

ЛЕВОФЛОКСАЦИН – НОВЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ ПРЕПАРАТ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

В.П.Яковлев, К.В.Литовченко

Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, Москва

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 одной из особенностей ранних фторхинолонов является низкая активность в отношении грамположительных микроорганизмов. В последние годы были получены новые фторированные хинолоны, которые, сохраняя высокую активность ранних препаратов в отношении грамотрицательных бактерий, оказывают антимикробное действие на грамположительные микробы. Одним из таких препаратов является левофлоксацин, созданный фирмой "Авентис Фарма" (Франция, Германия).

Левофлоксацин является (-)-(S)-энантиомером, выделенным из рацемата (смесь правовращающего и левовращающего изомеров) офлоксацина.

Антимикробная активность in vitro

Левофлоксацин является фторхинолоном широкого спектра действия, охватывающим грамположительные, грамотрицательные (включая семейство Enterobacteriaceae и неферментирующие грамотрицательные бактерии), атипичные и некоторые анаэробные микроорганизмы (табл. 1). Критерии чувствительности микробов к левофлоксацину в соответствии с рекомендациями NCCLS представлены в табл. 2.

Таблица 1. Антимикробная активность in vitro левофлоксацина [1, в модификации]

Микроорганизмы	МПК (мг/л), диапазон	МПК ₉₀ (мг/л)
Грамположительные аэробы		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,12-0,25	0,12
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5-32	32
<i>Enterococcus faecium</i>	1-16	
<i>Listeria monocytogenes</i>	1-2	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (резистентный к метициллину)	0,06-64	16
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительный к метициллину)	0,06-8	0,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (резистентный к метициллину)	0,125-32	8

<i>Staphylococcus epidermidis</i> (чувствительный к метициллину)	0,06-16	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (чувствительный, умеренно чувствительный, резистентный)	0,5-1	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,25-2	1
Грамотрицательные аэробы		
<i>Bordetella pertussis</i>	0,06	0,06
<i>Citrobacter spp.</i>	0,015-2	0,25
<i>Enterobacter spp.</i>	0,015-8	0,12
<i>Escherichia coli</i>	0,015-64	0,12
<i>Haemophilus influenzae</i> (резистентная и чувствительная к ампициллину)	0,008-0,06	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06-1	0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i> (продуцирующая и не продуцирующая бета-лактамазу)	0,03-0,12	0,06
<i>Morganella morganii</i>	0,015-0,12	0,03
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,004-0,008	0,008
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,008-0,015	0,015
<i>Proteus spp.</i>	0,03-0,5	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (чувствительная)	0,06-32	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (резистентная к цефтазидиму)	0,5->64	32
<i>Salmonella spp.</i>	0,015-0,06	0,03
<i>Serratia marcescens</i>	0,06-8	2
<i>Shigella spp.</i>	0,015-8	0,06
Анаэробы		
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,15-16	4
<i>Clostridium difficile</i>	0,125-4	4
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25-0,5	0,5
Другие микроорганизмы		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,125-0,5	0,5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,25-1	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,25-1	0,5

Таблица 2. Критерии чувствительности микробов к левофлоксацину, по данным NCCLS

Показатель чувствительности	Зоны (мм) при использовании дисков, содержащих 5 мкг левофлоксацина	МПК (мкг/мл)
Чувствительные	17 и более	2 и менее
Умеренно чувствительные	14-16	4
Резистентные	13 и менее	8 и более

Грамположительные аэробные бактерии

В отличие от ранних фторхинолонов левофлоксацин обладает более высокой активностью в отношении грамположительных кокков.

Левофлоксацин обладает хорошей активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*. Из 583 штаммов пневмококков, выделенных в Великобритании, 98,8% ингибировались левофлоксацином в более низкой концентрации (2 мг/л), чем цiproфлоксацином (8 мг/л) [1]. Из 654 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в США 510 штаммов были чувствительны к пенициллину, 64 – резистентны, а 80 обладали промежуточной чувствительностью, 653 (99,8%) были чувствительны к левофлоксацину [2]. При изучении 663 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в многоцентровом исследовании в зимний период 1997 – 1998 гг. в Великобритании, было установлено, что 5,6% штаммов были резистентны к пенициллину, 4,9% – к цiproфлоксацину и только 0,3% – к левофлоксацину; из 154 штаммов пневмококков, выделенных в Ирландии, 23,4% были резистентны к пенициллину, 8,5% – к цiproфлоксацину и все 100% были чувствительны к левофлоксацину [3]. Чувствительность 199 клинических штаммов (чувствительных и резистентных к пенициллину и макролидам) к левофлоксацину составляла 99 – 100% (оценка разными методами), а к кларитромицину – 77 – 81% [4]. Среди 1327 штаммов пневмококков резистентность к левофлоксацину составляла менее 2%, а резистентность к кларитромицину достигала 42,5%, к пенициллину – 42,3%, к амокициллин/клавуланату – 7% [5], к цефаклору – 50,4%, к цефуросиму – 34,2% [6]. Левофлоксацин проявляет хорошую активность в отношении других стрептококков – *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*. В отношении *S. pyogenes*, чувствительных (961 штамм) и резистентных (34 штамма) к эритромицину, левофлоксацин проявлял высокую активность (МПК90 – 0,5 мг/л вне зависимости от резистентности к эритромицину), сопоставимую с активностью других новых фторинолонов (гатифлоксацин, грепафлоксацин, моксифлоксацин), лишь немного уступая trovафлоксацину [7].

Высокая активность левофлоксацина установлена для *Staphylococcus aureus* и других стафилококков. Для 769 штаммов *S. aureus* МПК50 и МПК90 левофлоксацина равнялись 0,12 и 0,5 мг/л по сравнению с 0,25 и 1,0 мг/л цiproфлоксацина [1].

Левофлоксацин проявляет активность в отношении *Enterococcus faecalis* – МПК90 составляет 2 мг/л.

Левофлоксацин действует на другие грамположительные микробы: *Bacillus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*.

Грамотрицательные аэробные бактерии Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении микробов семейства *Enterobacteriaceae*: МПК90 для 2980 штаммов

составляли 0,12 – 0,5 мг/л, в том числе и для штаммов *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *E.aerogenes*, *E.cloacae*, в отношении которых МПК90 равнялись 0,5 мг/л и ниже. Более низкая активность левофлоксацина выявлена в отношении *S.marcescens* – МПК90 колебались от 2 до более 4 мг/л [1]. В отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий левофлоксацин обладал менее выраженной активностью: для 246 штаммов *A.calcoaceticus* МПК препарата колебались от 0,25 до 16 мг/л, а для 1223 штаммов *P.aeruginosa* – от 0,12 до 128 мг/л (МПК90 составляли соответственно 16 и более 4 мг/л) [1]. В отношении синегнойной палочки активность левофлоксацина выше, чем ранних фторхинолонов, за исключением цiproфлоксацина. Резистентные к цiproфлоксацину штаммы синегнойной палочки, выделенные из дыхательных путей у больных с инфекциями нижних отделов респираторного тракта, были резистентны и к левофлоксацину [8]. Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении чувствительных и резистентных к ампициллину штаммов *H.influenzae*, продуцирующих и не продуцирующих бета-лактамазу штаммов *M.catarrhalis*: МПК90 для обоих видов составляла 0,03 мг/л [1]. При исследовании 34 клинических, не продуцирующих бета-лактамазу штаммов *H.influenzae* (чувствительных к ампициллину) и 9 не продуцирующих бета-лактамазу штаммов *H.influenzae* (резистентных к ампициллину) было показано, что в отношении обеих групп микробов левофлоксацин проявлял одинаковую активность – МПК90 равнялась 0,1 мг/л [9]. Не выявлено более высокой активности левофлоксацина в отношении резистентных к цiproфлоксацину штаммов *Haemophilus spp.*, выделенных из дыхательных путей больных с инфекциями нижних дыхательных путей [8]. Не обнаружено резистентности к левофлоксацину среди 1063 штаммов *H.influenzae*, в то время как резистентность к кларитромицину достигала 16% [5], к цефаклору – 9%; все штаммы *M.catarrhalis* были чувствительны к левофлоксацину [6].

Хорошая активность левофлоксацина выявлена в отношении нейссерий: *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis* (МПК90 – 0,008 и 0,015 мг/л соответственно). Для 24 из 30 клинических штаммов *N.meningitidis*, выделенных из спинномозговой жидкости (СМЖ) больных, МПК50 и МПК90 цiproфлоксацина, левофлоксацина и других новых фторхинолонов (моксифлоксацин, trovафлоксацин, клинафлоксацин) составляли менее 0,001 мг/л; 6 штаммов были более резистентны к левофлоксацину (МПК – 0,25 – 1 мг/л) и другим фторхинолонам [10].

Левофлоксацин проявляет активность в отношении других грамотрицательных аэробов: *Bordetella pertussis*, *Gardnerella vaginalis*, *Pasteurella spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*.

Атипичные микроорганизмы

Левофлоксацин активен в отношении атипичных микроорганизмов. МПК90 левофлоксацина в отношении 56 штаммов *L.pneumophila* равнялась 0,125 мг/л [11]. Этот показатель для *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae* составлял 0,5 мг/л [1].

Левофлоксацин проявляет активность в отношении различных видов микобактерий, включая *M.tuberculosis*.

Анаэробы

Левофлоксацин проявляет хорошую активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных анаэробов, включая *B.fragilis*, *C.perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.* [1]. Из 175 штаммов анаэробов 81% был чувствителен к левофлоксацину по сравнению с 51% штаммов, чувствительных к цiproфлоксацину: левофлоксацин

превосходил активность ципрофлоксацина, офлоксацина, ампициллин/сульбактама, цефокситина и метронидазола в отношении 277 клинических штаммов, включая 175 анаэробов [12]. Левофлоксацин подавлял большинство анаэробов в концентрациях 4 мг/л и ниже [13].

Таблица 3. Обобщенные результаты клинической эффективности левофлоксацина при лечении различных инфекций [1, в модификации]

Заболевания	Клиническая эффективность, %
Инфекции дыхательных путей	
Внебольничная пневмония	96
Пневмония у больных с факторами риска	87
Неосложненное обострение хронического бронхита	95
Осложненное обострение хронического бронхита	79
Острый синусит	87
ИМП	
Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит	93
ИКМТ	
Неосложненные ИКМТ	97
Осложненные ИКМТ	86

Таблица 4. Обобщенные данные по эрадикации различных возбудителей инфекций в сопоставлении с клинической эффективностью левофлоксацина [1, в модификации]

Микроорганизмы	Клинический эффект		Эрадикация микробов	
	число больных	%	число штаммов	%
Грамположительные				
<i>S.aureus</i>	322/345	93	497/534	93
<i>S.pneumoniae</i>	210/229	92	233/262	89
<i>S.pyogenes</i>	51/56	91	96/101	95
<i>E.faecalis</i>	22/25	88	53/62	85
Всего...	819/894	92	1170/1287	91
Грамотрицательные				

<i>H.influenzae</i>	260/292	89	352/371	95
<i>H.parainfluenzae</i>	47/49	96	76/80	95
<i>M.catarrhalis</i>	84/99	85	134/142	94
<i>K.pneumoniae</i>	76/81	94	126/130	97
<i>P.aeruginosa</i>	67/78	86	105/140	75
<i>E.coli</i>	250/263	95	308/318	97
<i>E.cloacae</i>	22/25	88	55/56	98
<i>S.marcescens</i>	12/12	100	23/25	92
<i>P.mirabilis</i>	34/36	94	67/70	96
Всего...	1087/1202	90	1526/1637	93
Атипичные				
<i>L.pneumophila</i>	11/12	92	-	-
<i>C.pneumoniae</i>	64/67	96	-	-
<i>M.pneumoniae</i>	14/14	100	-	-

Активность в отношении других микроорганизмов

Левофлоксацин проявляет активность в отношении других микроорганизмов: *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetti*, *Rickettsia spp.*

Левофлоксацин обладает бактерицидным действием: минимальные подавляющие рост бактерий концентрации (МПК) левофлоксацина почти идентичны минимальным бактерицидным концентрациям (МБК). В большинстве случаев концентрации левофлоксацина, вызывающие гибель микробов, были равны или на одно разведение выше, чем концентрации, необходимые для торможения роста бактерий, при этом левофлоксацин вызывает концентрационно-зависимую гибель бактерий в отличие от бета-лактамовых антибиотиков, которые вызывают гибель микробов в зависимости от времени присутствия антибиотика в период бактериального роста.

Левофлоксацин обладает умеренным постантибиотическим эффектом (ПАЭ). Левофлоксацин проявляет концентрационно-зависимый ПАЭ, существенно более длительный, чем цiproфлоксацин и грепафлоксацин (за исключением ПАЭ в отношении *H.influenzae*).

Экспериментальные исследования показали, что по сравнению с другими фторхинолонами (например, с цiproфлоксацином) левофлоксацин индуцировал более низкую частоту одноступенчатых мутаций резистентности (10 – 9–10 – 10).

Фармакокинетика

Всасывание, концентрации в крови, биодоступность

Левофлоксацин, являясь оптическим левовращающим изомером офлоксацина, имеет близкие с последним фармакокинетические свойства.

Левофлоксацин после приема внутрь быстро и полностью всасывается в кровь, достигая максимальных значений через 1 – 2 ч: после приема 250 мг максимальная концентрация препарата в крови равнялась в среднем 2,8 мг/л, после приема 500 мг – 5,2 мг/л. Абсолютная биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь достигает 100% [14], что делает пероральную лекарственную форму клинически равнозначной внутривенной

форме.

При применении левофлоксацина в увеличивающихся дозах (от 50 до 1000 мг) наблюдается линейная фармакокинетика с дозозависимым увеличением показателей $C_{\text{макс}}$ (от 0,6 до 9,4 мг/л) и AUC (от 4,7 до 108 мг ч/л). Левофлоксацин длительно циркулирует в организме, определяясь в крови более 24 ч; при этом концентрации препарата в крови на протяжении этого времени превышают МПК90 для многих микробов, включая основные микроорганизмы, вызывающие инфекции дыхательных путей, – *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *L.pneumophila* и др. Длительное пребывание левофлоксацина в крови ($T_{1/2}$ составляет 6 – 8 ч) позволяет применять его 1 раз в сутки.

Прием пищи несколько замедляет всасывание левофлоксацина, не влияя на полноту всасывания, что позволяет его применять вне зависимости от приема продуктов питания.

После повторного приема по 500 мг 1 раз в сутки стационарные концентрации левофлоксацина в крови создаются в течение 3 дней; кумуляции препарата в крови не отмечается. Не выявлено существенных различий в фармакокинетике левофлоксацина при приеме внутрь или внутривенном применении в равных дозах.

Распределение

Левофлоксацин в небольшой степени (30 – 40%) связывается белками сыворотки крови, главным образом альбумином, и имеет большой объем распределения (90 – 110 л) [14], что свидетельствует о его хорошем проникновении в различные ткани.

В тканях создаются концентрации, намного превышающие МПК для большинства патогенных микроорганизмов [14].

Показано хорошее проникновение левофлоксацина в легкие [15], слизистую бронхов [1], мокроту [16], оториноларингологические ткани [17], слезную жидкость [18], бронхоальвеолярные жидкости [19], воспалительную жидкость [20], ткань предстательной железы [21], простатическую жидкость [22], гинекологические ткани [23], ткани печени [24], ткани желчного пузыря и желчь [24, 25], кожу [26], ткани костей и суставов [27].

Левофлоксацин хорошо проникает в воспалительный экссудат кожного волдыря у человека: после однократного приема 500 мг средние концентрации в экссудате (4,3 мг/л) достигались через 3,7 ч, а показатель проникновения в воспалительную жидкость колебался от 83 до 112% [20]. В жидкости волдыря левофлоксацин оказывал быстрый бактерицидный эффект на инкубированные в экссудате *S.pneumoniae*; в ранние сроки бактерицидное действие препарата усиливалось при добавлении к инкубационной среде полиморфно-ядерных нейтрофилов [28].

У 5 больных с бактериальным менингитом (микробы из ликвора были выделены у 4:

у 2 – *S.pneumoniae*, у 1 – *E.coli*, у 1 – *N.meningitidis*, все чувствительные к левофлоксацину), которым левофлоксацин (внутривенно 500 мг 1 или 2 раза в сутки) был добавлен к стандартной терапии бета-лактамами, концентрации левофлоксацина в плазме перед очередным введением, а также через 0,5 и 2 ч после введения равнялись 1,34; 8,16 и 5,93 мг/л соответственно; концентрации препарата в СМЖ, полученной через 2 ч после введения (через 2 – 13 дней после начала лечения), равнялись в среднем 1,99 мг/л, а показатель его проникновения в ликвор составлял 34% [29].

Проникновение в клетки макроорганизма

Левифлоксацин хорошо проникает и накапливается в больших количествах в клетках макроорганизма: в нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах. Отношение внутриклеточных концентраций левифлоксацина в нейтрофилах к внеклеточным концентрациям составляло 8,8 [30], а в полиморфонуклеоцитах – 9,8 [31]. В альвеолярных макрофагах концентрации препарата превышают сывороточные в 6 раз [20].

Высокие концентрации левифлоксацина в клетках макроорганизма имеют большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителей.

Метаболизм

Как и офлоксацин, левифлоксацин является метаболически стабильным препаратом. В процессе биотрансформации левифлоксацина образуются только 2 метаболита – дезметиллевифлоксацин и левифлоксацин N-оксид, которые выделяются с мочой в количестве менее 5% от принятой дозы [20].

Выведение

Левифлоксацин выводится из организма преимущественно почками (примерно 70% за 24 ч). Почечный клиренс левифлоксацина (5,7 – 9,2 л/ч/1,72 м²) составляет 67 – 73% от общего клиренса (8,51 – 12,3 л/ч/1,72 м²), что свидетельствует об ограниченной роли внепочечных механизмов в элиминации препарата [20]. Левифлоксацин выводится почками клубочковой и канальцевой фильтрацией. В моче создаются высокие концентрации левифлоксацина, значительно превышающие МПК₉₀ для патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей.

Клиническое применение

До 1996 г. исследования по клиническому применению левифлоксацина проводились в Японии при лечении больных с инфекциями дыхательных путей, мочеполовыми инфекциями, инфекциями кожи и мягких тканей, хирургическими инфекциями.

С 1996 г. в США и странах Европы проводятся широкие многоцентровые несравнительные и сравнительные исследования по оценке клинической и бактериологической эффективности левифлоксацина и его переносимости при лечении инфекций различного генеза и локализации.

Пневмония

S.pneumoniae в качестве возбудителя пневмонии встречается в 20 – 60% [32]. *H.influenzae* встречается реже (3 – 10%), но частота его выделения увеличивается у пожилых людей; *S.aureus* и *K.pneumoniae* (3 – 5%) и другие грамотрицательные бактерии (3 – 10%) выделяются обычно у пожилых, ослабленных и иммунокомпрометированных больных [32, 33]. Атипичные микроорганизмы (*C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*) встречаются у больных с внебольничной пневмонией с частотой 10 – 20% [32 – 34].

Левифлоксацин показал высокую эффективность при лечении пневмонии различной этиологии.

При лечении 27 больных с внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, устойчивым к эритромицину, назначение левифлоксацина (внутривенно или внутрь по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 – 14 дней) приводило к клиническому успеху у 26 (96,3%)

человек; микробы элиминировали в 96,8%. У 13 больных с внебольничной пневмонией, вызванной пневмококками, устойчивыми к пенициллину, применение в той же дозе левофлоксацина вызывало клинический и бактериологический эффект во всех случаях (100%). Из 11 больных с пневмококковой бактериемией, вызванной резистентными к пенициллину или макролидам штаммами (5 и 6 штаммов соответственно), применение левофлоксацина приводило к клиническому и бактериологическому эффекту во всех случаях [35].

Хорошие результаты получены у больных с внебольничной пневмонией, вызванной атипичными микроорганизмами. При 7 – 14-дневном лечении левофлоксацином (по 500 мг 1 раз в сутки) 128 больных с внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae* или *M.pneumoniae*, клинический эффект получен в 96,4 и 98,9% случаев соответственно [36]. По другим данным [37], бактериологический эффект левофлоксацина у 20 больных с пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, равнялся 80%. У 26 больных с легионеллезной пневмонией эффективность левофлоксацина составляла 92,3% [38].

Сравнительные исследования

В многоцентровом исследовании оценивали эффективность левофлоксацина (внутри по 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) у 143 амбулаторных больных с внебольничной пневмонией в сравнении с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки), который назначали 156 больным. Через 14 – 21 день после окончания лечения не выявлено статистически значимых различий между препаратами по клинической и бактериологической эффективности (включая *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae* и *L. pneumophila*), по степени эрадикации отдельных возбудителей и улучшении радиологических показателей [39].

В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность последовательного применения левофлоксацина (внутривенно-внутри) по 500 мг 2 раза в сутки и цефтриаксона (внутривенно 4 г 1 раз в сутки) при лечении 619 госпитализированных больных с тяжелой бактериальной пневмонией (314 человек получали левофлоксацин, 305 – цефтриаксон). Клинический эффект левофлоксацина и цефтриаксона был одинаковым (87,4 и 85,3%). Наиболее частыми возбудителями пневмонии были *S.pneumoniae* (36%), *H.influenzae* (21%), *M.catarrhalis* (8%); в отношении этих микроорганизмов бактериологический эффект левофлоксацина составил 82,6%, цефтриаксона – 83,5%. В целом бактериологическая эффективность обоих препаратов была одинаковой – 87% [40]. Отмечается равная эффективность левофлоксацина (по 500 мг 1 раз в сутки) и комбинации цефтриаксона (2 г в сутки) или цефуроксима (1 г в сутки) с добавлением (или без добавления) макролида при лечении 48 и 47 больных с внебольничной пневмонией соответственно [41].

В многоцентровом исследовании оценивали эффективность 7 – 14-дневного применения левофлоксацина (внутривенно и/или внутри по 500 мг 1 раз в сутки) в сравнении с цефтриаксоном (внутривенно 1 – 2 г 1 – 2 раза в сутки) и/или цефуроксим аксетилом (внутри по 500 мг 2 раза в сутки) при лечении 456 больных с внебольничной пневмонией (226 и 230 больных соответственно), вызванной в 15% *S.pneumoniae*, в 12% *H.influenzae* (кроме того, выделено 150 штаммов атипичных микроорганизмов: 101 штамм *Chlamydia pneumoniae*, 41 – *Mycoplasma pneumoniae*, 8 – *Legionella pneumophila*). Через 5 – 7 дней после окончания лечения клинический эффект левофлоксацина был несколько выше (96%), чем препаратов сравнения (90%). При инфекциях, вызванных типичными возбудителями, бактериологический эффект левофлоксацина был выше (98%), чем препаратов сравнения (85%) [42].

При лечении 132 больных с тяжелой внебольничной пневмонией с высоким риском смертельного исхода (APACHE равнялось в среднем 16) сравнивали эффективность 7 – 14-дневного применения левофлоксацина (внутривенно-внутри) с комбинацией цефтриаксона с эритромицином при начальном внутривенном применении с

последующим переходом на прием внутрь кларитромицина в комбинации с амоксициллин/клавуланатом. Клинический эффект монотерапии левофлоксацином составил 89,5%, комбинированной терапии – 83,1%, бактериологический эффект – 84,9 и 75% [43]. В сравнительном исследовании последовательное применение левофлоксацина (внутривенно-внутри) у 6 больных с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, привело к эрадикации микробов в 83%, а при применении у 9 больных внутривенно цефтриаксона с эритромицином с последующим приемом внутрь кларитромицина с амоксициллин/клавуланатом – в 67% [44].

После 14-дневного лечения 200 больных с пневмонией (170 – с бактериальной, 24 – с микоплазменной, 4 – с хламидийной, 2 – со смешанной) клиническая эффективность левофлоксацина (по 100 мг 3 раза в сутки) составила 95%, гатифлоксацина (по 200 мг 2 раза в сутки) – 98%, а бактериологическая эффективность – 87,5 и 100% [45].

В обобщающей работе [46] показано, что эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии, вызванной *L.pneumophila*, *M.pneumoniae* или *S.pneumoniae*, составляет 92, 100 и 96% соответственно, а в целом при лечении 191 больного с инфекцией, вызванной этими микроорганизмами, эффект наблюдался у 184 (96%); при применении препаратов сравнения (цефтриаксон внутривенно, цефуроксим аксетил внутрь и амоксициллин клавуланат) эффективность при пневмонии, вызванной атипичными микроорганизмами, наблюдалась в 83, 100 и 93% (в целом у 93 из 99 больных – 94%) .

Анализируя данные литературы, было установлено [47], что при эмпирическом лечении больных с внебольничной пневмонией эффективность левофлоксацина во многих случаях выше (клиническая – 96%, бактериологическая – 99%), чем препаратов, применяемых при этом заболевании: кларитромицин – 65%, рокситромицин – 98%, пенициллин – 77%, амоксициллин/клавуланат – 91%, амоксициллин – 84%, пиперациллин – 96, цефтриаксон – 90%, цефтазидим – 100%. Клиническая эффективность 6 из 7 включенных в обзор фторхинолонов превышала 90% (в том числе левофлоксацина – 96%); бактериологический эффект двух фторхинолонов (левофлоксацина и темафлоксацина) достигает 90%. Делается заключение, что фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, оказывают более выраженный клинический и бактериологический эффект, чем бета-лактамы и (или) макролиды при эмпирическом лечении внебольничной пневмонии.

На основании анализа ряда работ отмечается, что высокая эффективность левофлоксацина при лечении внебольничной пневмонии сочетается с хорошим показателем стоимость-эффективность [48].

Обострение хронического бронхита

Микроорганизмы, вызывающие обострение хронического бронхита, в большинстве случаев те же, которые встречаются при внебольничной пневмонии – *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*; они вызывают 70% случаев обострения хронического бронхита и 85 – 95% всех случаев бактериального обострения хронического бронхита [49, 50]. Другие бактерии, являющиеся причиной обострения хронического бронхита, включают *S.aureus*, *P.aeruginosa* и другие оппортунистические грамотрицательные микробы и *Mycoplasma spp*. Хотя роль инфекции в обострении хронического бронхита в последние годы дискутируется, антибиотики, несомненно, способствуют уменьшению симптомов болезни и укорачивают продолжительность заболевания.

В многоцентровом исследовании у 532 больных было показано, что не имеется различий в клинической эффективности левофлоксацина при 5- и 7-дневном применении внутрь по 500 г 1 раз в сутки – 83 и 85% соответственно [51].

Сравнительные исследования

При многоцентровом изучении левофлоксацина (внутри по 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 – 7 дней) в сравнении с цефуроксим аксетилом (внутри по 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней) при лечении 492 амбулаторных больных с неосложненным обострением хронического бронхита было установлено, что клинический эффект (выздоровление и улучшение) препаратов составлял 94,6 и 92,6% соответственно, а эрадикация возбудителей равнялась 97,4 и 94,6%; отмечается более короткий период до достижения клинического эффекта при применении левофлоксацина (до 7 дней) по сравнению с цефуроксим аксетилом (10 дней). Клинический эффект при лечении левофлоксацином и цефуроксим аксетилом обострений хронического бронхита, вызванного *H.influenzae*, составил 95 и 100%, *H.parainfluenzae* – 96 и 91%, *M.catarrhalis* – 96 и 88%, *S.pneumoniae* – 88 и 100%, *S.aureus* – 90 и 94% [52].

В другом многоцентровом рандомизированном исследовании оценивали действие левофлоксацина (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 – 7 дней) в сравнении с цефаклором (по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 – 10 дней) при лечении больных с неосложненным обострением хронического бронхита (187 и 186 человек соответственно). В целом успешное лечение (выздоровление и улучшение) наблюдалось при применении обоих препаратов (91,5%), а микробиологический эффект был несколько выше при применении левофлоксацина (95%), чем цефаклора (86,5%). Эрадикация *H.influenzae* при лечении левофлоксацином и цефаклором составляла 100 и 71%, *M.catarrhalis* – 95 и 100%, *H.parainfluenzae* – 93 и 100%, *S.pneumoniae* – 100 и 100%, *P.aeruginosa* – 80 и 79%, *K.pneumoniae* – 90 и 86%, *S.aureus* – 89 и 67%, *K.oxytoca* – 100 и 0%, *E.coli* – 100 и 83% [53].

При лечении больных с осложненным обострением хронического бронхита (возраст, сопутствующие заболевания, хронические обструктивные болезни легких) левофлоксацин в дозах 250 и 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 – 10 дней (160 и 141 больных соответственно) сравнивали с цефуроксим аксетилом по 250 мг 2 раза в сутки (136 человек). Через 5 – 14 дней после окончания лечения эффективность левофлоксацина была выше, чем препарата сравнения: клинический эффект составил 78, 79 и 66% соответственно, а бактериологический эффект – 69, 77 и 60%. Однако при последующем обследовании выздоровление во всех группах было одинаковым 56, 54 и 53% [1].

В обобщающей работе [47] отмечается, что, по данным опубликованных работ, в контролируемых исследованиях клинический эффект левофлоксацина через 7 дней и более после окончания терапии левофлоксацином обострений хронического бронхита составил 92% и более, а при применении амоксициллина, амоксициллин/клавуланата, цефуроксима, цефаклора, тровафлоксацина, грепафлоксацина, спарфлоксацина офлоксацина, цiproфлоксацина и кларитромицина клинический эффект колебался от 77 до 91%. Имеющиеся данные показывают, что не выявлено случаев резистентности к левофлоксацину среди 1063 штаммов *H.influenzae* и среди 465 штаммов *M.catarrhalis*; низкий уровень резистентности (<2%) наблюдался среди 1327 штаммов *S.pneumoniae*; наряду с этим отмечается, что среди штаммов *S.pneumoniae* резистентность к кларитромицину достигает 42%, к цефаклору – 50,4%, к цефуроксиму – 34,2%, а среди *H.influenzae* резистентность к кларитромицину и цефаклору находится на уровне 10%.

Острый синусит

Около 2/3 случаев острого синусита являются инфекциями бактериального происхождения, остальные – вирусного. Целью антибиотикотерапии при остром синусите является уменьшение симптомов заболевания и предупреждение таких серьезных

септических осложнений, как менингит, абсцесс мозга, эпидуральные и субдуральные абсцессы, тромбоз кавернозного синуса [54].

При лечении 58 больных с острым бактериальным синуситом левофлоксацин назначали внутрь по 500 мг 1 раз в сутки в среднем в течение 8,1 дня. Отмечено статистически значимое улучшение симптомов заболевания (синусальная боль, носовая обструкция, гнойное отделяемое из носа, головная боль); в целом клинический эффект (выздоровление и улучшение) наблюдали в 96% случаев [55]. В многоцентровом исследовании оценивали эффективность 10-дневного применения левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки при лечении 218 больных с острым верхнечелюстным синуситом. Через 2 – 5 дней после лечения клинический эффект наблюдали в 82,9%, а бактериологический эффект – в 82,6%. При последующем наблюдении эти показатели составляли 76,6 и 76%. *H.influenzae* элиминировали в 92,7%, *S.pneumoniae* – в 89,2%, *S.aureus* – в 84,6%, *M.catarrhalis* – в 82,4% [56].

В обзорной работе [54] отмечается, что в неконтролируемых исследованиях клинический эффект левофлоксацина при остром синусите составлял 82,9 – 91,6%, а бактериологический – 89,5 – 100%.

Сравнительные исследования

В многоцентровом исследовании у 216 амбулаторных больных с острым бактериальным синуситом сравнивали эффективность 14-дневного применения левофлоксацина (по 500 мг 1 раз в сутки) и кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки). В каждой исследуемой группе было по 108 больных. Через 2 – 5 дней после окончания лечения клинический эффект левофлоксацина составил 96%, кларитромицина – 93% [57].

В обобщающей работе [54, 58] указывается, что в сравнительных исследованиях клинический эффект левофлоксацина (по 500 мг 1 раз в сутки) составлял 88,4 – 96%, а амоксициллин/клавуланата (по 500 мг 3 раза в сутки) – 87,3%, кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки) – 93,3%.

Обострение хронического среднего отита

При лечении 32 больных с обострением хронического среднего отита левофлоксацин назначали внутрь по 600 мг в сутки. Клинический эффект получен у 27 (84,4%) больных; эрадикация микробов наблюдалась в 90% (отсутствие бактериологического эффекта отмечено в 3 случаях выделения метициллинрезистентного *S.aureus* и в 1 случае – коагулазонегативного стафилококка) [59].

Урогенитальные инфекции

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) подразделяются на 3 главных синдрома: неосложненные и осложненные инфекции и пиелонефрит.

В большинстве случаев неосложненных ИМП возбудителем является *E.coli*. При осложненных ИМП наличие структурных или функциональных изменений (камни, врожденные аномалии, нейрогенный мочевой пузырь) предрасполагают к появлению широкого круга микроорганизмов, включая *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*; одновременно могут встречаться разные микробы. Многие микробы, встречающиеся при осложненных ИМП, обладают резистентностью к антибиотикам, которые используются при неосложненных ИМП, например, к ко-тримоксазолу.

Основным возбудителем более чем в 80% случаев острого пиелонефрита является *E.coli*. Лечение этих инфекций обычно эмпирическое. Вследствие того, что во всем мире увеличивается резистентность микробов к ампициллину, амоксициллину, I поколению

цефалоспоринов и ко-тримоксазолу, системные фторхинолоны все чаще используются для лечения пиелонефрита.

Отмечаются хорошие результаты лечения левофлоксацином 30 больных с ИМП; больным с осложненной, хронической инфекцией верхних мочевых путей препарат назначали по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 – 14 дней, а больным с неосложненной инфекцией мочевых путей – по 200 мг 1 раз в сутки в течение 5 – 7 дней [60]. У 32 больных с осложненными ИМП (наиболее часто высевались *E.coli* и другие микробы семейства *Enterobacteriaceae* и *S.aureus*) сравнивали эффективность двух доз левофлоксацина (300 и 400 мг) при 14-дневном приеме внутрь (17 и 15 пациентов соответственно). У всех больных были различные сопутствующие заболевания (нейрогенный мочевой пузырь, гипертрофия и рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, стриктура уретры), гидронефроз, мочекаменная болезнь, цистоцеле, опухоль уретры. В целом клинический эффект отмечался в 75% случаев, причем различий между дозами не наблюдалось. При моноинфекции клинический эффект был выше (80%), чем при полимикробной инфекции (57,1%). Бактериологический эффект составил 84,6% [61].

Сравнительные исследования

При лечении 581 женщины в возрасте 18 – 71 года с неосложненной ИМП сравнивали эффективность короткого курса терапии (3 дня) левофлоксацином (по 250 мг 1 раз в сутки) с офлоксацином (по 200 мг 2 раза в сутки) при приеме препаратов внутрь. Установлено, что клинический эффект (выздоровление и улучшение) левофлоксацина составил 98,1%, офлоксацина – 97%, а бактериологический – 96,3 и 93,6%, при этом эрадикация *E.coli* составила 98,1 и 97%, *P.mirabilis* – 100 и 100%, *K.pneumoniae* – 90,9 и 100%, *S.agalactiae* – 71,4 и 62,5%, *E.faecalis* – 90 и 33,3%, *S.saprophyticus* – 100 и 100%, *S.aureus* – 100 и 100% [62].

В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность 5-дневного применения левофлоксацина (по 100 мг 3 раза в день) с офлоксацином (по 200 мг 3 раза в день) при лечении соответственно 135 и 126 больных с осложненными ИМП. Положительный клинический эффект при применении левофлоксацина и офлоксацина получен в 83,7 и 79,4% соответственно, а эрадикация микробов наблюдалась в 87,5 и 84,8% случаев (различия статистически недостоверны) [63]. В другом многоцентровом рандомизированном открытом исследовании оценивали эффективность левофлоксацина (по 250 мг 1 раз в сутки в течение 7 – 10 дней) в сравнении с ломефлоксацином (по 400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней) при лечении 336 больных с осложненными ИМП (препараты получали соответственно 171 и 165 пациентов). Эрадикация микробов наблюдалась в 95,5 и 91,7%. Через 5 – 7 дней после окончания лечения левофлоксацином симптомы заболевания полностью исчезли у 84,8% больных, уменьшились – у 8,2% (клинический эффект 93%), а после лечения ломефлоксацином – соответственно у 82,4 и 8,2% (88,5%) [64].

При 10-дневном лечении 385 больных с осложненными ИМП клинический эффект левофлоксацина (250 мг 2 раза в сутки) и цiproфлоксацина (500 мг 2 раза в сутки) через 5 – 9 дней после окончания лечения составил 92 и 88% соответственно, а элиминация *E.coli*, *K.pneumoniae* и *P.mirabilis* равнялась 93, 97, 90 и 98, 94, 100% соответственно [65]. При 7-дневном применении левофлоксацина (по 100 мг 3 раза в сутки) или гатифлоксацина (по 200 мг 2 раза в сутки) у 195 больных с осложненными ИМП отмечен несколько более низкий клинический эффект левофлоксацина (86,7%), чем гатифлоксацина (93,8%), а бактериологический эффект был одинаковым (91,2 и 93,2%) [66].

В многоцентровом исследовании сравнивали действие левофлоксацина (внутри по 250 мг 1 раз в сутки) и цiproфлоксацина (внутри по 500 мг 2 раза в сутки), примененных в течение 10 дней, у 57 женщин с острым пиелонефритом (28 получали левофлоксацин, 29 – цiproфлоксацин). В обеих исследуемых группах получен 100% клинический и

бактериологический эффект [67]. В двух многоцентровых исследованиях оценивали эффективность левофлоксацина (по 250 мг 1 раз в сутки) в сравнении с ципрофлоксацином (по 500 мг 2 раза в сутки) или с ломефлоксацином (по 400 мг 1 раз в сутки) при лечении 164 больных с острым пиелонефритом (препараты получали 89, 58 и 39 пациентов соответственно). Через 5 – 9 дней после окончания лечения уропатогенные микробы (в большинстве случаев *E.coli*) при назначении левофлоксацина, ципрофлоксацина или ломефлоксацина элиминировали в 95, 94 и 95% случаев; клинический эффект получен у 92, 88 и 80% больных [68].

Хорошие результаты получены при лечении левофлоксацином урогенитальных инфекций. При лечении 29 больных с хроническим простатитом и 3 больных с хроническим нехламидиальным эпидидимитом левофлоксацин назначали по 300 – 400 мг в сутки в течение 7 – 14 дней. У 8 больных с хроническим бактериальным простатитом (возбудители – грамотрицательные бактерии и *E.faecalis*) клинический эффект получен во всех случаях, а бактериологический – в 83,3%, а у больных с хроническим небактериальным простатитом (количество микробов было ниже 10³ /мл) клинический эффект составил 66,7%, а бактериологический – 74,1%. В 3 случаях хронического нехламидиального эпидидимита получен удовлетворительный результат [22].

Левофлоксацином лечили 100 женщин с урогенитальными инфекциями, вызванными хламидиями (60 больных) или хламидиями с гонококками (40 больных). У 70 амбулаторных больных левофлоксацин применяли внутрь по 200 мг 2 раза в сутки, а у 30 госпитализированных больных – внутривенно по 100 мг 2 раза в сутки и 200 мг ночью. Контрольная группа из 35 больных (17 амбулаторных, 18 госпитализированных) получали цефтриаксон с эритромицином. Продолжительность лечения в обеих группах составляла 7 дней. Эффективность лечения составила 95 и 97% соответственно [69].

Инфекции кожи и мягких тканей

Большинство бактериальных инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) могут быть или первичными (и обычно неосложненными) или вторичными при предшествующих заболеваниях (язвы на ногах, раны).

Неосложненные ИКМТ включают импетиго, фолликулит, фурункулы, рожу, целлюлит. Почти все неосложненные ИКМТ вызываются *S.aureus* или (менее часто) *S.pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А).

Осложненные или вторичные ИКМТ являются часто результатом инфекции диабетических язв ног, травматических или хирургических ран, сдавленных ран. Хотя *S.aureus* и *S.pyogenes* остаются главными возбудителями, обычно встречаются микробы семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующие грамотрицательные бациллы и анаэробы. Только культура, полученная из глубоких отделов кожи и мягких тканей, может дать достоверную бактериологическую информацию об осложненных ИКМТ, в связи с чем начальную антимикробную терапию следует начинать с применения антимикробных препаратов широкого спектра действия с учетом полимикробной инфекции.

Сравнительные исследования

В многоцентровом исследовании, проведенном в 15 центрах Латинской Америки, оценивали эффективность левофлоксацина (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) в сравнении с ципрофлоксацином (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) при лечении 253 взрослых больных с неосложненными ИКМТ (абсцессы, импетиго, фурункулы, целлюлиты, пиодерма и др.). Среди 129 больных, получавших левофлоксацин, клинический эффект (выздоровление и улучшение) получен в 96,1%, а среди 124 больных, получавших ципрофлоксацин, – в 93,5%. Эрадикация микробов наблюдалась

соответственно в 93,2 и 91,7%, при этом эрадикация *S.aureus* составляла 94 и 93%, а *S.pyogenes* – 94 и 92% [70]. В другом многоцентровом исследовании также сравнивали эффективность 10-дневного применения левофлоксацина и ципрофлоксацина в указанных выше дозах при лечении больных с неосложненными ИКМТ; клинический эффект составил 98 и 94%, а микробиологический эффект – 98 и 89% (эрадикация *S.aureus* наблюдалась в 100 и 87%) [1]. В многоцентровом исследовании в Европе изучали эффективность левофлоксацина (по 250 или 500 мг 1 раз в сутки) в сравнении с амоксициллин/клавуланатом (по 625 мг 3 раза в сутки) при лечении 701 больного с неосложненными ИКМТ (у 69% больных была рожа или нехирургическая раневая инфекция): клинический эффект обеих доз левофлоксацина и препарата сравнения был одинаковым, бактериологический эффект составил 90, 95 и 88% соответственно [1].

В открытом многоцентровом исследовании при лечении 399 больных с осложненными ИКМТ применяли левофлоксацин (внутривенно, внутрь или ступенчато – внутривенно-внутри по 750 мг 1 раз в сутки) или тикарциллин/клавуланат (внутривенно по 3,1 г 4 – 6 раз в сутки) в качестве единственного препарата или с последующим переходом на прием внутрь амоксициллин/клавуланата. Клинический успех при лечении левофлоксацином наблюдали у 116 (84,1%) из 138 подлежащих оценке больных, а при применении препарата сравнения – у 106 (80,3%) из 132 больных. Из 44 больных, которые получали левофлоксацин при поступлении только внутрь, клинический эффект получен у 40 (90,9%). Эрадикация микробов при лечении левофлоксацином наблюдалась в 83,7%, а при лечении препаратом сравнения – в 71,4%. При лечении фторхинолоном инфекций, вызванных в большинстве случаев обычными патогенами (*S.aureus*, *S.agalactiae*, *E.faecalis*, *P.mirabilis*), клинический эффект составлял 67 – 90%, а при лечении препаратом сравнения – 58 – 78%. При небольшом числе псевдомонадных инфекций клинический эффект левофлоксацина отмечен у 6 из 7 больных, а тикарциллин/клавуланата – у всех 6 больных [71].

Другие инфекции

Имеются данные по успешному применению левофлоксацина при лечении больных с гинекологическими инфекциями [72, 73], бактериемией и сепсисом [74, 75], бактериальным менингитом [76], хроническим остеомиелитом [77].

В обобщенных данных [1] анализируются результаты сравнительной клинической эффективности у более 7000 больных, из которых 4229 получали левофлоксацин; бактериологический эффект оценивался у 4280 больных, из которых 2517 получали левофлоксацин. Клинический эффект левофлоксацина у больных с различными инфекциями представлен в табл. 3, а обобщенные результаты по эрадикации микробов при всех клинических исследованиях в сопоставлении с клиническим эффектом – в табл 4.

Переносимость, побочные эффекты

Переносимость левофлоксацина хорошая. Побочные реакции по характеру и частоте соответствуют тем, которые встречаются при применении ранних фторхинолонов.

Анализ результатов 19 клинических исследований, охватывающих 8916 больных, которые по поводу различных инфекций получали левофлоксацин (5388 человек) или препараты сравнения (3528 человек), показал, что связанные с применением лекарственных средств побочные эффекты встречались в 12 и 13% случаев соответственно. Наиболее часто нежелательные реакции наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея) – в 5,1 и 6,7%. Сердечно-сосудистые побочные эффекты встречались с одинаковой частотой (1,3%); со стороны нервной системы нежелательные реакции наблюдались в 1,7 и 1,2% [78].

Результаты 3-летнего применения в Японии левофлоксацина (1994 – 1996 гг.) в рамках IV фазы клинического изучения показали, что побочные реакции встречались у 203 (1,3%) из 16161 больных; этот показатель был ниже, чем при применении офлоксацина (2,3%) с 1985 до 1990 гг. За 5 лет после начала применения препарата (1994 – 1998 гг.) поступило сообщение о 1405 побочных реакциях, все они были аналогичны тем, которые встречаются при применении офлоксацина. Очень редко наблюдались такие побочные реакции, как анафилактический шок, судороги и почечная недостаточность [79].

Побочные эффекты, встречающиеся при применении фторхинолонов
Фототоксичность

В популяции, охватывающей 5388 больных, которые получали левофлоксацин, случаев фототоксичности не наблюдали [78]. В обзоре этих же авторов [80], анализирующем многочисленные предрегистрационные и постмаркетинговые исследования, отмечается отсутствие проявлений фототоксичности препарата.

Сердечно-сосудистые реакции

В многоцентровом исследовании, охватывающим 5388 больных, получавших левофлоксацин, не выявлено случаев удлинения интервала Q–T на ЭКГ [78, 80].

В предрегистрационных исследованиях у 8447 больных и у 27 000 больных в постмаркетинговых исследованиях не выявлено тенденции в действии левофлоксацина на нормальные показатели сердечной деятельности. В регистрационных и нерегистрационных исследованиях не выявлено удлинения интервала T на ЭКГ или развития аритмий. В рамках III фазы клинических испытаний левофлоксацина побочные реакции, которые можно было связать с проявлением недиагностированного и(или) нелеченого удлинения интервала T наблюдались у 20 (0,37%) из 5388 больных, а при применении препаратов сравнения – у 14 (0,4%) из 3528 больных. В постмаркетинговых исследованиях реакции со стороны сердечно-сосудистой системы встречались у 11 (0,04%) из 27 000 больных. При 6-летнем применении левофлоксацина (более 130 млн назначений) только у 64 больных были отмечены реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, включая 7 случаев пароксизмальной желудочковой тахикардии типа Torsades de Pointes, из которых у 6 больных были сердечные заболевания, а 1 больной получал лекарственные средства, предрасполагающие к развитию Torsades de Pointes [81].

Эффекты со стороны центральной нервной системы

Наиболее частыми проявлениями побочного действия левофлоксацина на центральную нервную систему (ЦНС) является головная боль, которая встречается в 1,5 – 4,5% случаев. Тяжелые эффекты типа судорог встречаются очень редко.

Побочные реакции со стороны ЦНС, которые могут встречаться при одновременном применении нестероидных противовоспалительных средств, наблюдались у 3 (0,1%) из 2295 больных, т.е. с той же частотой (0,1%), когда противовоспалительные средства не применялись – у 13 из 13 866 больных [79].

Реакции со стороны печени и желчевыводящих путей

Учитывая действие некоторых фторхинолонов (тровафлоксацин) на функцию печени, было проведено специальное изучение гепатотоксического действия левофлоксацина.

При анализе результатов применения левофлоксацина у 5388 больных в 28 клинико-фармакологических исследованиях и в 19 исследованиях в рамках III фазы регистрационного изучения было установлено, что серьезные побочные реакции, связанные с системой печени, наблюдались в менее 1% случаев (как и при применении препаратов сравнения). Большинство этих нарушений проявлялось в увеличении концентрации печеночных энзимов, реже встречалась билирубинемия. Начиная с 1996 г., побочные реакции со стороны печени и желчевыводящих путей зарегистрированы в 167 случаях среди 67 млн предписаний левофлоксацина; в большинстве случаев они были

обратимы. В целом число случаев гепатотоксичности левофлоксацина (37 клинически значимых нарушений функции печени, включая 23 случая гепатита, 13 – печеночной недостаточности, 1 – некроза) очень мало и составляет менее 0,0001%. Можно сделать вывод о том, что левофлоксацин не оказывает существенного влияния на печень [78, 80].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что левофлоксацин по своим свойствам является оптимальным препаратом при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей.

- Антимикробный спектр левофлоксацина охватывает большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микробов, являющихся возбудителями различных внебольничных и госпитальных инфекций, включая паразитирующие внутриклеточно.

- Левофлоксацин быстро и полно всасывается после приема внутрь, при этом его концентрации в крови соответствуют тем, которые создаются при внутривенном применении препарата.

- Левофлоксацин длительно циркулирует в организме в концентрациях, на протяжении 24 ч превышающих МПК для большинства возбудителей инфекций; длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки.

- Левофлоксацин содержится в высоких концентрациях в различных тканях.

- Высокие концентрации левофлоксацина создаются в клетках макроорганизма, что является основой для лечения инфекций, вызванных микробами, паразитирующими внутриклеточно.

- Клинические исследования показали, что левофлоксацин является эффективным препаратом для лечения инфекций различного генеза и локализации (верхних и нижних дыхательных путей, осложненных и неосложненных инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей и др.). Эффективность левофлоксацина сопоставима (а в ряде случаев превосходит) с препаратами, которые обычно применяются для лечения инфекций дыхательных путей.

- Левофлоксацин хорошо переносится при внутривенном и пероральном применении.

Литература

1. Tavanic (levofloxacin) IV/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst Marion Roussel. 1999.
2. Barry AL, Fuchs PC, Allen SD et al. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 365-9.
3. Felmingham D, Tesfaslasie Y, Burgley C. et al. *Ibid.* 2000; 45: 710-1.
4. Clark CL, Jacobs MR, Appelbaum PC. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 366-8.
5. O'Hara M, Harding I. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1).
6. Jones N, Harding I, Simpson I. *Intern J Antimicrob Ibit.*
7. Blondeau JM, Church D, Laskowski R. et al. *J Antimicrob. Chemother* 1999; 44 (Suppl. A).
8. Piddock LJV, Johnson M, Ricci V et al. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42: 2956-60.
9. Hernandez-Sanchez J, Fernandez-Soneira M, Trigo-Daporta M et al. *39th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., San Francisco 1999; Abstracts: N 2325.*
10. Yague Garao G, Mora Peris B, Lopez Dominiguez R et al. *Rev Esp Quimiot* 2000; 13 (Suppl. 2).
11. Bultch AL, Smith RP, Ritz W. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 1661-6.
12. Molitoris E, Wexler HM, Finegold SM. *36th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., New Orleans, 1996; Abstracts: N E88.*
13. Goldstein EJC, Nesbit CA, Citron DM. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 1097-100.
14. Fish DN, Chow AW. *Clin Pharmacokin* 1997 (цум. по Tavanic).
15. Lee LJ, Sha X, Gotfried M et al. *Pharmacotherapy* 1998; 180: 35-41.

16. Nakamori Y, Tsuboi E, Narui K et al. *Jap J Antibiot* 1992; 45: 539-47.
17. Baba S, Miyamoto N, Yanai O et al. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992; 40 (Suppl. 3): 326-33.
18. Tomii T, Fukada M, Sasaki K. *Jap J Clin Ophthalmol* 1991; 45: 1607-10.
19. Nogai H, Yamasaki T, Masuda M et al. *Drugs* 1993; 45 (Suppl. 3): 259.
20. Child J, Mortiboy D, Andrews JM et al. *Antimicrob Ag Chemother* 1995; 39: 2749-51.
21. Yamashita M, Sawada K, Chokyo H et al. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992; 40 (Suppl. 3): 270-80.
22. Suzuki K, Horiba M. *Acta Urol Jap* 1992; 38 (6): 737-43.
23. Ito K, Mikamo H, Izami K et al. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992; 20 (Suppl. 3): 306-10.
24. Hakagawa H, Noga K. *Jap J Antibiot* 1992; 45: 253-7.
25. Nomura H, Tsutsumi N, Tarasaka R. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl. A).
26. Takahashi H, Mogi S, Kobayashi M et al. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992; 40 (Suppl. 3): 286-305.
27. Hofmann GO, Kees F. 8th Biennial Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., Munich 2000; Abstracts: N 210.
28. Trampuz A, Rajacic Z, Zimmerli W. 38th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., San Diego 1998; Abstracts: N A-130.
29. Pea F, Scotton PG, Giobbia M et al. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam 2001; Abstracts: N P9.030.
30. Gaja M, Higa F, Yamashiro T et al. *Chemotherapy (Tokyo)* 1992; 40 (Suppl. 3): 61-7.
31. Taira K, Toga H, Kohno S. *Antimicrob Ag Chemother* 1993; 37: 1877-81.
32. Bartlett JG, Mundy LM. *N Engl J Med* 1995; 333: 1618-24.
33. Fass RJ. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 (Suppl. A): 17-27.
- 34 Marrie TJ. *Clin Inf Dis* 1994; 18: 501-13.
35. Wiesenger BA, Kahn JB, Williams RR et al. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl. A)
36. Williams RR, Fogarty C, Dunbar L et al. *Clin Inf Dis* 1998; 27.
37. Hammerschlag MR, Robbin PM. *Antimicrob Ag Chemother* 2000; 44 (5): 1409.
38. Williams RR, Stout JE, Yu JL et al. *Clin Inf Dis* 1998; 27.
39. Olson CA, Drnec J, Busman T et al. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1).
40. Norrby RS, Petermann W, Wilcox PA et al. *Eur Congr Chemother Hamburg* 1998; Poster N 130.
41. Coma E, Domingo P, Guardiola M et al. 9th Intern. Congr. Inf. Dis., Buenos Aires 2000; Abstracts: N 95.236.
42. File TM. *Clin Respir J* 1999; 6 (Suppl. A): 35A-39A.
43. Kahn JB, Wiesenger A, Olson WH et al. *J Antimicrob Chemother* 2001; 41 (Suppl. S1).
44. Hammerschlag MR, Reznik T, Robin P. *J Antimicrob Chemother* 2001; 41 (Suppl. S1).
45. Saito AM, Soejima R. 378th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., San Diego 1998; Abstracts: N L-101.
46. O'Hare M, Harding I. *J Antimicrob Chemother* 2001; 41 (Suppl. S1).
47. O'Hare, Simpson M. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1).
48. Harding I, Simpson I. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. S1).
49. Ball P. *Chest* 1995; 108 (Suppl. 1): 43S-52S.
50. O'Hare M, Harding I. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. S1).
51. Burley CJ, Masterton RG. *Clin Microbiol Inf* 1999; 5 (Suppl. 3): 276.
52. DeAbate CA. Penetration. Intern. Up date on levofloxacin and ofloxacin. Biomedis, Tokyo 1998; 5-10.
53. Habib MP, Gentry LO, Rodriguez-Gomez G. et al. Penetratiobn Intern. Update on levofloxacin and ofloxacin. Biomedis, Tokyo 1998; 13.
54. O'Hare M, Simpson I. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. S1).
55. Francisco S. 9th Intern. Congr. Inf.Dis., Buenos Aires, 2000; Abstracts: N 80.002.

56. Gehanno P. *Antiinf Drugs Chemother* 1998; 16 (Suppl. 1).
57. Adelglass J, Jones TM, Ruoff G et al. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1255-63.
58. O'Hare M, Harding I. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1).
59. Nishizaki K, Akagi H, Fukushima K et al. *Pract Otol (Kyoto)* 2000; 93 (1): 77-84.
60. Zhang YY, Yang F, Jiao HM et al. *7th Intern. Congr. Inf. Dis., Hong Kong* 1996; Abstracts: N 113.006.
61. Koumi T, Shimamoto T, Hamamoto R. *Nishinichon J Urol* 1999; 61 (1): 66-9.
62. Richard G, DeAbate C, Ruoff G et al. *38th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., San Diego* 1998; Abstracts: N 1-81.
63. Kawada Y, Aso Y, Kamidono S et al. *31st Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., Chicago* 1991; Abstracts: N 884.
64. Klimberg IW, Cox CE, Fowler CL et al. *Urology* 1998; 51: 610-5.
65. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL et al. *36th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., New Orleans* 1996; Abstracts: N LM3.
66. Kawada Y, Saito I, Hirose T et al. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (P Suppl. A).
67. Richard GA. *Levofloxacin – Posters from 35th ICAAC and other scienti-fic meetings, Princeton, Design Write* 1995; 34-5.
68. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL et al. *Urology* 1998; 52: 51-5.
69. Rongmin C. *Chin J Antibiot* 2000; 25: 218-9.
70. Nicodemo AC, Roblendo JA, Jassovich A et al. *Intern J Clin Pract* 1998; 52 (2): 69-74.
71. Fowler CL, Graham DR, Talan DA et al. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. S1).
72. Kawazoe K, Mikamo H, Tamaya T et al. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl. A).
73. Mikamo H, Tamaya T. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. S1).
74. Geddes A, Thaler M, Schonwald S et al. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 799-810.
75. Shah PM. *Antiinf Drugs Chemother* 2000; 17: 1.
76. Peea F, Scotton PG, Giobbia M et al. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. S1).
77. Greenberg RN, Newman MT, Shariaty S et al. *Antimicrob Ag Chemother* 2000; 44: 164-6.
78. Simpson IN, Harding I. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1).
79. Yamaguchi H, Hanefusa T, Tsumura M et al. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl. A).
80. Harding I, Simpson I, O'Hare M. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. S1).
81. O'Hare M, Harding I. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1).