D., Lamb H.M. Levofloxacin: its use in infections of respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998 Sep; 56:487-515.
37. Zhanel G.G., Walkty A., Vercaigne L. et al. The new fluoroquinolones: a critical review. *Can J Infect Dis* 1999; 10(3):207-38.
38. File TM Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(9):1965-72.
39. Kahn J.B., Weisinger B.A., Olson W.H. et al. Treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality (abstract); American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Midyear Clinical Meeting, New Orleans, 2001.
40. Carbon C., Ariza H., Rabie W.J., et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5(12):724-32.
41. Gotfried M.H., Dattani D., Riffer E. et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets with levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:736-51.
42. D'Ignazio J., Camere M.A., Lewis D.E., et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4035-41.
43. Frank E., Liu J., Kinasewitz G., et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1292-308.
44. Frei C.R., Jaso T.C., Mortensen E.M., et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:859-68.
45. Ramirez J.A., Cooper A.C., Wiemken T., et al. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Tigecycline vs. Levofloxacin. *BMC Infectious Disease* 2012; 12:159.
46. Menendez R., Torres A., Zalacain R., et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59:960-65.
47. Olive D., Georges H., Devos D., et al. Severe pneumococcal pneumonia: impact of new quinolones on prognosis. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:66.
48. Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos A., et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179(12):1269-77.
49. Yu V.L., Williams R.R., Stout J.E. et al. Levofloxacin is safe and effective in the management of community-acquired pneumonia (CAP) due to *Legionella*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. 1):45.
50. Blazquez-Garrido R.M., Espinosa Parra F.J., Alemany France's L. et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaire's disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005; 40:800-6.
51. Mykietiuik A., Carratala` J., Ferna'ndez-Sabe` N. et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:794-9.
52. Sabria` M, Pedro-Botet ML, Go'mez J et al. For the Legionnaires' disease therapy group. Fluoroquinolones versus macrolides in the treatment of Legionnaire's disease. *Chest* 2005; 128:1401-5.
53. Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin. A review of its use a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs* 2008; 68(4):535-65.
54. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P., et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37(6):752-60.
55. Dunbar L.M., Khashab M.M., Kahn J.B., et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(4):555-63.
56. Shorr A.F., Khashab M.M., Xiang J.X., et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006; 100(12):2129-36.
57. Shorr A.F., Zadeikis N., Xiang J.X., et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005; 27(8):1251-9.
58. Khashab M.M., Xiang J., Kahn J.B. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trial for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(10):1997-2006.
59. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl. 2):144-57.