

УДК 615.33.035

Левофлоксацин: показания расширяются

В.А. Кречиков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Levofloxacin: Broadening of Indications

V.A. Kretchikov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

В настоящее время в клинической практике все большее распространение получают так называемые респираторные фторхинолоны, которые, с одной стороны, сохраняют активность ранних фторхинолонов (например, ципрофлоксацина) в отношении грамотрицательных микроорганизмов, а с другой – более активны против пневмококков и атипичных бактерий. Кроме того, препараты этой группы характеризуются улучшенной фармакокинетикой: большинство их применяют один раз в сутки, а максимальные концентрации в органах и тканях многократно превышают МПК этих фторхинолонов в отношении потенциальных возбудителей.

Из респираторных фторхинолонов наиболее изученным является левофлоксацин. Он применялся у более 300 млн пациентов по всему миру; проведено множество клинических исследований, в которых подтверждена его высокая эффективность и безопасность как при традиционных показаниях для этой группы антибиотиков, таких как острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, так и при некоторых других заболеваниях: нозокомиальной пневмонии, хроническом бактериальном простатите. В настоящее время продолжается изучение эффективности левофлоксацина при инфекциях органов малого таза, туберкулезе, а так-

же при язвенной болезни (для эрадикации *Helicobacter pylori*) и др.

Показания к применению левофлоксацина: традиционные и новые*

- Инфекции дыхательных путей:
 - ◇ острый синусит
 - ◇ бактериальное обострение хронического бронхита
 - ◇ внебольничная пневмония, включая короткий 5-дневный курс*
 - ◇ внебольничная пневмония, вызванная полирезистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae**
 - ◇ легионеллезная пневмония*
 - ◇ нозокомиальная пневмония*
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции мочевыводящих путей:
 - ◇ неосложненные (в т.ч. острый пиелонефрит)
 - ◇ осложненные
 - ◇ хронический простатит*

?

Новые показания к применению левофлоксацина

Короткий курс левофлоксацина при внебольничной пневмонии

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в которое было включено 530 пациентов, продемонстрировали одинаковую клиническую эффективность левофлоксацина, применяемого в дозе 750 мг в течение 5 дней и 500 мг в течение 10 дней (92,4 и 91,1% со-

Контактный адрес:
Владимир Анатольевич Кречиков
214019, Смоленск, Россия, а/я 5

ответственно), у пациентов с внебольничной пневмонией [1]. Микробиологическая эффективность составила 93,2% в группе пациентов, принимавших 750 мг левофлоксацина, по сравнению с 92,4% в группе пациентов, принимавших 500 мг. Частота нежелательных явлений была низкой и не отличалась между группами. Это первый фторхинолон, который может применяться коротким курсом при данном заболевании, что улучшает комплаентность больных, сокращает количество принимаемого препарата и, возможно, снижает риск селекции антибиотикорезистентных штаммов.

Внебольничная пневмония, вызванная полирезистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*

На основании данных 8 клинических исследований в 2000 г. левофлоксацин был зарегистрирован FDA для лечения внебольничной пневмонии, вызванной пенициллинорезистентными штаммами пневмококка (МПК пенициллина ≥ 2 мг/л). Результаты дальнейших микробиологических и клинических исследований послужили основой для регистрации левофлоксацина в июле 2004 г. для лечения внебольничной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *S. pneumoniae*, частота выделения которых в некоторых странах составляет более 20%. Согласно данным, полученным в ходе исследования TRUST [2], 96–100% штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к трем и более антимикробным препаратам, были чувствительны к левофлоксацину, что с учетом оптимальной фармакокинетики препарата позволяет с уверенностью использовать его при лечении пневмоний, вызванных полирезистентными штаммами пневмококка.

Легионеллезная пневмония

В последнее время опубликовано достаточное количество работ, свидетельствующих о высокой *in vitro* активности левофлоксацина в отношении *Legionella* spp. [3, 4]. Хотя в настоящее время левофлоксацин не зарегистрирован для лечения легионеллезной пневмонии, в ряде исследований и клинических наблюдений была показана его высокая эффективность. По данным 6 рандомизированных исследований у 71 пациента с легионеллезной пневмонией клиническое улучшение наблюдалось в 92,6% случаев при приеме левофлоксацина в течение 7–14 дней [5]. При этом частота полного излечения составила 74,6%. Назначение дополнительного антибиотика потребовалось только 5 пациентам. Причем при лечении левофлоксацином не было зарегистрировано летальных исходов. При приеме ле-

вофлоксацина коротким курсом в высокой дозе (750 мг в течение 5 дней) клиническая эффективность составила 92,3–100% [5, 6]. Российские наблюдения также свидетельствуют об эффективности левофлоксацина при легионеллезной пневмонии в дозе 500–1000 мг/сут в течение 7–14 дней [7].

Нозокомиальная пневмония

В ходе многоцентрового рандомизированного открытого исследования у 438 пациентов с нозокомиальной пневмонией показано, что ступенчатая монотерапия (сначала внутривенно, затем внутрь) левофлоксацином по 750 мг один раз в сутки в течение 7–15 дней не уступала по эффективности и безопасности терапии имипенемом (500–1000 мг 3–4 раза в сутки внутривенно) с последующим переходом на прием цiproфлоксацина (по 750 мг 2 раза в сутки) внутрь [8]. Клиническая эффективность составила 58,1% в группе левофлоксацина и 60,6% в группе сравнения. Эрадикация возбудителя наблюдалась в 66,7 и 60,6% случаев соответственно. Следует отметить, что монотерапия левофлоксацином применялась во всех случаях, за исключением пневмоний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* или метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, при которых использовались дополнительные антимикробные препараты. Ступенчатая терапия снижает экономические затраты на лечение и позволяет раньше выписывать пациентов из стационара. Монотерапия также ведет к экономии средств и снижает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Хронический бактериальный простатит

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, левофлоксацин (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней) не уступал по эффективности цiproфлоксацину (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней) при хроническом бактериальном простатите [9]. Клиническая эффективность составила 75,0% в группе левофлоксацина и 72,8% в группе цiproфлоксацина. Эрадикация возбудителей, наиболее частыми из которых были *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*, наблюдалась в 75,0 и 76,8% случаев соответственно. Среди выделенных возбудителей 94,7% штаммов были чувствительны к левофлоксацину и 90,6% к цiproфлоксацину ($p < 0,001$). Частота рецидивов через 6 мес после окончания лечения была сходной в обеих группах. Следует отметить, что левофлоксацин является единственным фторхинолоном, который может применяться при хроническом бактериальном простатите 1 раз в сутки.

Спектр активности

Левофлоксацин обладает широким спектром активности, включающим грамположительные (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) и грамотрицательные (*Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) микроорганизмы. Следует отметить высокую активность в отношении пневмококков, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам. Уровень резистентности пневмококков за более чем 10 лет применения левофлоксацина в мире остается низким ($\leq 1\%$) [10]. Этот препарат более активен, чем многие другие фторхинолоны (ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др.), в отношении атипичных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.). По активности против *Mycobacterium tuberculosis* левофлоксацин превосходит ципрофлоксацин и офлоксацин.

Фармакокинетика

Левофлоксацин характеризуется оптимальной фармакокинетикой, позволяющей принимать его 1 раз в сутки. Препарат обладает практически 100% биодоступностью, причем прием пищи не влияет на его всасывание. Сходные фармакокинетические параметры лекарственных форм для приема внутрь и парентерального введения позволяют использовать препарат в ступенчатой терапии. Период полувыведения составляет 6–7 ч. Левофлоксацин характеризуется низкой степенью связывания с белками плазмы – около 30%. Препарат имеет большой объем распределения, накапливается во многих органах и тканях: альвеолярных макрофагах, в жидкости, выстилающей альвеолы, в коже, простате, паренхиме почек – в концентрациях, в несколько раз превышающих его МПК в отношении потенциальных возбудителей [11].

Левофлоксацин практически не метаболизируется, 85–90% дозы выводится в неизменном виде с мочой. При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) требуется коррекция дозы. Нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетiku препарата. Левофлоксацин не удаляется ни при гемодиализе, ни при перитонеальном диализе [11].

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

Левофлоксацин обладает хорошей переносимостью и является одним из самых безопасных фторхинолонов. Наиболее частыми НЛР левофлоксацина, характерными для всего класса фторхинолонов,

являются реакции со стороны ЖКТ: тошнота, диарея, боли в животе – 5,1%; ЦНС: головная боль, головокружение – $< 1\%$ и со стороны кожи – 0,2%. Фототоксические реакции отмечаются крайне редко ($< 0,05\%$). Влияние препарата на продолжительность интервала QT на ЭКГ не имеет клинического значения [12, 13]. Достаточно редко (менее 4 случаев на 1 млн назначений) отмечаются случаи тендинита при приеме левофлоксацина [13].

Лекарственные взаимодействия

К замедлению всасывания левофлоксацина, как и других фторхинолонов, приводит одновременный прием молочных продуктов, антацидов, сульфата, препаратов, содержащих цинк и железо, поэтому необходимо соблюдать двухчасовой интервал между приемом этих препаратов и левофлоксацина.

Левофлоксацин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику теофиллина, варфарина, дигоксина, циклоспорина [11].

Формы выпуска

В Россию левофлоксацин (Таваник) поставляется в форме таблеток по 250 и 500 мг и в виде раствора для внутривенных инфузий по 0,5 г в 100 мл (5 мг/мл) во флаконах. В США также имеются таблетки по 750 мг.

Дозирование

Левофлоксацин применяется как внутрь, так и внутривенно капельно (в течение как минимум 60 мин). При остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, инфекциях кожи и мягких тканей левофлоксацин применяют по 500 мг 1 раз в сутки, при инфекциях мочевыводящих путей – по 250 мг 1 раз в сутки. Дозу левофлоксацина можно повышать до 750 мг 1 раз в сутки. При почечной недостаточности (клиренс креатинина 20–50 мл/мин) необходимо снизить дозу на 50%, а при тяжелом поражении почек (клиренс креатинина < 20 мл/мин) – на 75% от первоначальной.

Заключение

Левофлоксацин является высокоэффективным и безопасным фторхинолоном с широким спектром активности, оптимальной фармакокинетикой, удобным режимом дозирования (1 раз в сутки), наличием лекарственных форм для внутривенного введения и приема внутрь, что позволяет широко его использовать при лечении инфекций различной локализации. Новыми показаниями являются: короткий (5-дневный) курс при внебольничной пнев-

монии; внебольничная пневмония, вызванная полирезистентными штаммами пневмококка; нозокомиальная пневмония, легионеллезная пневмония и

хронический бактериальный простатит. В будущем вполне возможно его применение для лечения легочных форм туберкулеза.

Литература

1. Dunbar L, Wunderink R, Habib M, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37:752-60.
2. Karlowsky J, Thornsberrry C., Critchley I., et al. Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: Results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1790-7.
3. Jonas D, Engels I, Friedhoff C., Spitzmuller B., Daschner F., Frank U. Efficacy of moxifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin and levofloxacin against intracellular *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:147-52.
4. Critchley I., Jones M., Heinze P., et al. *In vitro* activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:214-21.
5. Yu V., Greenberg R., Zadeikis N., et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest*. 2004; 125:2135-9.
6. Dunbar L., Khashab M., Kahn J., Zadeikis N., Xiang J., Tennenberg A. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 555-63.
7. Антипин А.Н., Арсенин С.Л., Прилуцкая М.А., Белобородов В.Б.. Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila*. *Российские медицинские вести* 2004; (2):23-31.
8. West M., Boulanger B., Fogarty C., et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25:485-506.
9. Bundrick W., Heron S., Ray P., et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62:537-41.
10. Croom K., Goa L. Levofloxacin. A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63:2769-802.
11. Nightingale C., Grant E., Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (Suppl 1):6-14.
12. Ball P. Efficacy and safety of Levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: a review. *Curr Ther Res* 2003; 64:646-61.
13. Kahn J. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl 3):32-7.