

## Возможности клинического применения левофлоксацина

*Е. А. Прохорович, доктор медицинских наук, Е. Г. Силина, кандидат медицинских наук  
МГМСУ, Москва*

Антибактериальные препараты из группы фторхинолонов занимают одно из ведущих мест в лечении различных бактериальных инфекций, в том числе в амбулаторных условиях. Однако столь популярные в настоящее время ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, пефлоксацин обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных возбудителей, умеренной активностью против атипичных возбудителей и малоактивны в отношении пневмококков и стрептококков, что значительно ограничивает их применение, особенно при респираторных инфекциях.

В последнее десятилетие в клиническую практику стали входить новые препараты из этой группы — т. наз. новые фторхинолоны, которые сохраняют высокую активность против грамотрицательных возбудителей, свойственную их предшественникам, и при этом значительно более активны против грамположительных и атипичных микроорганизмов. Одним из таких препаратов является левофлоксацин. По химической структуре он представляет собой левовращающий изомер офлоксацина. Широкий спектр антибактериальной активности, высокая безопасность, удобные фармакокинетические свойства обуславливают возможность его широкого применения при различных инфекциях.

### Механизм действия

Левофлоксацин обладает быстрым бактерицидным действием, поскольку проникает внутрь микробной клетки и подавляет, так же как и фторхинолоны первого поколения, ДНК-гиразу (топоизомеразу II) бактерий, что нарушает процесс образования бактериальной ДНК. Ферменты клеток человека не чувствительны к фторхинолонам, и последние не оказывают токсического действия на клетки макроорганизма. В отличие от препаратов прежнего поколения новые фторхинолоны ингибируют не только ДНК-гиразу, но и второй фермент, ответственный за синтез ДНК, — топоизомеразу IV, выделенную у некоторых микроорганизмов, прежде всего грамположительных. Считается, что именно воздействием на этот фермент объясняется высокая антипневмококковая и антистафилококковая активность новых фторхинолонов.

Левофлоксацин обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом, достоверно более длительным по сравнению с ципрофлоксацином, а также длительным (2-3 часа) субингибирующим действием.

Под действием левофлоксацина отмечено повышение функции полиморфноядерных лимфоцитов у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Показано его иммуномодулирующее воздействие на тонзиллярные лимфоциты у больных хроническим тонзиллитом. Полученные данные позволяют говорить не только об антибактериальной активности, но и о синергическом противовоспалительном и антиаллергическом действии левофлоксацина.

### Спектр антимикробной активности

Левофлоксацин характеризуется широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе внутриклеточные возбудители (табл. 1).

При сравнении эффективности различных антибактериальных препаратов в отношении возбудителей респираторных инфекций было выявлено, что левофлоксацин в отношении противомикробной активности превосходит остальные препараты. К нему оказались чувствительны все штаммы пневмококка, в том числе пенициллинрезистентные, при сравнительно более низкой чувствительности пневмококков к препаратам сравнения: офлоксацин — 92%, цiproфлоксацин — 82%, кларитромицин — 96%, азитромицин — 94%, амоксициллин/клавуланат — 96%, цефутоксим — 80%. К левофлоксацину оказались также чувствительны все штаммы моракселлы катаралис, гемофильной палочки и метициллин чувствительного золотистого стафилококка, 95% штаммов клебсиеллы пневмонии.

## Резистентность

Возможность широкого клинического использования левофлоксацина и других новых фторхинолонов заставляет задуматься об опасности развития резистентности к ним. Хромосомные мутации являются основным механизмом, обеспечивающим устойчивость микробов к фторхинолонам. При этом происходит постепенное накопление мутаций в одном или двух генах и ступенчатое снижение чувствительности. Развитие клинически значимой резистентности пневмококков к левофлоксацину наблюдается после трех мутаций, а следовательно, представляется маловероятным. Это подтверждается и экспериментальными данными: левофлоксацин вызывал спонтанные мутации в 100 раз реже, чем цiproфлоксацин, независимо от чувствительности тестируемых штаммов пневмококка к пенициллину и макролидам. Широкое использование препарата в последние годы в США и Японии не привело к росту резистентности к нему. По данным K. Yamaguchi et al., 1999, чувствительность бактерий к левофлоксацину за пять лет, т. е. с момента начала его широкого применения, не изменилась и превышает 90% как для грамотрицательных, так и для грамположительных возбудителей.

Большой риск развития антибиотикорезистентности связан не с пневмококками, а с грамотрицательными бактериями. В то же время, по некоторым данным, применение левофлоксацина в отделениях интенсивной терапии не сопровождается значимым ростом резистентности грамотрицательной кишечной флоры.

## Фармакокинетика

Левофлоксацин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его биодоступность составляет 99% и более. Так как левофлоксацин почти не подвергается метаболизму в печени, это способствует быстрому достижению максимальной его концентрации в крови (значительно более высокой, чем у цiproфлоксацина). Так, при назначении добровольцам стандартной дозы фторхинолона значения его максимальной концентрации в крови при приеме левофлоксацина составляли 2,48 мкг/мл/70 кг, цiproфлоксацина — 1,2 мкг/мл/70 кг.

После приема разовой дозы левофлоксацина (500 мг) его максимальная концентрация в крови, равная  $5,1 \pm 0,8$  мкг/мл, достигается через 1,3-1,6 часа, при этом бактерицидная активность крови против пневмококков сохраняется до 6,3 часа независимо от их чувствительности к пенициллинам и цефалоспорином. Более длительное время, до 24 часов, сохраняется бактерицидное действие крови на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

Период полувыведения левофлоксацина составляет 6-7,3 часа. Около 87% принятой дозы препарата выделяется с мочой в неизменном виде в течение последующих 48 часов.

Левофлоксацин быстро проникает в ткани, при этом уровни тканевых концентраций препарата выше, чем в крови. Особенно высокие концентрации устанавливаются в тканях и жидкостях респираторного тракта:

альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов, бронхиальном секрете. Левофлоксацин также достигает высоких концентраций внутри клеток.

Длительный период полувыведения, достижение высоких тканевых и внутриклеточных концентраций, а также наличие постантибиотического действия — все это позволяет назначать левофлоксацин один раз в сутки.

#### Лекарственные взаимодействия

Биодоступность левофлоксацина снижается при одновременном приеме с антацидами, сукральфатом, препаратами, содержащими соли железа. Интервал между приемом этих лекарственных средств и левофлоксацина должен составлять не менее 2 часов. Других клинически значимых взаимодействий левофлоксацина выявлено не было.

#### Клиническая эффективность

Существует много публикаций, посвященных результатам клинических исследований эффективности применения левофлоксацина. Ниже представлены наиболее значимых из них.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 590 пациентов, сравнивалась эффективность и безопасность двух режимов лечения: левофлоксацина в/в и/или перорально в дозе 500 мг в сутки и цефтриаксона в/в 2,0 г в сутки; и/или цефуросима перорально 500 мг два раза в сутки в комбинации с эритромицином или доксициклином у больных с внебольничной пневмонией. Длительность терапии 7–14 дней. Клиническая эффективность составила 96% в группе левофлоксацина и 90% в группе, получавшей цефалоспорины. Эрадикация возбудителей была достигнута соответственно у 98 и 85% больных. Частота нежелательных действий в группе левофлоксацина составляла 5,8%, а в группе сравнения 8,5%.

В другом большом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность лечения больных с тяжелой пневмонией левофлоксацином 1000 мг в сутки и цефтриаксоном — 4 г в сутки. Первые дни левофлоксацин назначили в/в, затем перорально. Результаты лечения в обеих группах оказались сопоставимы, но в группе цефтриаксона наблюдалась достоверно более частая смена антибиотика в первые дни лечения — из-за недостаточного клинического эффекта.

Сопоставимые результаты были получены и при сравнении групп пациентов, получавших лечение левофлоксацином и коамоксиклавом.

Эффективность монотерапии левофлоксацином изучалась у более чем 1000 пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническая и бактериологическая эффективность составляли здесь 94 и 96% соответственно.

Фармакоэкономические исследования показали, что общие затраты на лечение пациентов левофлоксацином и комбинацией цефалоспорины и макролида сопоставимы или даже несколько ниже в группе левофлоксацина.

У пациентов с обострением хронического бронхита сравнивалась эффективность лечения левофлоксацином в дозе 500 мг в сутки перорально и цефуроксимом аксетила внутрь 500 мг два раза в сутки. При этом клиническая и бактериологическая эффективность не различалась в зависимости от групп и составляла 77–97%.

Таким образом, в настоящее время можно считать доказанной высокую эффективность левофлоксацина при респираторных инфекциях нижних дыхательных путей. Результаты проведенных исследований позволили включить левофлоксацин как препарат первого ряда или альтернативный в схему лечения пациентов с внебольничной пневмонией и обострениями хронического бронхита (табл. 2).

В последние годы левофлоксацин стал более широко использоваться и при других инфекционных заболеваниях. Так, появились сообщения, касающиеся его успешного применения у больных с острыми синуситами. Левофлоксацин в 100% случаев активен против наиболее часто встречающихся бактериальных возбудителей этого заболевания; по эффективности он сопоставим с амоксициллином/клавуланатом в больших дозах и значительно превосходит цефалоспорины, котримоксазол, макролиды и доксициклин.

Среди возбудителей урологических инфекций наблюдается рост резистентности к широко используемым антибактериальным препаратам. Так, за период с 1992 по 1996 год отмечено увеличение устойчивости *E. Coli* и *S. saprophyticus* к котримоксазолу — на 8–16% и к ампициллину — на 20%. Устойчивость к ципрофлоксацину, нитрофуранам и гентамицину возрасла за этот же период на 2%. Применение левофлоксацина у пациентов с осложненными мочевыми инфекциями в дозе 250 мг в сутки оказалось эффективным у 86,7% пациентов.

Выше приводились фармакокинетические показатели высокого содержания левофлоксацина в тканях. Это наряду с антимикробным спектром препарата послужило основанием для его использования с целью профилактики инфекционных осложнений при эндоскопических методах лечения и диагностики, например при ретроградной холангиопанкреатографии и для периперационной профилактики в ортопедии.

Применение левофлоксацина в этих ситуациях представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

#### Безопасность

Левофлоксацин считается одним из самых безопасных антибактериальных препаратов. Однако при его назначении существует ряд ограничений.

У пациентов с нарушением функции печени корректировать дозу препарата не нужно, но нарушение функции почек при снижении клиренса креатинина (менее 50 мл/мин) требует уменьшения дозы препарата. Дополнительный прием левофлоксацина после проведения гемодиализа или амбулаторного перитонеального диализа не требуется.

Левифлоксацин не применяется у беременных и кормящих женщин, у детей и подростков. Препарат противопоказан пациентам, у которых в анамнезе имеются нежелательные реакции на лечение фторхинолонами.

У больных пожилого и старческого возраста при приеме левифлоксацина не выявлено повышенного риска развития нежелательных побочных реакций и не требуется коррекции доз.

Контролируемые клинические исследования показали, что побочные реакции при применении левифлоксацина возникают редко и большей частью не являются серьезными. Существует зависимость между дозой препарата и частотой развития НД: при суточной дозе 250 мг их частота не превышает 4,0–4,3%, при дозе 500 мг/сут. — 5,3–26,9%, при дозе 1000 мг/сут. — 22–28,8%. Наиболее часто наблюдались симптомы желудочно-кишечной диспепсии — тошнота и диарея (1,1–2,8%). При внутривенном введении возможно покраснение места инъекции, иногда наблюдается развитие флебитов (1%).

#### Дозирование

Левифлоксацин выпускается в двух формах: для внутривенного введения и приема внутрь. Применяется по 250-500 мг один раз в сутки, при тяжелых инфекциях возможно назначение по 500 мг два раза в сутки. При внебольничной пневмонии длительность лечения составляет 10-14 дней, при обострении хронического бронхита — 5-7 дней.

Таблица 1. Спектр противомикробной активности левифлоксацина

Высокоактивен	Умеренно активен	Малоактивен
<i>S. pneumoniae</i> Стрептококки Стафилококки Хламидии Микоплазма Легионелла <i>H. parainfluenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. pertussis</i> Иерсинии Сальмонеллы <i>Citrobacter</i> spp. <i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp. <i>P. mirabilis, vulgaris</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>C. perfringens</i> <i>B. urealyticus</i>	Энтерококки Листерии <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>S. spp.</i> <i>S. marcescens</i> <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>C. difficile</i> <i>Pseudomonas</i> spp. Фузобактерии Грибы Вирусы <i>M. morgani</i>

Рекомендации Американского общества инфекционных заболеваний по эмпирической антибактериальной терапии

Клиническая ситуация	Антибиотики выбора	Альтернативные антибиотики
Амбулаторное лечение пневмонии	Макролиды или новые	Доксициклин (у больных моложе 50 лет без

Вероятный возбудитель - пенициллинрезистентный пневмококк Аспирационная пневмония Вероятность комбинации пневмококка и Г- возбудителей	фторхинолоны	факторов риска) Новые фторхинолоны Амоксициллин / клавуланат, клиндамицин Амоксициллин / клавуланат, цефуросим аксетил
Лечение пневмонии в терапевтическом стационаре	Цефалоспорины III+ макролиды / новые фторхинолоны	
Лечение пневмонии в отделении интенсивной терапии Аспирационная пневмония У пациентов с хроническими заболеваниями легких	Цефалоспорины III+ макролиды / новые фторхинолоны	Новые фторхинолоны + клиндамицин/ метронидазол, β-лактамы / ингибиторы β- лактамаз Антисинегнойные пенициллины / антисинегнойные цефалоспорины / карбопенемы + макролид / новый фторхинолон

- Левофлоксацин обладает широким спектром действия, включающим большинство грамположительных и грамотрицательных возбудителей, в том числе внутриклеточно расположенных
- В отличие от ранее применявшихся фторхинолонов левофлоксацин высокоактивен против грамположительных кокков, в том числе пневмококков, устойчивых к пенициллину, эритромицину. Кроме того, левофлоксацин более активен по отношению к атипичным возбудителям. Левофлоксацин обладает удобными фармакокинетическими свойствами: высокой биодоступностью, длительным периодом полувыведения, что позволяет использовать его раз в сутки, создает высокие тканевые и внутриклеточные концентрации
- Препарат не метаболизируется в печени, не имеет нежелательных лекарственных взаимодействий; не требует коррекции дозы у больных пожилого возраста. Левофлоксацин хорошо переносится и является одним из самых безопасных антибактериальных препаратов
- Перспективным представляется использование препарата при инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, для профилактики осложнений в хирургии
- Наличие двух форм препарата — для парентерального и перорального применения — позволяет использовать его в режиме ступенчатой терапии, что наряду с возможностью однократного приема значительно облегчает труд медперсонала и удобно для пациента