

ИЗУЧЕНИЕ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В РОССИИ

В.П.Яковлев, С.В.Яковлев. Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, Москва; Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Антимикробные препараты группы фторхинолонов в настоящее время занимают одно из ведущих мест в химиотерапии бактериальных инфекций. Обладая широким антимикробным спектром, благоприятными фармакокинетическими свойствами, низкой токсичностью, они нашли широкое применение при лечении многих инфекций различного генеза и локализации. Имея необычный механизм антимикробного действия (ингибирование ключевого фермента микробной клетки – ДНК-гиразы), фторхинолоны проявляют активность в отношении многих бактерий, у которых резистентность к препаратам других фармакологических групп обусловлена другими механизмами.

Наряду с этим одним из недостатков ранних фторхинолонов является низкая активность в отношении грамположительных микроорганизмов, в частности *S. pneumoniae*. Учитывая, что пневмококк является одним из основных возбудителей инфекций дыхательных путей, а в настоящее время он проявляет высокую резистентность к β-лактамам и макролидам (основным группам препаратов, применяемым для лечения респираторных инфекций), создание новых препаратов группы фторхинолонов с активностью в отношении грамположительных микробов является весьма своевременным. В результате исследований были получены новые соединения группы фторированных хинолонов, которые, сохраняя высокую активность ранних препаратов в отношении грамотрицательных бактерий, оказывают антимикробное действие на грамположительные микробы. Одним из таких препаратов является левофлоксацин.

В отличие от других новых фторхинолонов, которые были получены путем химического синтеза, левофлоксацин, являясь левовращающим оптическим изомером офлоксацина, был выделен из рацемической формы последнего (офлоксацин является рацематом, состоящим из правовращающего микробиологически неактивного изомера и левовращающего изомера, обладающего высокой антимикробной активностью, которая и определяла свойства офлоксацина как противомикробного препарата). Выделенный левовращающий изомер (левофлоксацин) оказался более активным соединением, имеющим более широкий антимикробный спектр, чем офлоксацин. Важным свойством левофлоксацина является его действие на многие клинически значимые грамположительные микробы и атипичные микроорганизмы при сохранении высокой активности в отношении многих грамотрицательных бактерий. Широкое предрегистрационное многоцентровое изучение левофлоксацина во многих странах Европы и Америки, а также многочисленные послерегистрационные исследования показали его хорошую клиническую эффективность при лечении различных инфекций, а также хорошую переносимость.

В ряде обзорных работ, опубликованных в отечественных медицинских периодических изданиях, освещаются свойства левофлоксацина (антимикробная активность, особенности фармакокинетики) и результаты многочисленных зарубежных исследований по клинической оценке эффективности и безопасности препарата [4, 15, 22, 25, 26, 32, 37, 40–43, 47, 48]. В различных медицинских учреждениях России проведено широкое экспериментальное и клиническое изучение левофлоксацина.

Известно, что формирование микроорганизмами устойчивости к антибиотикам снижает эффективность терапии как внебольничных, так и госпитальных инфекций различной

локализации. Наибольшие проблемы как во всем мире, так и в России связаны с распространением антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae*, одного из основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций. Пятилетнее наблюдение за динамикой антибиотикорезистентности в Москве показало повышение устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам в 2002 г.; при этом если выявляемая устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином III поколения не сопровождается клинической неэффективностью этих антибиотиков при инфекциях дыхательных путей, то устойчивость к макролидам сопровождается клиническими неудачами. В связи с этим при лечении инфекций дыхательных путей повышается роль фторхинолонов, причем лишь фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью, к которым принадлежит левофлоксацин. Устойчивость пневмококков к левофлоксацину находится в России на минимальном уровне. Уровень резистентности к основным антибактериальным препаратам среди *Haemophilus influenzae*, второго по значимости респираторного патогена, в Москве в настоящее время невысок (к ампициллину – 4,5%, ко-тримоксазолу – 13%, тетрациклину – 2%); все штаммы гемофильной палочки были высокочувствительны к левофлоксацину. Среди штаммов *Escherichia coli*, основного возбудителя инфекций мочевыводящих путей, отмечается высокая частота устойчивости к наиболее широко применяемым препаратам – ампициллину (63%) и ко-тримоксазолу (50%), при сохранении 100% чувствительности к левофлоксацину. Уровень антибиотикорезистентности среди других возбудителей инфекций мочевыводящих путей выше, чем среди *Escherichia coli*, но при этом наименьший уровень устойчивости характерен для левофлоксацина. В целом распространение антибиотикорезистентности на территории России характеризуется значительной неоднородностью. На основании имеющихся данных о частоте устойчивости среди ведущих возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций определяется место левофлоксацина в современной антибактериальной терапии: левофлоксацин (наряду с β -лактамами) является препаратом выбора для эмпирической терапии внебольничных респираторных инфекций (прежде всего – пневмонии); левофлоксацин является средством выбора для эмпирического лечения внебольничных инфекций мочевыводящих путей; применение левофлоксацина для эмпирической терапии госпитальных инфекций недостаточно оправдано (применение возможно только при лабораторном подтверждении чувствительности возбудителей); к перспективным областям применения левофлоксацина следует отнести инфекции кожи и мягких тканей и хронический простатит [30]. Уровень резистентности *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в Москве в 23 лабораториях в 2000–2001 гг. (239 штаммов) и в 2002 г. (214 штаммов), составил 1% [49].

В отношении 70 клинических штаммов *Staphylococcus aureus*, резистентных к метициллину (MRSA), минимальная подавляющая концентрация (МПК) левофлоксацина колебалась от 0,123 до 4 мг/л, а МПК90 равнялась 0,5 мг/л. Эти показатели для чувствительных к ципрофлоксацину MRSA составляли 0,123–0,5 (0,25) мг/л, а для резистентных к ципрофлоксацину MRSA – 0,5–4 (1,0) мг/л [50]. По данным многоцентрового изучения 879 штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в различных регионах России, МПК левофлоксацина в отношении 584 метициллиночувствительных штаммов (MSSA) колебалась от 0,06 до 16 мг/л, а МПК90 равнялась 0,5 мг/л; в отношении MRSA эти показатели составляли 0,125–16 и 8 мг/л. В отношении обоих видов стафилококков активность левофлоксацина была выше, чем ципрофлоксацина, но уступала моксифлоксацину [51].

Учитывая возросшую во всем мире (включая Россию) заболеваемость туберкулезом и значительное нарастание лекарственно-резистентных возбудителей туберкулеза, в

России проводилось изучение *in vitro* и *in vivo* новых препаратов группы фторхинолонов в отношении лабораторных и клинических штаммов микобактерий, включая *Mycobacterium tuberculosis*.

В опытах *in vitro* было установлено, что МПК левофлоксацина в отношении лабораторного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (высоковирулентный, чувствительный к противотуберкулезным препаратам) равняется 0,25 мг/л, а в отношении 4 клинических штаммов, выделенных из мокроты больных, с различной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам – 0,5 мг/л; минимальная бактериостатическая концентрация (МБК) левофлоксацина равнялась соответственно 0,5 и 0,5–1 мг/л. МПК и МБК ломефлоксацина (препарата сравнения) были в 2–4 раза выше (0,5–1 и 2–4 мг/л), чем левофлоксацина. Постантибиотический эффект левофлоксацина был длительнее (35–39 дней), чем ломефлоксацина (28 дней) [21, 33]. В другом исследовании левофлоксацин сравнивали *in vitro* с ломефлоксацином и моксифлоксацином в отношении тех же штаммов *Mycobacterium tuberculosis*; установлено, что левофлоксацин и моксифлоксацин обладают примерно равным микобактериостатическим и микобактерицидным действием на лекарственно-чувствительные и лекарственно-резистентные штаммы, которое в 2–4 раза превосходит активность ломефлоксацина. По длительности постантибиотического эффекта левофлоксацин и моксифлоксацин были близки (35 и 33 дня соответственно) и превосходили ломефлоксацин (28 дней) [20].

Левофлоксацин оказывал бактерицидное действие на лекарственно-резистентные штаммы микобактерий туберкулеза в культуре легочной ткани мышей: бактерицидный эффект левофлоксацина в концентрации 0,5–2 мг/л проявляется через 72 ч как в клеточной, так и во внеклеточной средах и является дозозависимым [17, 35]. Левофлоксацин не оказывал выраженной токсичности на клеточные элементы ткани (максимально переносимые концентрации более чем в 10 раз превышали терапевтические). Бактерицидное действие левофлоксацина повышалось в присутствии изониазида и пиперазина; комбинация левофлоксацина с рифампицином оказывала антагонистическое действие на лекарственно-резистентные штаммы микобактерий туберкулеза [33, 35].

При изучении активности левофлоксацина в концентрациях 5, 10 и 50 мг/л в отношении 92 штаммов микобактерий (85 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от 83 больных с различными формами туберкулеза, из них 87,8% были полирезистентны, 5 лекарственно-чувствительных лабораторных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv-M, H37Rv-ГИСК, Academia, *Mycobacterium bovis-bovinus* 8, *Mycobacterium bovis* BCG, 2 штамма *Mycobacterium fortuitum* с исходной тотальной резистентностью к противотуберкулезным препаратам) было установлено, что 97,8% исследованных штаммов были чувствительны к левофлоксацину; только 2 штамма микобактерий, выделенных у больной, получавшей ципрофлоксацин, были устойчивы к левофлоксацину [5]. При изучении 56 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от 22 больных с впервые выявленным туберкулезом и 34 больных с хроническим процессом, мультирезистентные штаммы были выявлены в 54,5 и 94,1% случаев соответственно. Все выделенные штаммы были чувствительны к левофлоксацину в концентрации 10 мг/л [6].

Левофлоксацин проявлял активность также в отношении нетуберкулезных микобактерий – возбудители микобактериозов. При изучении 71 штамма нетуберкулезных микобактерий, принадлежащих к 10 видам, было установлено, что левофлоксацин в концентрации 5 мг/л подавлял рост 58,8% штаммов *Mycobacterium avium*, 83,3% (5 из 6

штаммов) *Mycobacterium malmoense*, 100% (все 17 штаммов) *Mycobacterium fortuitum*, 50% (5 из 10 штаммов) *Mycobacterium chelonae*; эти показатели при концентрации левофлоксацина 10 мг/л составляли 83,3; 100; 100 и 70% соответственно. Авторы отмечают, что левофлоксацин можно рассматривать как препарат выбора при лечении микобактериозов, вызванных этими видами микобактерий. Другие виды микобактерий (по 1 штамму *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium flavescence*, *Mycobacterium marinum*) также подавлялись левофлоксацином в обеих концентрациях [24].

В России проводилось клиническое изучение левофлоксацина при лечении инфекций различной этиологии и локализации, в первую очередь – инфекций дыхательных путей.

У 90 больных с клинико-рентгенологическими признаками внебольничной пневмонии сравнивали эффективность при приеме внутрь левофлоксацина и кларитромицина, а также при ступенчатой терапии (внутривенно-внутрь) цiproфлоксацина; каждая исследуемая группа состояла из 30 пациентов. При назначении левофлоксацина клинический эффект наблюдали в 100%, бактериологический – в 30%. Клинический эффект при применении цiproфлоксацина получен в 86%, бактериологический – в 26,6%, а при назначении кларитромицина – в 96,6 и 23% соответственно. Авторы отмечают более высокую эффективность левофлоксацина при приеме внутрь по сравнению с кларитромицином (прием внутрь) и цiproфлоксацином (ступенчатая терапия) при лечении больных с внебольничной пневмонией [23].

Отмечается целесообразность включения парентеральных форм респираторных фторхинолонов для терапии тяжелой внебольничной пневмонии в отделении интенсивной терапии. С 2003 г. левофлоксацин включен в реанимационный областной (Екатеринбург) формуляр и рекомендуемые схемы антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии [28].

Применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) для лечения нетяжелой формы внебольничной пневмонии в организованных коллективах рекомендуется через 3–4 сут после неэффективного применения макролидов [8].

В многоцентровом исследовании (51 центр Российской Федерации) проводилось открытое несравнительное изучение амбулаторного применения левофлоксацина (внутри по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) при лечении 925 взрослых больных (455 мужчин и 470 женщин в возрасте 18 лет и старше) с внебольничными инфекциями дыхательных путей, в том числе 442 пациента с пневмонией и 483 пациента с обострением хронического бронхита (в исследование не включали больных с тяжелыми инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей, требующих парентерального применения препарата или лечения в условиях стационара). Уже на 3–5-е сутки от начала приема левофлоксацина отмечено существенное улучшение состояния у большинства пациентов. На 8–11-й день после окончания лечения у большинства больных отмечена нормализация состояния. В этот период жалобы на сохранение кашля предъявляли 48,6% больных с обострением хронического бронхита, из них 39,5% характеризовали его как “умеренный”, остальные – как “слабый”; в группе больных с внебольничной пневмонией кашель сохранялся у 38,7% пациентов, при этом лишь 0,2% из них характеризовали его как “сильный”, 1,9% – как “умеренный”, а 97,9% – как “слабый”. Жалобы на одышку предъявляли 18,2% пациентов с обострением хронического бронхита и 9,8% с пневмонией. Остальные симптомы заболеваний после лечения сохранялись лишь у небольшого числа больных. В окончательный анализ эффективности лечения вошли 704 пациента. Клинический эффект на 8–11-й день после окончания

лечения при внебольничной пневмонии составил 97,6%, при обострении хронического бронхита – 97,5%. Переносимость левофлоксацина была хорошей: побочные эффекты отмечены только у 4 из 925 пациентов (в 3 случаях отмечена тошнота и диарея, в 1 – головная боль) [36].

В многоцентровом исследовании оценивали эффективность левофлоксацина при приеме внутрь в течение 7 и 10 дней при лечении 535 пациентов (310 женщин и 225 мужчин в возрасте от 15 до 70 лет) с острым бактериальным синуситом, в том числе 256 (47,8%) человек с односторонним гнойным гайморитом, 194 (36,3%) – с двусторонним гнойным гайморитом, 39 (7,3%) с гнойным гемисинуситом, 46 (8,6%) с гнойным пансинуситом. После 10 (72% больных) или 7 (28%) дней лечения все симптомы заболевания купированы у 525 (98,2%) больных; аналогичные результаты получены при наблюдении через 21–35 дней после окончания лечения [16].

Левофлоксацин предложен для включения в схему системного лечения острого синусита, основанную на степени тяжести течения заболевания: при легком течении заболевания препарат показан, если, несмотря на симптоматическое лечение, симптомы сохраняются без улучшения более 10 дней или прогрессируют; при среднетяжелом течении левофлоксацин является одним из препаратов выбора; при тяжелом течении левофлоксацин (или ципрофлоксацин, или моксифлоксацин) показан при аллергии к β-лактамам [29]. Отмечается, что при тяжелом течении острого синусита и(или) угрозе развития осложнений, требующих стационарного лечения, рекомендуется парентеральное применение антибактериальных препаратов, в первую очередь – цефалоспоринов III поколения или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин) [31].

В 2002–2003 гг. в России проведено открытое исследование эффективности и переносимости левофлоксацина при внебольничных респираторных инфекциях. В исследовании принимали участие 116 медицинских учреждений из 25 городов различных регионов России. Левофлоксацин получали 1972 пациента, из них 660 были с обострением хронического бронхита, 625 – с внебольничной пневмонией, 532 – с острым бактериальным синуситом, 155 – с обострением хронического синусита. У 620 больных левофлоксацин был назначен в случаях неэффективности других режимов антибактериальной терапии (при неэффективности предшествующего лечения назначение препаратов продолжалось длительно – около 20 дней, что приводило к увеличению стоимости лечения). Средняя длительность применения левофлоксацина составляла около 7 дней. Клиническая эффективность левофлоксацина равнялась в среднем 94,2%, в том числе при пневмонии – 92%, при бронхите – 93%, при остром синусите – 99%, при обострении хронического синусита – 92%. Побочные эффекты наблюдали у 34 (1,7%) больных, из них у 32 они были в легкой форме, не требовали отмены препарата или корригирующей терапии и проходили самостоятельно (диарея – 0,4%, тошнота – 0,3%, кожная сыпь – 0,2%, боль в желудке, головная боль, рвота – по 0,1%, слабость, головокружение, горечь во рту, кожный зуд, изжога, нарушение мочеиспускания, стоматит, судороги, сонливость, запоры, тремор – по 1 случаю – 0,05%). Наиболее часто побочные эффекты наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта. У 2 пациентов левофлоксацин был отменен досрочно (на 2-е сутки лечения) из-за развития побочных реакций: в одном случае – кожная сыпь, в другом – рвота [43, 44].

На основании многочисленных отечественных и зарубежных исследований разработаны рекомендации по применению левофлоксацина при следующих внебольничных респираторных инфекциях (доказанная клиническая эффективность): не тяжелая внебольничная пневмония (имеет преимущество перед другими препаратами у пожилых

пациентов и больных с тяжелой сопутствующей патологией, например, сахарным диабетом); тяжелая внебольничная пневмония (стационарные больные); тяжелое течение (или частые рецидивы) обострений хронического бронхита; острый бактериальный синусит или обострение хронического синусита [43].

Левифлоксацин (наряду с другими антибактериальными препаратами) рекомендован для эмпирического лечения нозокомиальной пневмонии у больных хирургических отделений [7]. В примерный перечень формулярного списка антимикробных средств в зависимости от профиля отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) левифлоксацин включен в базовый список препаратов для терапии госпитальной пневмонии (в том числе вентилятор-ассоциированной), у больных, находящихся в соматическом ОРИТ [27, 28].

Хорошие результаты получены при назначении левифлоксацина больным с осложненными инфекциями мочевыводящих путей. При лечении 49 больных (27 женщин и 22 мужчины в возрасте от 18 до 76 лет), страдающих осложненными инфекциями мочеполовых органов (29 пациентов с обострением хронического пиелонефрита, 5 – с обострением хронического цистита, 15 – с обострением хронического простатита), вызванных грамположительными (23 штамма) и грамотрицательными (46 штаммов) микроорганизмами, левифлоксацин применяли в монотерапии в дозах 250 или 500 мг (соответственно 23 и 26 пациентов) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Осложняющими факторами являлись мочекаменная болезнь, нефроптоз, аномалии развития и расположения почек, гидронефроз, варикоцеле, стриктуры мочеточников и уретры, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, опущение передней стенки влагалища, нейрогенный мочевой пузырь, стрессовое недержание мочи, рак почки или мочевого пузыря, нефростома, цистостома. Уже на 3-и сутки применения левифлоксацина у подавляющего большинства больных наблюдали положительную динамику клинической картины: снижение интенсивности болей, уменьшение или исчезновение дизурии, улучшение общего состояния. 17 пациентов были успешно прооперированы с продолжением лечения в послеоперационном периоде, который у всех больных протекал без осложнений. В целом у всех больных применение левифлоксацина сопровождалось положительным клиническим эффектом (100%). Бактериологическая эффективность левифлоксацина составила 98,5%. Переносимость левифлоксацина хорошая; только у 2 больных отмечены побочные эффекты: по одному случаю головокружения и диареи [9–12]. У 11 больных с осложненными инфекциями мочевыводящих путей оценивали эффективность ступенчатой терапии левифлоксацином (4–5 дней по 500 мг внутривенно, затем после стабилизации клинической картины – внутрь в той же дозе). Обострение пиелонефрита возникало чаще всего на фоне мочекаменной болезни после различных вмешательств (пиелонефролитотомия, дистанционная экстракорпоральная литотрипсия); в качестве возбудителей инфекции были *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*. Клиническая эффективность ступенчатой терапии левифлоксацином составила 98%, бактериологическая – 97% [12].

В другом исследовании левифлоксацин (по 250 мг в сутки в течение 10 дней) назначали 20 больным (19 женщин и 1 мужчина в возрасте от 24 до 56 лет) с осложненной инфекцией мочевыводящих путей (у 19 пациентов было обострение хронического пиелонефрита; 1 больному препарат был назначен после контактной уретролитотрипсии в связи с развитием инфекционно-воспалительных осложнений). Клинический эффект левифлоксацина был оценен как очень хороший у 90% больных, как хороший у 10% (в

целом эффективность составила 100%). На 10–17-й день лечения моча становилась стерильной. Очень хорошая переносимость левофлоксацина отмечена у 55% больных, хорошая – у 40%, средняя – у 5%. Авторы сопоставляют данные с результатами применения ципрофлоксацина в суточной дозе 1 г у 23 женщин с острым пиелонефритом: очень хорошую эффективность наблюдали в 70%, хорошую – в 18%; в 3 случаях применение ципрофлоксацина не дало положительного эффекта [18].

Отмечается [46], что место новых фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина) при урологических инфекциях окончательно не определено. Теоретически они могут применяться при всех заболеваниях, включая бактериальный простатит и уретрит. Однако их назначение при легких инфекциях вряд ли следует широко рекомендовать (как и ранние фторхинолоны). В то же время применение левофлоксацина и моксифлоксацина при пиелонефрите, госпитальных уроинфекциях, бактериальном простатите вполне обосновано. Авторы указывают области рационального назначения новых фторхинолонов при урологических инфекциях: цистит, бессимптомная бактериурия; внебольничный пиелонефрит (острый или обострение хронического); госпитальные инфекции мочевыводящих путей (вне ОРИТ); бактериальный простатит. В учебно-методическом пособии для врачей левофлоксацин включен в качестве антимикробного средства для лечения острого цистита, рецидивирующего цистита, острого простатита (при тяжелом течении – внутривенно, при нетяжелом течении – внутрь), хронического бактериального простатита, острого или обострения хронического пиелонефрита (вне стационара – внутрь), обострения хронического пиелонефрита (в стационаре – внутривенно) [45]. В ряде работ приводятся данные по применению левофлоксацина у больных с хирургической инфекцией.

При лечении 30 больных с инфекцией мягких тканей (у 2 пациентов были острые гнойные заболевания, у 5 – послеоперационные гнойные раны, у 14 – посттравматические гнойные раны, у 7 – синдром “диабетическая стопа”, у 2 – хронический гнойный процесс – трофические язвы, пролежни; у 3 больных на фоне гнойного процесса мягких тканей развилась пневмония) левофлоксацин назначали в режиме ступенчатой терапии (сначала внутривенно по 500 мг 1 раз в сутки, а в дальнейшем переходили на прием препарата внутрь в том же режиме); общая продолжительность лечения составляла 8–10 сут. У 28 больных получен хороший клинический эффект; 2 больных не были включены в анализ эффективности, так как у 1 пациента на вторые сутки развилась диарея и препарат был отменен, а 1 больной умер на третьи сутки в результате нарастающей сердечно-легочной недостаточности. Эрадикация выделенных микробов составила 78,6%. Отмечается, что несмотря на многолетнее применение в клинике офлоксацина, левовращающим изомером которого является левофлоксацин, к последнему сохраняется высокая чувствительность: большинство из более 600 штаммов микробов, выделенных от больных с инфекциями кожи и мягких тканей, были чувствительны к препарату. Изучение фармакокинетики левофлоксацина показало, что после применения в дозе 500 мг через 24 ч в крови сохраняются терапевтические концентрации [38, 39].

Левофлоксацин применяли для лечения 52 больных (22 мужчины и 30 женщин в возрасте от 36 до 84 лет) с осложненными формами синдрома “диабетической стопы” (у 28 пациентов наблюдалась нейропатическая форма, у 24 – нейроишемическая); длительность заболевания сахарным диабетом типа 1 и 2 составляла в среднем 15 лет. У всех больных были трофические нарушения в тканях стопы с формированием язв, абсцессов, флегмон, остеомиелита, некрозов, гангрены; у больных выполнялись различные

оперативные вмешательства на стопе (вскрытие и дренирование флегмон, экзартикуляция пальцев, резекция стоп, некрэктомия). Левофлоксацин получали внутрь 32 больных (12 пациентов по 250 мг, 20 пациентов по 500 мг), в режиме ступенчатой терапии – 20 больных (4–5 сут внутривенно, затем внутрь); левофлоксацин применяли 2 раза в сутки в течение 10–14 дней. При бактериологическом исследовании выявлено 290 микроорганизмов (152 штамма аэробов и 138 анаэробов). В связи с тем, что у 84% больных выявлялась смешанная аэробно-анаэробная микрофлора, они получали левофлоксацин в комбинации с метронидазолом. В результате лечения у всех включенных в исследование больных наблюдали положительный клинический эффект (100%). У 79% больных на 10–14-е сутки удалось добиться перехода к репаративному процессу в ране. Бактериологическая эффективность составила 97% [3].

Отмечается [1], что левофлоксацин показан для лечения различных неосложненных и осложненных инфекций кожи и мягких тканей: простая поверхностная и буллезная формы (внутри); при обширной буллезной форме – вначале внутривенно, фурункулы, карбункулы, смешанные кожные абсцессы (при грамположительной микрофлоре – внутрь, при грамотрицательной – внутривенно), остеомиелит в результате колотой раны подошвы, укусы собак, кошек, людей (профилактическое назначение), целлюлит и сходные инфекции кожи, некротические инфекции мягких тканей, инфекции глубоких тканей шеи, раневая инфекция.

Высокая клиническая эффективность левофлоксацина отмечена при внебольничном перитоните вследствие деструкции или перфорации органа. Предварительные данные свидетельствуют о сокращении длительности терапии левофлоксацином при внебольничном перитоните по сравнению со стандартными схемами лечения, что снижает общую стоимость терапии [13]. Левофлоксацин включен в рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии распространенного перитонита: при внебольничном перитоните (вторичный перитонит вследствие деструкции или перфорации органа) левофлоксацин рекомендован в режиме комбинированной терапии (в сочетании с метронидазолом); в такой же комбинации левофлоксацин рекомендован при нозокомиальном перитоните (послеоперационный перитонит без предшествующих антибиотиков) [14].

Эффективность профилактического применения левофлоксацина с целью предупреждения послеоперационной инфекции оценивали у 30 больных с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Левофлоксацин вводили внутривенно (250 мг) во время вводной анестезии; при первичном заполнении аппарата искусственного кровообращения в перфузат вносили левофлоксацин (250 мг); последнюю дозу препарата вводили через сутки (общая длительность применения левофлоксацина составляла 48 ч). Другая группа больных (30 человек) с профилактической целью получала цефазолин: первую дозу (1 г внутривенно) вводили при поступлении больного в операционную до вводной анестезии; в перфузат вносили 1 г антибиотика; в послеоперационном периоде введение цефазолина продолжали в течение 3 дней. Послеоперационные инфекционные осложнения при применении левофлоксацина наблюдали у 4 (13,3%) больных: у 2 больных – лихорадка невыясненной этиологии и у 2 – гнойно-воспалительные осложнения. При назначении цефазолина послеоперационные осложнения встречались у 14 (46,8%) больных: у 2 больных – вентилятор-ассоциированная пневмония, у 2 – сепсис, у

2 – лихорадка, обусловленная длительной катетеризацией центральных вен, у 2 – бактериурия, у 6 – хирургические инфекционные осложнения [2].

Учитывая хорошую активность левофлоксацина *in vitro* в отношении микобактерий туберкулеза, представляют интерес первые публикации по его клиническому применению у больных туберкулезом легких.

Левофлоксацин (в таблетках по 500 мг и в виде раствора, содержащего ту же дозу для ультразвуковой ингаляции) в комплексной терапии применяли для лечения 36 больных (30 мужчин и 6 женщин в возрасте от 19 до 50 лет) с впервые выявленным туберкулезом легких (в 61,1% случаев – инфильтративный, в 22,2% – диссеминированный, в 16,7% – казеозная пневмония) с бактериовыделением у 32 пациентов, причем у 12 больных выделялись микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью. У 33 больных в мокроте выявлялись неспецифические возбудители (в 51,5% – *Staphylococcus aureus*, в 48,5% – *Streptococcus pneumoniae*). У 27 больных наблюдали эндобронхиальную патологию (в 40,7% туберкулезного генеза, в 59,3% неспецифического). Туберкулезная интоксикация отмечена у 34 (94,4%) больных. При прогрессирующем течении лекарственно-чувствительного туберкулеза левофлоксацин применяли внутрь в течение 3 мес в сочетании с изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом и стрептомицином. У больных с лекарственно-резистентным туберкулезом левофлоксацин также применяли внутрь в течение 3 мес в комбинации с канамицином (или капреомицином), пиразинамидом, протионамидом, циклосерином и рифабутином (назначали после отмены левофлоксацина). При эндобронхиальной патологии раствор левофлоксацина применяли в ингаляциях 2 раза в сутки в течение 21 дня (при неспецифическом эндобронхите – 15 дней) в сочетании с изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом (или протионамидом), стрептомицином или канамицином или капостатом (при устойчивости к стрептомицину). Через 3 мес лечения интоксикация не определялась у 82,4% больных, прекращение бактериовыделения наблюдали у 84,4% (в 75% при множественной лекарственной устойчивости, в 90% – при чувствительных микобактериях); по данным компьютерной томографии, отмечена выраженная регрессия казеозно-пневмонических каверн. У больных с прогрессирующим туберкулезом включение левофлоксацина в комплексную терапию предотвращало распространение некроза, его расплавление и формирование полостей распада. Применение левофлоксацина в ингаляциях у больных с эндобронхиальным туберкулезом приводило через 3 нед к полному излечению туберкулеза бронхов; неспецифические воспалительные процессы в бронхах излечивались после проведения 15-дневного курса ингаляций, а неспецифическая флора перестала определяться в мокроте через 1 нед лечения. Успешно оперированы 3 больных с казеозной пневмонией после 3-месячного курса комплексного лечения. Переносимость препарата хорошая: побочные реакции наблюдали у 3 (8,3%) больных: в 2 случаях – диспепсия, в 1 – повышение температуры тела [34]. В другой работе [19] эффективность левофлоксацина (500 мг внутрь 1 раз в сутки) в комплексе с противотуберкулезными препаратами (пиразинамид, этамбутол, протионамид, циклосерин) и амикацином (или капреомицином) применяли для лечения 40 больных с остро прогрессирующим туберкулезом легких (у 5 больных – диссеминированный, у 12 – инфильтративный, у 19 – фиброзно-кавернозный; у 4 была казеозная пневмония), вызванным полирезистентными микобактериями туберкулеза (у 21 больного микобактерии были устойчивы к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, у 10 – к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу, у 9 – к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и канамицину); микобактерии туберкулеза выделялись у всех больных (1-я группа). Группа 2 (группа

сравнения) состояла также из 40 больных с идентичными клиническими формами туберкулеза легких и характером лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза, комбинированная химиотерапия которых не включала левофлоксацин и состояла из пиперазинамида, протионамида, циклосерина, амикацина (или капреомицина) и(или) этамбутола. Микробиологические исследования (микроскопия мокроты), проведенные через 3 мес лечения, показали, что прекращение бацилловыделения у больных 1-й и 2-й групп составляло соответственно 60 и 37,5%, а после 6-месячного лечения – 87,5 и 70% (различие статистически достоверно). Достоверное различие в результатах абацеллирования мокроты в исследованных группах больных наблюдали при посеве мокроты на питательные среды: прекращение выделения микобактерий через 3 мес у больных 1-й и 2-й групп составляло 52,5 и 22,5%, а через 6 мес лечения – 90 и 77,5%. Закрытие каверн в легких через 6 мес лечения было достигнуто в 42,5% у больных 1-й группы и только в 22,5% у больных 2-й группы. У больных 1-й группы в более ранние сроки удалось достигнуть рассасывания перикавитальной инфильтрации и применить искусственный пневмоторакс. В процессе 6-месячного лечения развития вторичной лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза к левофлоксацину не установлено. Авторы делают вывод, что применение левофлоксацина в режиме комбинированной терапии позволяет повысить эффективность этиотропной терапии больных туберкулезом легких.

В связи с широким антимикробным спектром левофлоксацина его клиническое применение не может ограничиваться только внебольничными респираторными инфекциями, инфекциями мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей: перспективным является использование левофлоксацина при госпитальной пневмонии вне ОРИТ, урогенитальных инфекциях (простатит, хламидиоз, гонорея), хирургических инфекциях (перитонит, остеомиелит, острый артрит, инфекции малого таза), туберкулезе (вызванный лекарственно-резистентными микобактериями), лепре, кишечных инфекциях (брюшной тиф, сальмонеллез, шигеллез, холера), легионеллез, хламидиоз, микоплазмоз и некоторых других заболеваниях [25, 43].

Приведенные данные по изучению левофлоксацина в России в принципе согласуются с результатами, полученными зарубежными исследователями. Левофлоксацин продемонстрировал хорошую эффективность при лечении больных с внебольничными инфекциями дыхательных путей (пневмония, обострение хронического бронхита, синусит), осложненными инфекциями мочевыводящих путей, инфекциями кожи и мягких тканей и некоторыми другими инфекциями. Намечены некоторые перспективные направления клинического применения левофлоксацина, в частности при лечении больных туберкулезом легких.

Литература:

1. Белобородов В.Б. Инфекции кожи и мягких тканей. Учебно-методическое пособие для врачей. М., Media Medica, 2001.
2. Борисов И.А., Гороховатский Ю.И., Попов Л.В. и др. Антибиотикопрофилактика левофлоксацином при операциях аортокоронарного шунтирования. V Российская конф. “Современные проблемы антимикробной химиотерапии”, М., 2003; Тезисы: N69.
3. Брискин Б.С., Прошин Ф.В., Кузнецов Е.В. и др.. Применение левофлоксацина при лечении осложненных форм синдрома диабетической стопы. Фарматека. 2004; 5 (83): 63.
4. Буданов С.В., Васильев А.Н., Смирнова Л.Б. Первый “дыхательный” фторхинолон –

- левофлоксацин в терапии бактериальных инфекций. Принципы фармакодинамики при оптимизации режимов применения. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (7): 38–46.
5. Вишневский Б.И., Истомин Е.А., Мякотина Е.Н. Исследование чувствительности микобактерий туберкулеза к левофлоксацину. Антибиотики и химиотер. 2002; 47 (6): 28.
 6. Вишневский Б.И., Нарвская О.В., Мокроусов И.В. и др. Чувствительность к левофлоксацину штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с различным генотипом, выделенных от больных с впервые выявленным и хроническим туберкулезом. Антибиотики и химиотер. 2002; 47 (6): 31–3.
 7. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Инфекции и антимикроб. тер. 2003; 5 (5/6): 124–9.
 8. Гучев И.А. Внебольничная пневмония как проблема организованного коллектива. Инфекции и антимикроб. тер. 2004; 6 (1): 4–12.
 9. Деревянко И.И. Эффективность левофлоксацина при лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей. Фарматека. 2003; 15: 45–9.
 10. Деревянко И.И. Эффективность левофлоксацина при лечении осложненных инфекций мочеполовых органов. В сб.: “Левофлоксацин: Современное значение и перспективы применения”. Круглый стол, 2004; 7.
 11. Деревянко И.И., Лавринова Л.Н., Кудряшова Е.Е. Эффективность левофлоксацина (Таваник, “Aventis Pharma”) при лечении осложненных инфекций мочеполовых органов. Урология. 2003; 1: 31–4.
 12. Деревянко И.И., Нефедова Л.А. Применение левофлоксацина при лечении осложненных инфекций мочеполовых органов. Антибиотики и химиотер. 2003; 48 (3): 46.
 13. Ефименко Н.А. Перспективы применения левофлоксацина при интраабдоминальных инфекциях. В сб.: “Левофлоксацин: Современное значение и перспективы применения”. Круглый стол, Aventis Pharma, 2004; 9–10.
 14. Ефименко Н.А., Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальной инфекции. Consilium Medicum. 2004; 6 (1): 23–6.
 15. Зайцев А.А. Левофлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций. Инфекции в хирургии. 2003; 2 (1): 17–20.
 16. Крюков А.И., Сединкин А.А., Герасимов К.В. Результаты применения препарата Таваник (левофлоксацин) при остром гайморите. Вестн. оториноларингол. 2003; 1: 30–1.
 17. Куничан А.Д., Соколова Г.Б. Действие левофлоксацина на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза в культуре легочной ткани мышей. IV Российская конф. “Современные проблемы антимикробной химиотерапии”, М., 2002; Тезисы докл.: N 102.
 18. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. Левофлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей. Рус. мед. журн. 2001; 9 (16–17): 676–8.
 19. Макиева В.Г. Течение и эффективность комплексного лечения больных остро прогрессирующим туберкулезом легких. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
 20. Можокина Г.Н., Елистратова Н.А., Дашиева Д.Г., Соколова Г.Б. Противотуберкулезная активность препаратов фторхинолонового ряда. IV Российская конф. “Современные проблемы антимикробной химиотерапии”. М., 2002; Тезисы докл.: N 104.
 21. Можокина Г.Н., Соколова Г.Б., Елистратова Н.А. и др. Противотуберкулезная активность левофлоксацина в эксперименте. Антибиотики и химиотер. 2003; 48 (3/1): 51.
 22. Моисеев С.В. Эффективность левофлоксацина в рандомизированных клинических испытаниях. Клинич. фармакол. и тер. 2002; 2: 30–3.
 23. Мухина М.А., Ефременкова О.В., Белоусов Ю.Б. Сравнительная клиническая оценка антибактериальной терапии внебольничной пневмонии с использованием

- фторхинолонов и макролидов. V Российская конф. "Современные проблемы антимикробной химиотерапии". М., 2003; Тезисы докл.: N 51.
24. Оттен Т.Ф., Соловьева Н.С., Вишневский Б.И. Чувствительность к левофлоксацину различных видов нетуберкулезных микобактерий. Антибиотики и химиотер. 2002; 47 (6): 34–7.
25. Падейская Е.Н. Левофлоксацин – препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению. Качествен. клин. практика. 2002; 2: 80–95.
26. Падейская Е.Н, Яковлев В.П.. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998.
27. Руднов В.А. Инфекции в интенсивной терапии: какие антибактериальные препараты необходимы для формуляра. Consilium Medicum. 2004; 6 (1): 27–32.
28. Руднов В.А. Место левофлоксацина в лечении тяжелых инфекций в стационаре. В сб.: "Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения". 29.
- Рязанцев С.В. Рациональная антимикробная химиотерапия острых заболеваний верхних дыхательных путей. Consilium Medicum. 2004; 6 (1): 4–7.
30. Сидоренко С.В. Современное состояние антибиотикорезистентности в России: клиническое значение и новые возможности преодоления. В сб.: "Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения".
31. Сидоренко С.В., Гучев И.А. Антибактериальная терапия синусита: современный взгляд на проблему. Инфекции и антимикроб. тер. 2004; 6 (1): 13–6.
32. Синопальников А.И. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии. Рус. мед. журн. 2001; 15: 3–10.
33. Соколова Г.Б. Противотуберкулезная активность левофлоксацина. В сб.: "Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения".
34. Соколова Г.Б. Левофлоксацин в комплексной терапии туберкулеза. Информационное письмо для врачей-фтизиатров. М., 2004.
35. Соколова Г.Б., Семенова О.В., Богадельникова И.В., Куничан А.Д. Действие левофлоксацина на клеточные элементы культуры легочной ткани и на рост в ней лекарственно-резистентных микобактерий туберкулеза. Антибиотики и химиотер. 2002; 47 (6): 12–7.
36. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Фесенко О.В. Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита. Пульмонология. 2002; 12 (4): 70–8.
37. Яковлев В.П. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. Новые лекарственные препараты. 2002; вып. 2: 59–73.
38. Яковлев В.П. Левофлоксацин – новые возможности лечения осложненных форм раневой инфекции. В сб.: "Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения".
39. Яковлев В.П., Блатун Л.А., Митиш В.А. и др. Ступенчатое применение левофлоксацина при лечении больных с раневой инфекцией. Инфекции и антимикроб. тер. 2004; 6 (1): 21–4.
40. Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3 (5): 132–40.
41. Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. Больница. 2002; 2: 14.
42. Яковлев С.В. Новое поколение фторхинолонов – новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (6): 38–42.

43. Яковлев С.В. Левофлоксацин – современное значение и перспективы применения в медицине. В сб.: “Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения”. Круглый стол, Aventis Pharma, 2004: 13–15.
44. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Яковлев В.П. Левофлоксацин при внебольничных респираторных инфекциях: результаты многоцентрового постмаркетингового исследования в России. Инфекции и антимикроб. тер. 2003; 5 (5–6): 145–9.
45. Яковлев С.В., Деревянко И.И. Инфекции мочевыводящих путей. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: Media Medica, 2001.
46. Яковлев С.В., Деревянко И.И. Какие антибиотики действительно нужны для лечения урогенитальных инфекций? Consilium Medicum. 2004; 6 (1): 40–5.
47. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Применение левофлоксацина в пульмонологии. Пульмонология. 2001; 3: 76–82.
48. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Применение левофлоксацина при лечении инфекций дыхательных путей. Антибиотики и химиотер. 2002; 47 (8): 32–42.
49. Grudinina SV, Sidorenko SV, Rezvan SP et al. Five year surveillance of Streptococcus pneumoniae resistance in Moscow, Russia. – 43rd Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., Chicago, 2003; Abstracts: N C2-945.
50. Kretchikov VA, Dekhnich AV, Pylayeva SI et al. Activity of old and new fluoroquinolones against nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a trauma hospital. – 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P27.103. In: Intern J Antimicrob Ag 2001; 17: Suppl. 1.
51. Kretchikov VA, Dekhnich AV, Stratchounski LS. Comparative activity of quinolones against nosocomial Staphylococcus aureus: the results of multicentre study in Russia. 4th Eur. Congr. Chemother. Inf., Paris, 2002; Posters: N PS102. In: Intern J Antimicrob Ag 2002; 19: Suppl. 1.