

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

Новые возможности терапевтического использования левофлоксацина

Наряду с β -лактамами антибиотиками и макролидами фторхинолоны относятся к числу самых назначаемых противомикробных средств. В конце прошлого века на фармацевтическом рынке появились фторхинолоны с повышенной антипневмококковой активностью, которые с тех пор часто именуются новыми, или респираторными, фторхинолонами. Самым успешным среди них оказался левофлоксацин.

В последние годы для лечения ряда инфекций стали использовать 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 р/сут на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных старше 18 лет с внебольничной пневмонией (ВП), острым бактериальным синуситом (ОБС), а также с осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ОИМП) и острым пиелонефритом (ОП) у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин).

Попытки классифицировать фторхинолоны предпринимались неоднократно. В качестве классификационного критерия предлагали использовать сроки регистрации отдельных препаратов, спектр действия, показания к применению в клинике и другие параметры. Тем не менее общепризнанной классификации фторхинолонов сегодня не существует.

В некоторых ситуациях трудности при классификации имеют объективные причины. Так, например, левофлоксацин представляет собой левовращающий изомер офлоксацина. С формальной точки зрения его следовало бы рассматривать вместе с ципрофлоксацином и офлоксацином. На практике он – препарат нового поколения. Левофлоксацин обладает повышенной активностью в отношении пневмококков, улучшенной фармакокинетикой (в связи с чем 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). Наконец, левофлоксацин, по-видимому, – самый безопасный из фторхинолонов.

Механизм действия

В бактериальной клетке мишенями действия фторхинолонов являются ферменты топоизомеразы IV (отвечает за организацию пространственного расположения

хромосомы внутри бактерии и за разделение хромосом в процессе деления клетки) и ДНК-гираза (отвечает за суперспирализацию бактериальной ДНК). У грамположительных бактерий основной мишенью действия левофлоксацина является топоизомераза IV, у грамотрицательных – ДНК-гираза.

Микробиологическая активность

Грамположительные бактерии

Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении *Streptococcus pneumoniae*, причем как чувствительных, так и устойчивых к пенициллину штаммов. Подавляющее большинство штаммов *Staphylococcus aureus*, чувствительных к метициллину/оксациллину (MSSA), чувствительны к левофлоксацину.

Активность новых фторхинолонов в отношении грамположительных бактерий превышает таковую старых. Повышенная антипневмококковая активность левофлоксацина позволила FDA (Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) первым из фторхинолонов одобрить его применение при ВП, вызванных пенициллинрезистентными пневмококками.

Высокую чувствительность к левофлоксацину сохраняют *Streptococcus pyogenes* (99,9% штаммов) и β -гемолитические стрептококки группы А (99,1-100% штаммов).

Грамотрицательные бактерии

Фторхинолоны проявляют высокую активность в отношении распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей – *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, причем как не продуцирующих, так и продуцирующих β -лактамазы штаммов. Чувствительность *Proteus mirabilis* к левофлоксацину превышает 90% и несколько выше, чем к другим фторхинолонам. Левофлоксацин и другие фторхинолоны обычно высоко активны в отношении *Enterobacter cloacae* (табл. 1).

Неферментирующие микроорганизмы менее чувствительны к левофлоксацину. Если активность

антибиотика в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (71-94,2% чувствительных штаммов) и *Stenotrophomonas maltophilia* (по данным исследования SENTRY, 86% чувствительных штаммов) остается довольно высокой, то, например, среди штаммов *Acinetobacter baumannii*, резистентных к цефтазидиму, лишь 19,6% сохраняют чувствительность к левофлоксацину.

Атипичные бактерии и анаэробы

Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, но практически не действует на анаэробов.

Резистентность

Возникновение устойчивости к антибиотикам этой группы связано с:

- мутацией генов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, локализованных в хромосоме;
- активацией механизмов активного выведения (т.е. фторхинолоны начинают активно «выкачиваться» из бактериальных клеток; этот механизм касается в основном «старых» хинолонов).

У одного и того же микроорганизма мутации в одном или двух генах могут накапливаться, поэтому формирование устойчивости носит ступенчатый характер.

В последние 10-15 лет отмечается повсеместный рост устойчивости клинически значимых бактерий к традиционно используемым антибиотикам. Тем не менее, несмотря на появление резистентности к левофлоксацину среди *S. pneumoniae*, она остается на стабильно низком уровне ($\leq 1\%$).

По данным исследования TRUST, за период с 2000 по 2005 год резистентность пневмококков к левофлоксацину изменилась с 0 до 0,5%, в то время как к клиндамицину за тот же период времени она выросла в 1,5 раза (с 12,1 до 18,6%), а к амоксициллину/клавулату – в 2 раза (с 6,5 до 12,9%).

Более того, если *S. pneumoniae* проявляли устойчивость к двум и более антибиотикам разных классов (множественная резистентность), 99,1% из них сохраняли чувствительность к левофлоксацину (к цефуроксиму – только 18,3%, к азитромицину – 16,8%).

Согласно данным крупных мировых исследований, проводившихся в 1998-2005 гг., все штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis* сохраняют чувствительность к левофлоксацину.

Некоторые особенности фторхинолонов

Интерес к этому классу антибиотиков объясняется наличием у фторхинолонов целого ряда положительных свойств. Во-первых, они подобно β -лактамам и аминогликозидам и в отличие от макролидов оказывают быстрое бактерицидное действие в отношении большинства чувствительных к ним микроорганизмов. Если бактериостатические антибиотики (макролиды, тетрациклины и др.) могут использоваться для лечения легких и среднетяжелых инфекций, то бактерицидные – для лечения заболеваний любой степени тяжести, включая самые тяжелые.

Во-вторых, фторхинолоны, подобно макролидам и в отличие от β -лактамов и аминогликозидов, проявляют высокую активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Атипичные микроорганизмы играют значительную роль в этиологии многих распространенных инфекций, в частности ВП. При этом они часто проникают внутрь макрофагов и способны там размножаться. Пневмококки и золотистые стафилококки также могут выживать и размножаться внутри клеток. Следовательно, способность уничтожать возбудителей заболеваний, находящихся внутри



И.Г. Березняков

Таблица 1. Чувствительность к фторхинолонам *in vitro* ключевых возбудителей бактериальных инфекций (по материалам общемировых и североамериканских исследований клинических изолятов, 1997-2006)

Микроорганизм	Чувствительные штаммы, %			
	Левофлоксацин	Ципрофлоксацин	Гатифлоксацин	Моксифлоксацин
Enterococcus faecalis:				
VSE	65	46	НД	НД
VRE	НД	0	НД	НД
Staphylococcus aureus				
MSSA	87,6-96,2	87,9-95,6	94,8-96,7	95,6
MRSA	3,8-20,8	1,9-19,1	21,1-24	23,1
Streptococcus pneumoniae				
Пен-Ч	96,9-100	–	97,9-100	100
Пен-Р	94,6-100	–	98,1-100	97,3
Haemophilus influenzae				
НПБЛ	99,6->99,9	>99,9	99,9	99,9
ПБЛ	99,9-100	100	99,6	99,6
Escherichia coli	80,4-94,5	80,1-94,4	80,8-92,3	НД
Klebsiella pneumoniae	95-100	95-98	100	НД
Proteus mirabilis	91,6	85,9	86,6	НД
Enterobacter cloacae	94-94,5	90-91	94,5	НД
Pseudomonas aeruginosa	71-94,2	72,5	69,3-90,4	НД

Примечания: VSE – ванкомицинчувствительные энтерококки; VRE – ванкомицинрезистентные энтерококки; MSSA – метициллинчувствительные *S. aureus*, MRSA – метициллинрезистентные *S. aureus*; Пен-Ч – штаммы, чувствительные к пенициллину; Пен-Р – штаммы, резистентные к пенициллину; НПБЛ – штаммы, не продуцирующие β -лактамазы; ПБЛ – штаммы, продуцирующие β -лактамазы; НД – данные недоступны.
Критерии чувствительности указанных микроорганизмов (согласно CLSI): минимальная подавляющая концентрация (МПК) ≤ 2 мг/л для левофлоксацина и ≤ 1 мг/л – для гатифлоксацина и моксифлоксацина.

клеток человеческого организма, является важным достоинством антибактериальных средств.

Фторхинолоны не только хорошо проникают внутрь клеток и проявляют активность в специфических внутриклеточных условиях. Благодаря бактерицидному действию они имеют преимущества перед бактериостатическими антибиотиками. Это утверждение можно проиллюстрировать на примере *Chlamydia pneumoniae* – внутриклеточного возбудителя, существующего в репликативной и «спящей» формах. Фторхинолоны проявляют высокую активность в отношении обеих форм, в то время как бактериостатические антибиотики – только в отношении репликативной.

Третья особенность фторхинолонов – хорошее проникновение в органы и ткани. Например, концентрация β-лактамов и аминогликозидов в тканях дыхательных путей составляет 60–70% от их концентрации в плазме. Концентрации же фторхинолонов в этих тканях значительно превышают плазменные.

Следующее достоинство фторхинолонов – уничтожение возбудителей с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальных клеток. Наибольшей способностью стимулировать образование провоспалительных цитокинов обладает липополисахарид грамотрицательных бактерий. Обильное высвобождение эндотоксина из погибших грамотрицательных бактерий может привести к развитию серьезных осложнений (вплоть до септического шока). Механизм действия фторхинолонов связан с нарушением синтеза ДНК микробной клетки. В результате они вызывают меньшее высвобождение эндотоксина, чем β-лактамы антибиотики, которые нарушают синтез клеточных стенок бактерий. β-Лактамы антибиотики, вызывающие обширную дезинтеграцию и разрывы клеточной стенки бактерий, приводят к большему высвобождению указанных компонентов, чем фторхинолоны. В свою очередь, выраженное влияние на образование провоспалительных цитокинов может негативно сказываться на длительности сохранения симптомов заболевания.

В лабораторных условиях было показано, что многие антибиотики проявляют постантибиотический эффект, а также способны подавлять размножение микроорганизмов в концентрациях ниже МПК для данных возбудителей (так называемый суб-МПК эффект). Противомикробные препараты дозируются

Таблица 2. Вероятность (%) достижения целевых значений $AUC_{24}/МПК \geq 30$ в отношении изолятов *S. pneumoniae* в исследованиях с симуляцией по методу Монте-Карло

	Все больные	Пациенты пожилого и старческого возраста	Пациенты молодого и зрелого возраста
Плазма крови	97-99	98,1	89,9-90,1
Жидкость эпителия дыхательных путей	98,4	98,6	94,1

с тем расчетом, чтобы их концентрация в очаге воспаления превышала МПК вероятного (или установленного) возбудителя. Тем не менее после снижения концентрации антибиотика ниже МПК рост и размножение бактерий возобновляются не сразу. Этот период «запаздывания» и получил название постантибиотического эффекта. Так, например, наличие постантибиотического эффекта у левофлоксацина отмечено для *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. faecalis*, *B. fragilis* и других микроорганизмов, причем длительность этого эффекта в отношении *S. pneumoniae*, MRSA, *K. pneumoniae*, *L. pneumophila* колеблется от 2 до 4,5 ч. Способность же антибиотика оказывать действие на возбудителей в концентрациях ниже МПК представляет собой суб-МПК эффект. Эти феномены могут быть дополнительными теоретическими обоснованиями для уменьшения кратности назначения антибиотиков.

Фармакокинетика левофлоксацина

Левофлоксацин почти не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменном виде. У больных со сниженной функцией почек необходима коррекция дозы. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Возрастные, половые и расовые различия, тяжелые внебольничные бактериальные инфекции не влияют на фармакокинетику левофлоксацина.

Биодоступность левофлоксацина в таблетках по 500 мг и 750 мг составляет $\geq 99\%$, при внутривенной инфузии – 100%.

В условиях стационара на начальном этапе лечения предпочтение обычно отдается внутривенному введению антибиотиков.

Это правило становится обязательным, если речь идет о больных с тяжелыми и крайне тяжелыми инфекциями.

Фармакодинамика фторхинолонов

Все антибиотики можно разделить на дозозависимые и времязависимые. Если антибактериальная активность противомикробного препарата зависит от его концентрации в очаге воспаления (так называемые дозозависимые антибиотики), то наилучшего эффекта можно достичь при использовании высоких доз препарата. При этом чем выше отношение пиковой концентрации антибиотика в плазме к величине МПК возбудителя заболевания, тем лучше. Фторхинолоны относятся к группе дозозависимых противомикробных средств.

В последние годы было показано, что предсказать эффективность дозозависимого антибиотика можно с помощью еще одного фармакодинамического параметра – отношения площади под фармакокинетической кривой (AUC), отражающей изменение концентрации препарата за время после его введения, к МПК (или минимальной бактерицидной концентрации). При прочих равных условиях – чем выше AUC/МПК, тем эффективнее препарат. В исследованиях с фторхинолонами, имеющими повышенную активность в отношении пневмококков (левофлоксацином, гатифлоксацином, моксифлоксацином, гемифлоксацином), было показано, что эрадикация чувствительных грамположительных микроорганизмов достигается при величине AUC/МПК ≥ 30 . МПК левофлоксацина для *S. pneumoniae* составляет 1 мг/л. При этом AUC/МПК равно 50, т. е. почти в 1,7 раза превышает необходимую величину для эрадикации пневмококков. Что касается грамотрицательных микроорганизмов, то их эрадикация достигается при величине AUC/МПК ≥ 100 . Все хинолоны, включая старые, обеспечивают отношение AUC/МПК, которое намного превышает минимальную потребность.

В исследованиях с симуляцией по методу Монте-Карло была продемонстрирована высокая вероятность достижения целевых величин фармакодинамических параметров в отношении пневмококков при применении левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р/сут (табл. 2).

Продолжение следует.



АНОНС

Академия медицинских наук Украины
Российская академия медицинских наук
Институт геронтологии АМН Украины

XII Международная конференция

Актуальные направления в неврологии: настоящее и будущее

25-28 апреля 2010 года, г. Судак

Основные направления работы конференции:

- факторы риска, патогенез цереброваскулярных заболеваний, роль кардиальной патологии в развитии инсульта;
- ведение и лечение острого инсульта, реабилитация, первичная и вторичная профилактика инсульта;
- патология психоэмоциональной и мнестической сферы;
- заболевания периферической нервной системы, рассеянный склероз;
- новые диагностические и лечебные технологии, вопросы патогенеза, клиники и лечения нейроинфекций, заболеваний экстрапирамидной нервной системы.

В рамках конференции будет работать выставка ведущих фармацевтических фирм, а также медицинского и реабилитационного оборудования.

Место проведения конференции: ТОК «Судак» (АР Крым, г. Судак, ул. Ленина, 89, тел.: +38 (06566) 2 10 33).

Контактная информация: ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская 67; тел.: +38 (044) 431 05 47, тел./факс: +38 (044) 430 40 27; e-mail: stroke_kiev@mail.ru.

Секретарь оргкомитета – Дина Владимировна Шульженко (+38 (067) 994 0573).



Кафедра детских инфекционных болезней
Национального медицинского университета
им. О.О. Богомольца
Клиника инфекционных болезней Головного
військового клінічного госпітально МО України

Науково-практична конференція

Фармакотерапія інфекційних захворювань

22-23 квітня 2010 року

Будинок Офіцерів, м. Київ, вул. Грушевського 30/1

ОСНОВНІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМКИ РОБОТИ:

- Фармакотерапія вірусних та бактеріальних інфекцій
- Фармакотерапія гострих та хронічних вірусних гепатитів
- Фармакотерапія інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту
 - Фармакотерапія геморагічних лихоманок
- Фармакотерапія протозойних інфекцій, гельмінтозів
- Фармакотерапія при важких та ускладнених формах
 - Фармакотерапія грибкових інфекцій

Додаткова інформація за тел.: 067 240-34-91, 098 460-66-74 або по E-mail: conference_n@ukr.net