

## РОЛЬ И МЕСТО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

В современных условиях внебольничная пневмония остается одним из самых распространенных инфекционных заболеваний. Заболеваемость составляет в среднем 1-10 на 1000 взрослого населения (в Республике Беларусь - 4 на 1000). Пневмония является ведущей причиной смерти среди инфекционных заболеваний - при внебольничных формах смертность составляет 1-5%, при госпитальных - до 5%. Ежегодно от пневмонии в Беларуси умирает в среднем 1000 больных. В последние годы наблюдается тенденция к уменьшению смертности от пневмонии с 1,2% (1997 г.) до 0,67% (2001 г.). Тем не менее, пневмония остается одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии.

В настоящее время основным этиологическим фактором внебольничной пневмонии остается *Streptococcus pneumoniae* (от 20 до 60% случаев), однако спектр возбудителей внебольничной пневмонии постоянно меняется, требуя пересмотра представлений об антибиотиках выбора и тактике антибактериальной терапии. Растет доля грамотрицательных бактерий, особенно у пожилых лиц. У 3-10% больных возбудителем является *H. influenzae*, а доля других грамотрицательных бактерий, таких как *K. pneumoniae* или *M. catarrhalis*, в этиологии заболевания составляет около 10-15%. Уменьшается значимость *Staphylococcus aureus* в качестве причины пневмонии (3% случаев), который обнаруживают в основном у пожилых и пациентов, перенесших грипп. Стала очевидной значимость атипичных возбудителей в этиологии инфекций дыхательных путей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Chlamydia pneumoniae*). В целом доля атипичных микроорганизмов в этиологии внебольничной пневмонии в настоящее время достигает 30%.

Микробная резистентность является главной причиной неудач антибактериальной терапии. Отмечается увеличение устойчивости возбудителей к пенициллинам и цефалоспорином, которые в течение десятилетий были стандартом терапии пневмонии. Отмечается высокая корреляция между резистентностью к пенициллинам и макролидам, что дает возможность прогнозировать рост устойчивости к последним. Во всем мире самую большую проблему представляют пенициллинрезистентные и множественно-резистентные штаммы *S. pneumoniae*.

В клинической практике идентификация возбудителя возможна лишь в 50% случаев. Следовательно, основой для первоначального выбора антимикробных препаратов в современных условиях являются принципы рациональной эмпирической антибактериальной терапии, основанные на тщательном анализе эпидситуации, семиотической характеристики больных с учетом возраста, анамнеза, степени тяжести патологии, лекарственной переносимости и экономических факторов.

Терапевтический выбор должен быть сделан в пользу эффективного препарата с минимальным количеством нежелательных реакций и доступного по цене.

Антибактериальная терапия пневмонии должна начинаться немедленно после установления диагноза на основании эмпирических данных о наиболее вероятном возбудителе. В качестве препаратов выбора при внебольничных пневмониях еще совсем недавно рассматривались пенициллины в комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, макролиды или цефалоспорины II-III поколений. Но в последние годы с появлением нового поколения фторхинолонов, обладающих выраженной антипневмококковой активностью, в официальные рекомендации по рациональной антибиотикотерапии пневмоний были внесены существенные изменения. В частности, согласно официальному Канадскому протоколу по лечению внебольничных пневмоний (2000)

«антипневмококковые» фторхинолоны должны назначаться в качестве препарата первой линии всем пациентам, находящимся на стационарном лечении.

Основные преимущества антипневмококковых фторхинолонов, позволившие им так быстро завоевать ведущие позиции среди «респираторных» антибиотиков, заключаются в расширенном спектре активности, высокой биодоступности при приеме внутрь и хорошей переносимости. Ярким представителем нового поколения фторхинолонов является Левофлоксацин - препарат самого активного оптического изомера офлоксацина (левофлоксацин в 2 раза активнее офлоксацина). Механизм действия Левофлоксацина заключается в подавлении  $\alpha$ -субъединицы бактериальной топоизомеразы. Особенности механизма действия Левофлоксацина и других фторхинолонов имеют важное клиническое значение. Во-первых, бактерии, устойчивые к цефалоспорином или макролидам, часто высокочувствительны к бактерицидному действию Левофлоксацина. Во-вторых, в отличие от многих других препаратов бактериостатические и бактерицидные концентрации Левофлоксацина варьируют незначительно или совсем не различаются. И, наконец, существенные различия в механизме действия хинолонов позволяют Левофлоксацину проявлять повышенную активность в отношении грамположительных кокков и, прежде всего, пневмококков, по сравнению с более «старыми» представителями этой группы.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК) левофлоксацина практически не различаются. Бактерицидная активность Левофлоксацина пропорциональна его концентрации.

Препарат обладает хорошими фармакокинетическими свойствами - его можно принимать только один раз в сутки. Левофлоксацин обладает абсолютной биодоступностью при приеме внутрь и легко проникает в ткани. Концентрация в легочной ткани достигает 11,3 мкг/г (через 4-6 ч после перорального приема 500 мг препарата), что многократно превышает МПК для большинства распространенных респираторных возбудителей (табл.) Период полувыведения составляет 6-7 ч, что позволяет на протяжении 24 ч после однократного приема препарата в дозе 500 мг поддерживать в организме эффективную антибактериальную концентрацию.

Левофлоксацин быстро проникает как в фагоциты, так и в нефагоцитирующие клетки и достигает высокой внутриклеточной концентрации. Накопление левофлоксацина в фагоцитах способствует увеличению бактерицидной активности за счет стойкого поддержания высокой концентрации препарата в очаге инфекции. Проникновение антибиотика внутрь клеток и уничтожение бактерий, находящихся в них, имеет особое значение для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями, такими как *Mycoplasma*, *Legionella* и *Chlamydia*.

В крупных многоцентровых сравнительных клинических исследованиях, которые проводились в Европе, Японии и США, клиническая эффективность Левофлоксацина при внебольничной пневмонии составила 96%, внебольничной пневмонии у больных группы риска - 87%, что подтвердило его высокую эффективность для лечения внебольничной пневмонии, вызванной типичными и атипичными возбудителями, даже в группе высокого риска (табл.).

#### Таблица

Клиническая/бактериологическая эффективность и частота эрадикации возбудителей у больных пневмонией

Инфекция/лечение	Клинический эффект (%)	Бактериологический	Частота эрадикации (%)
------------------	------------------------	--------------------	------------------------

		эффект (%)	
Внебольничная пневмония			
Левифлоксацин 500 мг/24 ч	96	96	98
Левифлоксацин 500 мг/12 ч	93	100	100
Внебольничная пневмония у больных группы высокого риска. Левифлоксацин 500 мг/12 ч	87	83	87

В ходе этих исследований была доказана хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления, повлекшие за собой его отмену, были зарегистрированы только у 3,8% больных.

Совершенствование антибактериальной терапии идет как в направлении создания новых антибиотиков, так и по пути разработки новых программ их использования. Появилось новое понятие - постантибиотический эффект, предполагающий продолжающееся подавление роста бактерий после воздействия антибиотика. Наличием выраженного постантибиотического действия во многом объясняют успешные результаты при использовании антибиотиков с такой низкой кратностью приема, как у Левифлоксацина. Благодаря созданию исключительно высоких концентраций в легочной паренхиме действие препарата продолжается после отмены, что дает возможность использовать короткие курсы терапии.

При выборе антибиотиков должна учитываться экономическая эффективность. В целях уменьшения стоимости лечения при сохранении активности разработаны программы ступенчатой (stepdown) терапии: лечение начинается с парентерального применения антибиотика, а при достижении клинического эффекта инъекционный метод заменяется пероральным приемом. Благодаря биоэквивалентности форм для перорального и парентерального использования при тяжелой или средней степени тяжести пневмонии Левифлоксацин может применяться в виде монотерапии ступенчатым методом. При высокой эффективности такая методика отличается меньшей стоимостью, легче переносится пациентами, реже сопровождается побочными эффектами и риском лекарственных взаимодействий. Многочисленные фармакоэкономические исследования в Европе и Америке доказали, что переход на Левифлоксацин при внебольничной пневмонии обеспечивает высокий стандарт лечебной помощи и является эффективным способом снижения больничных затрат благодаря гибкости схемы лечения и удобству дозирования, уменьшению расходов, связанных с неэффективностью препаратов и возможными осложнениями.

Очевидно, что использование «респираторных» фторхинолонов в клинической практике будет способствовать внедрению принципов рациональной антибиотикотерапии внебольничной пневмонии и повышению качества жизни больных.

(Королева Е.Г., Лаптева И.М. Опубликовано: "Медицинская панорама" № 9, ноябрь 2002.)