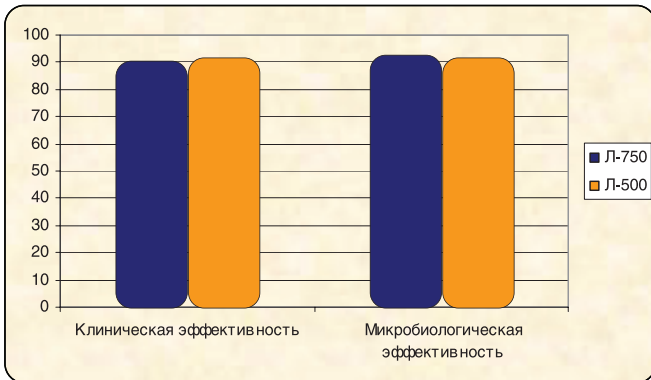


И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Новые возможности терапевтического использования левофлоксацина

Продолжение. Начало в № 4.



Примечание: (здесь и далее) Л 750 – левофлоксацин в дозе 750 мг 1 р/сут, Л 500 – левофлоксацин в дозе 500 мг 1 р/сут.

Рис. 1.

Эффективность внутривенного и/или перорального введения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р/сут (5 дней) по сравнению с 10-дневным курсом левофлоксацина по 500 мг 1 р/сут у больных ВП

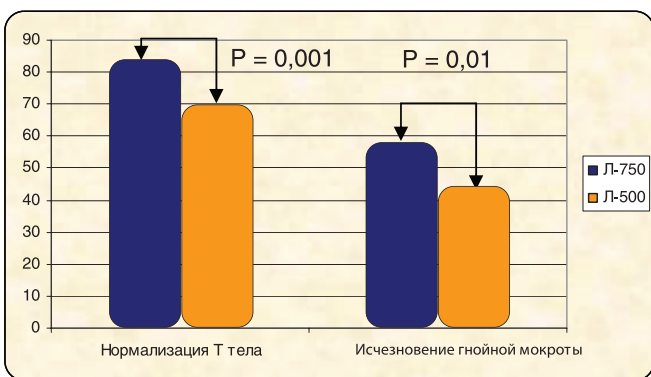
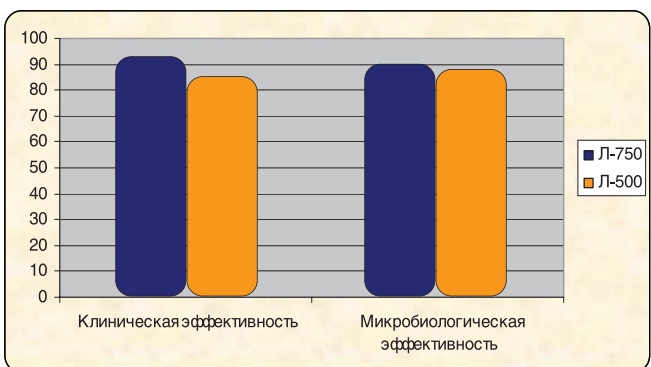


Рис. 2.

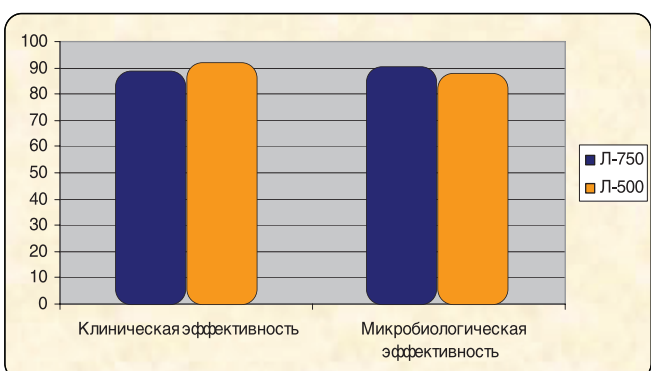
Нормализация температуры тела и прекращение выделения гнойной мокроты на 3-й день лечения у больных ВП, получавших короткий высокодозовый и традиционный курсы левофлоксацина



Примечание. Различия между группами не достигли статистической значимости.

Рис. 3.

Эффективность внутривенного и/или перорального введения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р/сут (5 дней) по сравнению с 10-дневным курсом левофлоксацина по 500 мг 1 р/сут у больных среднетяжелой/тяжелой ВП (III-IV класс по шкале PSI)



Примечание. Различия между группами не достигли статистической значимости.

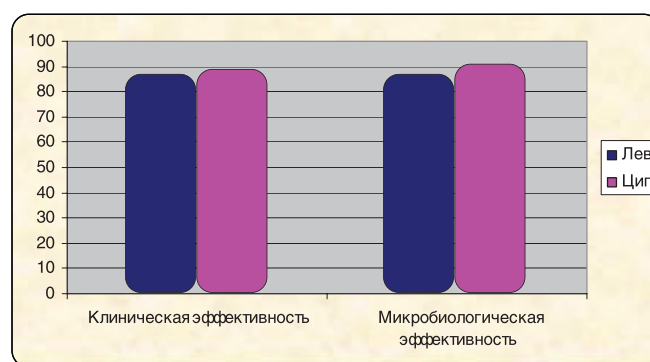
Рис. 4.

Эффективность внутривенного и/или перорального введения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р/сут (5 дней) по сравнению с 10-дневным курсом левофлоксацина по 500 мг 1 р/сут у больных ВП старшей возрастной группы (≥65 лет)

Применение высокодозовых коротких курсов левофлоксацина у больных ВП

В сравнительное исследование эффективности короткого высокодозового (левофлоксацин по 750 мг 1 р/сут в течение 5 дней) и традиционного (левофлоксацин по 500 мг 1 р/сут в течение 10 дней) курсов лечения были включены 528 больных ВП разной степени тяжести (классы I-IV по шкале PSI) в возрасте ≥18 лет. Пациенты из группы 5-дневной терапии в течение последующих 5 дней (то есть с 6-го по 10-й день) получали плацебо антибиотика. Место лечения пациента (амбулаторно, в стационаре) определял врач исходя из конкретной клинической ситуации и класса по шкале PSI. Путь введения антибиотика (внутри, внутривенно) также оставлялся на усмотрение лечащего врача. Первичной конечной точкой исследования была оценка клинической эффективности (излечение + улучшение) на 7-14-й день после завершения лечения. Под клиническим излечением понимали исчезновение всех симптомов заболевания и отсутствие необходимости в дальнейшей антибактериальной терапии. При клиническом улучшении имело место значительное уменьшение числа и выраженности симптомов болезни, но без полного их устранения; тем не менее продолжение антибактериальной терапии не требовалось. Под клинической неудачей понимали отсутствие ответа на лечение и необходимость продолжения антибактериальной терапии.

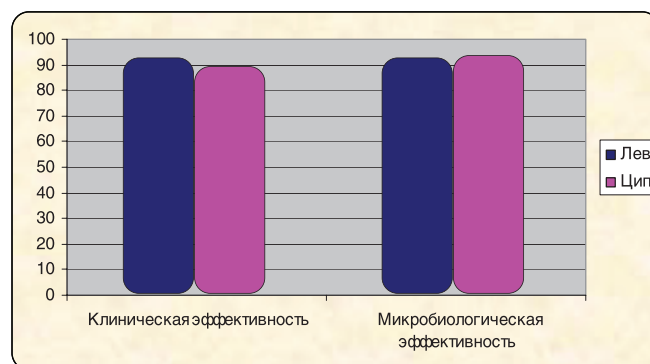
Микробиологическая эффективность оценивалась по результатам культурального исследования образцов секрета дыхательных путей или крови. Различали эрадикацию (исчезновение всех возбудителей,



Примечание. Здесь и на рис. 6: ЛЕВ – левофлоксацин, ЦИП – ципрофлоксацин. Различия между группами не достигли статистической значимости.

Рис. 5.

Эффективность внутривенного и/или перорального введения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р/сут на протяжении 5 дней по сравнению с 10-дневным курсом ципрофлоксацина по 400 мг (в случае применения внутривенно) или 500 мг (при назначении внутрь) 2 р/сут у больных ОИМП и ОП



Примечание. Различия между группами не достигли статистической значимости.

Рис. 6.

Эффективность внутривенного и/или перорального введения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р/сут на протяжении 5 дней по сравнению с 10-дневным курсом ципрофлоксацина по 400 мг (в случае применения внутривенно) или 500 мг (при назначении внутрь) 2 р/сут у больных ОП



И.Г. Березняков

которые были выделены при включении пациента в исследование), персистенцию (повторное выделение хотя бы одного из патогенов, выделенных при включении пациента в исследование) и неизвестность (включая больных, по разным причинам не сдавших повторные образцы биологического материала после завершения исследования).

Результаты исследования представлены на рисунке 1. По клинической и микробиологической эффективности короткий высокодозовый курс лечения левофлоксацином не уступал традиционному ни во всей популяции больных ВП, ни (по данным субанализов) у пациентов с ВП, вызванной атипичными микроорганизмами (*L. pneumophila*, *S. pneumoniae* и/или *M. pneumoniae*), у больных со среднетяжелой/тяжелой ВП (III-IV классы по шкале PSI), у пациентов в возрасте ≥65 лет. Более того, при анализе post hoc (то есть не спланированном заранее, а проведенном после завершения исследования) у больных из группы высокодозовой терапии на 3-й день лечения статистически значимо чаще регистрировали нормализацию температуры тела и прекращение выделения гнойной мокроты (рис. 2).

По данным субанализа, у больных ВП, вызванной атипичными микроорганизмами, клиническая эффективность короткого высокодозового курса левофлоксацина составила 95,5%, традиционного – 96,5% (95%-й доверительный интервал (-6,8) – (+8,8)). Таким образом, установлена высокая эффективность коротких курсов приема левофлоксацина в высокой дозе у категории пациентов, которым традиционно рекомендуется более длительное применение антибиотиков (до 14-21 суток по сравнению с 7-10 днями при ВП, вызванных типичными патогенами – *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и др.).

Результаты субанализов у больных среднетяжелой/тяжелой ВП (III-IV классы по шкале PSI) и у пациентов в возрасте ≥65 лет представлены на рисунках 3 и 4.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей и острый пиелонефрит

В сравнительное исследование эффективности высокодозового короткого курса левофлоксацина по 750 мг 1 р/сут в течение 5 дней и традиционного курса ципрофлоксацина по 400 мг (в случае применения внутривенно) или 500 мг (при назначении внутрь) 2 р/сут в течение 10 дней были включены 782 пациента с ОИМП и 311 больных ОП в возрасте старше 18 лет. Обязательным критерием включения было выявление ≥10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ) одного или двух уропатогенов при посеве мочи. Рандомизация больных проводилась с учетом диагноза (ОИМП или ОП), условий лечения (амбулаторно или в стационаре) и наличия/отсутствия катетера в мочевыводящих путях. Выбор пути введения антибиотика (внутри, внутривенно) оставлялся на усмотрение лечащего врача. Первичной конечной точкой исследования была оценка микробиологической эффективности (частота

эрадикации возбудителей) на 15-22-й день от начала лечения.

Установлено, что высокодозовый короткий курс левофлоксацина у больных ОИМП и ОП не уступает по эффективности традиционному 10-дневному курсу лечения ципрофлоксацином (рис. 5). При наличии катетера в мочевыводящих путях частота эрадикации возбудителей была статистически значимо ниже, чем у пациентов без катетеров. При этом у больных с катетеризированными мочевыводящими путями, получавших левофлоксацин, частота эрадикации возбудителей статистически значимо превышала таковую по сравнению с пациентами, получавшими ципрофлоксацин.

Результаты исследования у пациентов с ОП представлены на рисунке 6. Полученные данные не отличались от таковых в общей группе больных с осложненными ИМП и ОП.

К ограничениям исследования можно отнести оценку клинической и микробиологической эффективности в одни и те же сроки вне зависимости от продолжительности лечения, что могло стать аргументом в пользу предпочтения более длительного курса. Кроме того, обязательная микробиологическая верификация этиологии заболевания могла привести к тому, что в исследование включались более тяжелые пациенты, что, в свою очередь, не исключало недооценку эффективности обоих тестируемых антибиотиков.

Переносимость коротких высокодозовых режимов применения левофлоксацина

Высокодозовый короткий режим лечения левофлоксацином хорошо переносится больными. По данным анализа переносимости короткого высокодозового (1141 человек) и традиционного (3268 больных) режимов применения левофлоксацина у больных инфекциями дыхательных путей, частота нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ), которые, по мнению врачей-исследователей, определено, возможно или вероятно были связаны с приемом антибиотика, не различалась в обеих группах (соответственно 8 и 7,6%). Частота возникновения отдельных НЛЯ представлена на рисунке 7. Статистически значимые различия по частоте развития установлены только в отношении головной боли, которая к тому же регистрировалась очень редко.

При лечении левофлоксацином описаны редкие случаи возникновения НЛЯ, характерные для приема фторхинолоновых антибиотиков. Хотя фторхинолоны способны увеличивать длительность интервала QT на электрокардиограмме, ни в клинических, ни в постмаркетинговых исследованиях левофлоксацина не было зарегистрировано ни одного случая тахикардии по типу «пируэт» (torsade de pointes). В исследованиях III фазы не выявлено различий в переносимости левофлоксацина у лиц старшей возрастной группы по сравнению с больными молодого и зрелого возраста. Частота отказов от продолжения лечения в связи с возникновением НЛЯ, связанных с приемом левофлоксацина, у больных с инфекциями дыхательных путей составила 1,5-1,6%.

Способ применения левофлоксацина

Внутривенно левофлоксацин вводится путем медленной инфузии длительностью не менее 60-90 мин (в зависимости от дозы). Таблетки антибиотика можно применять вне зависимости от приема пищи.

Независимо от пути введения препарата для предупреждения образования высококонцентрированной мочи следует обеспечить адекватную гидратацию организма.

У больных с нарушенной функцией почек, получающих левофлоксацин в дозе 750 мг, дозирование корректируется следующим образом. При клиренсе креатинина 20-49 мл/мин препарат вводится по 750 мг каждые 48 ч; при клиренсе креатинина 10-19 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе или хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, сначала вводится доза 750 мг, затем — по 500 мг каждые 48 ч.

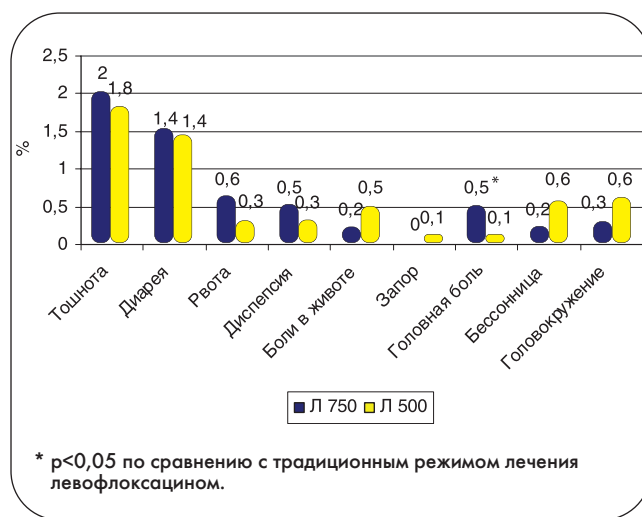


Рис. 7. Частота развития НЛЯ, связанных с приемом левофлоксацина, у больных с инфекциями дыхательных путей

У лиц старше 65 лет препарат применяют с осторожностью в случаях одновременного приема антиаритмических средств класса IA или III (опасность удлинения интервала QT) и глюкокортикоидов (повышенный риск поражения сухожилий).

У больных сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, следует периодически контролировать уровень гликемии (во избежание гипергликемии или гипогликемии с соответствующей симптоматикой, описанных при одновременном использовании фторхинолонов, включая левофлоксацин).

! Большинству госпитализированных больных, включая всех пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми инфекциями, на начальном этапе лечения левофлоксацин вводится внутривенно. После достижения клинической стабилизации и улучшения состояния больного возможен перевод на пероральную терапию.

Риск возникновения резистентности

Применение коротких высокодозовых курсов левофлоксацина способствует не только повышению удобства при лечении, но и снижению риска возникновения резистентности по сравнению с использованием низких доз в течение более длительного периода времени (например, по 500 мг на протяжении 10 дней).

Заключение

Левофлоксацин — фторхинолон с повышенной активностью в отношении пневмококков, который в отличие от ципрофлоксацина и офлоксацина рекомендуется для лечения инфекций дыхательных путей. Он обладает улучшенной фармакокинетикой (в связи с этим эффективен при назначении 1 р/сут) и практически 100% биодоступностью при приеме внутрь (это позволяет проводить ступенчатую терапию — переводить больного с инъекционной формы антибиотика на пероральную — без какой-либо корректировки дозы). Левофлоксацин отличается высоким

профилем безопасности, что выгодно отличает его от других фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью.

В последние годы для лечения ряда инфекций с успехом используют короткие курсы лечения левофлоксацином в высокой дозе. Они были предложены для повышения бактерицидной активности антибиотика, которая зависит от его концентрации, и снижения риска возникновения резистентности. В США такие курсы (прием левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных ≥ 18 лет с внебольничными пневмониями, острым бактериальным синуситом, а также с осложненными инфекциями мочевых путей и острым пиелонефритом у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин).

Клиническая и микробиологическая эффективность коротких высокодозовых курсов левофлоксацина при указанных заболеваниях продемонстрирована в сравнительных исследованиях с традиционным (10-дневным) курсом лечения левофлоксацином (при внебольничных пневмониях и острым бактериальном синусите) и ципрофлоксацином в стандартных дозировках (при осложненных инфекциях мочевых путей и острым пиелонефрите). При этом у больных ВП из группы высокодозового курса на 3-й день лечения статистически значимо чаще регистрировали нормализацию температуры тела и прекращение выделения гнойной мокроты.

Внедрение в клиническую практику коротких высокодозовых курсов левофлоксацина при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей будет способствовать повышению удобства и эффективности лечения и снижению риска селекции резистентности в процессе лечения.

Список литературы находится в редакции.