

«Медична газета «Здоров'я України» продовжує публікацію циклу статей, посвячених застосуванню антибіотиків в практиці лікаря

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, Т.В. Константинович, д.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Фторхинолоны: общие сведения, место в клинической практике

В настоящее время препараты группы фторхинолонов широко применяются в клинической практике для лечения внебольничных и госпитальных инфекций.

В связи с высокой значимостью представителей этого класса антибиотиков для врачей различных специальностей рассмотрим их более подробно.

Продолжение. Начало в №15-16.

Офлоксацин

Представитель фторхинолонов I поколения. Офлоксацин наиболее значимо ингибирует ДНК-гиразу в сравнении с другими фторхинолонами I поколения; этим определяется высокая скорость наступления бактерицидного эффекта при его воздействии и низкий риск формирования у возбудителей устойчивости к препарату.

Спектр антимикробного действия офлоксацина достаточно широкий и включает различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы: аэробные грамотрицательные и грамположительные бактерии, ряд представителей анаэробных бактерий, микобактерии, хламидии, микоплазмы, боррелии, лептоспиры, лейшмани, плазмодии малярии. Следует отметить, что степень активности препарата может существенно варьировать в зависимости от вида микроорганизма. Активность в отношении аэробных бактерий, микоплазм, хламидий, некоторых представителей риккетсий (in vitro или культуре клеток), как правило, коррелирует с активностью in vivo и терапевтическим эффектом в клинике.

Офлоксацин характеризуется высокой степенью активности в отношении большинства патогенных и условно-патогенных аэробных грамотрицательных бактерий: сальмонелл, шигелл, иерсиний, клебсиелл, кишечной палочки, серраций, цитробактера, для которых МПК₉₀ находится, как правило, в пределах от 0,03 до 1 мкг/мл; в отношении вибрионов (в том числе *V. cholerae*), нейссерий, гемофильной палочки максимальные значения МПК₉₀ не превышают 0,5 мкг/мл. Отмечена достаточно высокая активность офлоксацина в отношении бруцелл, легионелл, ацинетобактера.

Следует отметить, что по выраженности действия на грамотрицательные аэробные бактерии офлоксацин несколько менее активен, чем ципрофлоксацин; это различие наиболее существенно при действии на псевдомонады, в том числе *P. aeruginosa*, вследствие чего при синегнойной инфекции целесообразно назначение ципрофлоксацина. В отношении других инфекций оптимальные фармакокинетические параметры офлоксацина практически нивелируют различия в активности с ципрофлоксацином in vitro.

Несколько менее активен офлоксацин в отношении пневмококков, поэтому его выбор в качестве препарата первого ряда при лечении пневмоний этой этиологии представляется ошибочным. Существенных различий по воздействию на пневмококки in vitro между офлоксацином и ципрофлоксацином не отмечено.

Офлоксацин – пероральный антибиотик, который по эффективности эквивалентен парентеральным цефалоспорином. Доказана эффективность применения данного средства при инфекциях мочевыводящих путей, почек, брюшной области, кожи, мягких тканей, дыхательных путей, гинекологической патологии, остеомиелите, гонорее.

Многолетний опыт использования офлоксацина показал, что он сохраняет высокую антимикробную активность в отношении

многих устойчивых штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По количеству чувствительных к нему штаммов он превосходит большинство антимикробных препаратов широкого спектра действия, включая цефалоспорины II-III поколений, аминогликозиды.

Максимальная суточная доза – 0,3 г/сут.

Ципрофлоксацин

Широко известный и часто назначаемый специалистами антибактериальный препарат, активный в отношении многих штаммов, продуцирующих и не продуцирующих β-лактамазы, атипичных микроорганизмов, кампилобактера.

Доказаны преимущества ципрофлоксацина по сравнению с аминогликозидами и цефалоспорином II поколения в краткосрочной профилактике инфекций после хирургических вмешательств; кроме того, препарат успешно применяется с целью длительной профилактики инфекций у больных в состоянии иммуносупрессии (особенно в амбулаторной практике), может быть рекомендован для лечения тяжелых госпитальных инфекций, а также использован как альтернатива карбапенемам при лечении тяжелых пневмоний в условиях стационара.

Показано назначение ципрофлоксацина при сопутствующих инфекционных заболеваниях у лиц с алко- и наркозависимостью. Препарат превосходит другие фторхинолоны I поколения по выраженности воздействия на *P. aeruginosa*, однако уступает фторхинолонам II поколения в отношении переносимости. Ципрофлоксацин многие годы был золотым стандартом лечения синегнойной инфекции. Но сегодня в связи с растущим уровнем резистентности для лечения патологии, вызванной указанным возбудителем, применяют левофлоксацин.

На фармрынке представлены инъекционная и таблетированная лекарственные формы ципрофлоксацина, что дает возможность проводить ступенчатую терапию. Максимальная суточная доза ципрофлоксацина в случае перорального приема – 1,5 г/сут, парентерального – до 0,8 г/сут.

Левофлоксацин

Наиболее изученным и часто назначаемым представителем группы фторхинолонов является левофлоксацин, широко используемый в лечении инфекций дыхательных путей. С середины 1990-х годов левофлоксацин занимает одно из лидирующих мест в мировой клинической практике. Доступный в лекарственных формах как для перорального, так и для внутривенного введения, характеризующийся высокой (>90%) биодоступностью, распределением как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве легких, высоко предиктивной фармакокинетикой, с более чем 90% экскрецией препарата в неизменном виде с мочой и подтвержденной активностью в отношении широкого спектра клинически значимых возбудителей, левофлоксацин успешно используется в лечении тяжелых инфекционных заболеваний – как в условиях стационара, так и для амбулаторного приема.

Результаты клинических исследований применения данного средства в терапии пациентов с инфекциями дыхательных путей, мочевыводящей системы и кожных покровов свидетельствуют о клинически благоприятных исходах и бактериологической эрадикации, сопоставимых с таковыми на фоне использования других препаратов широкого спектра действия. Доказано, что безопасными и эффективными являются схемы лечения левофлоксацином, предполагающие прием препарата в общей суточной дозе 250-500 мг, а в последнее время – терапия левофлоксацином в дозе 750 мг.

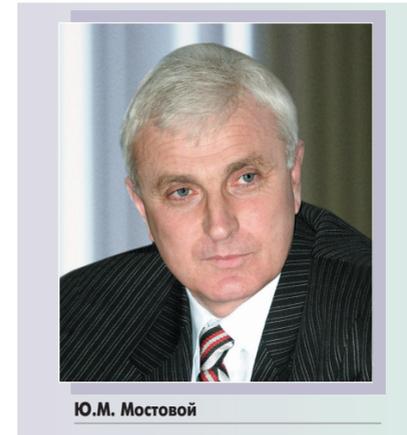
Почти полтора десятилетия клинического опыта позволили оценить профиль безопасности и переносимости, что дает возможность проанализировать массив данных относительно рисков и пользы от применения левофлоксацина и позиционировать его как один из лучших препаратов группы фторхинолонов.

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 активно воздействуют на пневмококки и атипичные бактерии.

Препараты этой группы характеризуются улучшенной фармакокинетикой: возможно их однократное использование, максимальные концентрации в органах и тканях многократно превышают МПК в отношении потенциальных возбудителей.

Наиболее обширной доказательной базой среди представителей респираторных фторхинолонов обладает левофлоксацин. Эффективность и безопасность препарата подтверждена в многочисленных клинических испытаниях. Рекомендуются назначение левофлоксацина при остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, в том числе вызванной атипичными возбудителями, инфекциях мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонии, хроническом бактериальном простатите. В настоящее время изучается эффективность левофлоксацина при инфекциях органов малого таза, туберкулезе, инфицировании *Helicobacter pylori* (в качестве второй линии лечения тройная терапия с левофлоксацином на протяжении 10 дней) и др.

Левофлоксацин, левовращающий изомер офлоксацина, является первым представителем нового поколения фторхинолонов и первым антибактериальным препаратом, который официально рекомендован в США для лечения пневмонии, вызванной пенициллинрезистентными пневмококками. Левофлоксацин выпускается в двух лекарственных формах – для приема внутрь и для внутривенного введения, поэтому может применяться как в амбулаторной практике, так и для лечения тяжелых инфекций у госпитализированных больных. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность однократного приема 500 мг левофлоксацина при внебольничной пневмонии. В сравнительных исследованиях показана сопоставимая эффективность левофлоксацина и препаратов сравнения (амоксциллина/клавулата, цефуроксима аксетила, цефаклора) при внебольничной пневмонии и бронхите; короткий курс антибиотикотерапии



Ю.М. Мостовой

левофлоксацином способствовал выздоровлению пациентов с хроническим бронхитом в течение 5-7 дней. При тяжелой внебольничной пневмонии показано преимущество левофлоксацина по сравнению с цефтриаксоном в сочетании с эритромицином. Несомненным достоинством левофлоксацина является его хорошая переносимость, в том числе по сравнению с ципрофлоксацином (табл. 1).

Табл. 1. Частота побочных эффектов при применении ципрофлоксацина и левофлоксацина

Побочные эффекты, %	Препарат	
	ципрофлоксацин	левофлоксацин
Тошнота	5,2	1,5
Диарея	2,3	1,2
Головная боль		0,1
Головокружение	1,2	0,3
Фототоксичность	0,4	0,1
Вагинит	2,0	0,8

Следует отметить, что левофлоксацин имеет широкие показания для применения: помимо внебольничных респираторных инфекций (пневмонии, бронхита, синусита), высокая эффективность левофлоксацина показана в контролируемых исследованиях с участием пациентов, страдающих инфекциями мочевыводящих путей, неосложненными и осложненными инфекциями кожи и мягких тканей. Перспективно использование левофлоксацина при госпитальных инфекциях дыхательных путей и интраабдоминальных инфекциях.

Эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии хорошо изучена (табл. 2), в том числе в двух проспективных многоцентровых рандомизированных исследованиях с участием 854 больных. В одном из них сравнивали результативность двух режимов: применения левофлоксацина (500 мг 1 р/сут внутривенно или внутрь) и цефтриаксона (1-2 г 1-2 р/сут внутривенно) с последующим переходом на цефуроксим аксетил (500 мг 2 р/сут). Длительность терапии составляла 7-14 дней. Пациентам второй группы разрешалось включать в схему лечения эритромицин при наличии атипичных возбудителей. По показателю клинической эффективности (выздоровление или улучшение) левофлоксацин превосходил цефалоспорины в комбинации с эритромицином (96 и 90% соответственно) (табл. 3).

Во втором исследовании, включавшем 264 пациента, изучалась эффективность левофлоксацина (500 мг 1 р/сут внутривенно или внутрь в течение 7-14 дней). Клиническая эффективность (выздоровление или улучшение) составила 93% (в том числе 96% при инфекции *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* и 92% при инфекции *L. pneumophila*) (табл. 3). Наличие у левофлоксацина активности в отношении атипичных возбудителей представляется

Продолжение на стр. 44.

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Ю.М. Мостовой, д.м.н., профессор, Т.В. Константинович, д.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Фторхинолоны: общие сведения, место в клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 43.

Авторы	Исследование	Профиль пациентов
Carbon et. al [49]	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	Легкая – умеренная
Goffried et. al [52]	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	НС
File et. al [47]	Мультицентровое открытое рандомизированное	Легкая – тяжелая (у 16% – тяжелая)
Fogarty et. al [48]	Мультицентровое открытое	Легкая – тяжелая (у 25% поддающихся микробиологической оценке пациентов – тяжелая)
Sullivan et. al [50]	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	Легкая – тяжелая (у 34% – тяжелая)
Frank et. al [51]	Мультицентровое открытое рандомизированное	Умеренная – тяжелая (средний риск по шкале Fine=93 для подающихся клинической оценке пациентов)
Dunbar et. al [56]	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	Легкая – тяжелая
Fogarty et. al [53]	Мультицентровое открытое рандомизированное	Тяжелая (среднее значение по шкале APACHE II=15,9)
Zervos et. al [54]	Мультицентровое открытое рандомизированное	Легкая – тяжелая (у 10% – тяжелая)
Anzueto et. al [55]	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное (пациенты старше 65 лет)	Легкая – тяжелая (у 16% – тяжелая)

важным преимуществом, которое следует учитывать при выборе препарата для эмпирической терапии внебольничной пневмонии: бета-лактамы антибиотиков не проникают внутрь клеток и не воздействуют на указанные возбудители.

Следует подчеркнуть, что левофлоксацин – первый из «новых» фторхинолонов, имеющий выраженную антипневмококковую активность, доказательством чего являются исследования, проведенные в Германии, Испании, США. Из 583 штаммов пневмококков 98,8% ингибировались левофлоксацином в концентрации 2 мг/л по сравнению с 8 мг/л ципрофлоксацина. Для 350 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Германии, МПК левофлоксацина составили 1–2 мг/л, а для 100 клинических штаммов, полученных в испанской популяции, препарат оказывал бактерицидное действие в концентрации 1 мг/л.

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%.

Отмечается хорошее проникновение левофлоксацина в ткани дыхательных путей: после приема 500 мг средняя максимальная концентрация в легочной ткани составила 11,3 мг/кг (концентрация препарата в легких была в 2,5–5 раз больше таковой в плазме и в течение 24 ч существенно превышала МПК для респираторных патогенов). Высокие концентрации левофлоксацина обнаруживались в слизистой бронхов (показатель проникновения составлял 90–180%) и жидкости эпителиальной выстилки.

Левофлоксацин хорошо проникает и в больших количествах накапливается в нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах. Соотношение внутриклеточных концентраций левофлоксацина в нейтрофилах к внеклеточным концентрациям составляло 8,8, а в полиморфноядерных лейкоцитах – 9,8. В альвеолярных макрофагах концентрации препарата превышали сывороточные в 6 раз. Данные параметры имеют важное значение в лечении инфекций, обусловленных внутриклеточными возбудителями.

Левофлоксацин проявляет постантибиотический эффект, а также способен подавлять размножение микроорганизмов в концентрациях ниже МПК (так называемый суб-МПК-эффект).

Выбор дозы антибактериального препарата следует осуществлять с учетом того, чтобы его концентрация в очаге воспаления превышала МПК того или иного патогена. Вместе с тем после снижения концентрации антибиотика ниже МПК рост и

размножение бактерий возможны не сразу: период отсутствия их жизнедеятельности определяется как постантибиотический феномен, или постантибиотический эффект. Данный эффект у левофлоксацина прослеживается относительно *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*.

Убедительные данные получены американскими учеными Ваггу и Фучса (1996). Из 654 штаммов *S. pneumoniae* 510 характеризовались чувствительностью к пенициллину, 64 оказались резистентными к его воздействию, а 80 обладали промежуточной чувствительностью к левофлоксацину.

Активность левофлоксацина относительно внутриклеточных возбудителей выше таковой ранних фторхинолонов: МПК₉₀ препарата в отношении 56 штаммов *S. pneumoniae* равняется 0,125 мг/л, *L. pneumophila* и *M. pneumoniae* – 0,5 мг/л.

Роль атипичной флоры в возникновении внебольничных пневмоний, бронхитов, обострений хронических обструктивных болезней легких в последние десятилетия резко возросла. Это стало одним из новых феноменов современной медицины, требующим всестороннего изучения. Активное назначение макролидов, выделение их в качестве препаратов первой линии при лечении распространенных инфекций сопровождалось стремительным ростом устойчивости к их воздействию основных возбудителей.

В Европе количество резистентных к макролидам штаммов пенициллинчувствительных пневмококков варьирует от 10 до 39,6%; наиболее актуально данное явление для *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*. В сложившейся ситуации возникает необходимость расширения спектра препаратов, которые могут использоваться для терапии инфекций, вызванных пневмококком, атипичными возбудителями. Логично предположить, что важное место в терапии инфекций указанной этиологии будет занимать левофлоксацин.

К левофлоксацину чувствительны резистентные и слабочувствительные к другим фторхинолонам штаммы *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, достаточно часто являющиеся причиной возникновения обострений ХОЗЛ, бронхиальной астмы.

Левофлоксацин – препарат выбора для лечения пневмоний у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями и высоким риском обнаружения атипичных возбудителей, показан больным с инфекционным обострением ХОЗЛ, бронхиальной астмы в сочетании с сахарным диабетом, курящим.

Табл. 3. Результаты сравнительных исследований, оценивавших эффективность левофлоксацина

Группы лечения (n ¹)	Клиническое излечение или благоприятный исход ³		Бактериологическая эрадикация	
	левофлоксацин	препарат (ы) сравнения	левофлоксацин	препарат (ы) сравнения
Левофлоксацин 500 мг qd × 7 – 10 дней (171)	95% (145)	–	95% (39)	–
Левофлоксацин 500 мг bid ² × 7 – 10 дней ⁴	94% (146)	–	100% (43)	–
Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг tid ³ × 7 – 10 дней (168)	–	95% (148)	–	94% (34)
Левофлоксацин 500 мг qd × 7 дней (143)	86% (125)	–	88% (97)	–
Кларитромицин ER 1000 мг qd × 7 дней	–	88% (128)	–	86% (93)
Левофлоксацин 500 мг qd × 7 – 14 дней (295)	96% (226)	–	98% (128)	–
Цефтриаксон 1000 – 2000 мг в/в qd или bid и/или цефуроксим аксетил 500 мг bid п/о ⁵ × 7–14 дней ⁶ × (295)	–	90% (230)	–	85% (144)
Левофлоксацин 500 мг qd × 7 – 14 дней (264)	95% (234)	–	95% (136)	–
Левофлоксацин 500 мг qd × 7 – 14 дней (208)	94% (176)	–	95% (81)	–
Гатифлоксацин 400 мг qd × 7 – 14 дней (209)	–	96% (163)	–	98% (87)
Левофлоксацин 500 мг qd × 10 дней (115)	94% (85)	–	90% (36)	–
Азитромицин 500 мг qd × 10 дней (121)	–	92% (78)	–	92% (35)
Левофлоксацин 500 мг qd × 10 дней (271)	91% (192)	–	92% (92)	–
Левофлоксацин 750 мг qd × 5 дней (255)	92% (198)	–	93% (103)	–
Левофлоксацин 500 мг qd × 7–14 дней (132)	90% (95)	–	85% (53)	–
Цефтриаксон в/в или в/м ⁵ 1000 – 2000 мг каждые 24 ч плюс Эритромицин 500 – 1000 мг/в каждые 6 ч, затем амоксициллин/клавуланат 875/125 мг п/о каждые 12 ч × 7 – 14 дней (137)	–	83% (89)	–	75% (64%)
Левофлоксацин 500 мг qd × 7–14 дней (102)	89% (75)	–	НС	–
Цефтриаксон в/в 1000 мг qd плюс азитромицин 500 мг в/в qd × 2–5 дней, затем азитромицин 500 мг п/о qd до завершения курса 7 – 10 дней ⁶ (110)	–	92% (82)	–	НС

В сравнительном испытании препаратов, применяемых в эмпирической терапии тяжелых пневмоний, была установлена сопоставимая эффективность монотерапии левофлоксацином и лечения с использованием цефуроксима аксетила, который сочетался с азитромицином, а также цефтриаксона и азитромицина (Т.М. File, 1999; J.V. Kahn et al., 2000).

Левофлоксацин высокоактивен в отношении *E. coli* и ряда других энтеробактерий, в том числе резистентных к цефалоспорином III поколения, что подтверждает целесообразность его использования в лечении как неосложненных, так и осложненных урогенитальных инфекций. Назначение левофлоксацина в суточной дозе 250 мг перорально или 500 мг внутривенно в течение 14 дней обеспечивало выздоровление пациентов с острым пиелонефритом, обусловленным *E. coli*, в 100% случаев. Эффективность данного фторхинолона была сопоставима с таковой терапии ципрофлоксацином в дозе 500 мг 2 р/сут, тогда как однократный его прием способствовал повышению комплаенса.

Следует акцентировать внимание и на высокую результативность антибактериального средства при лечении инфекционных болезней кожи, мягких тканей, в том числе у лиц, страдающих сахарным диабетом. Эффективность левофлоксацина в низких дозах (250 и 500 мг/сут) не уступала таковой ципрофлоксацина 500 мг 2 р/сут и амоксициллина/клавуланата 625 мг 3 р/сут.

Результативность внутривенного приема левофлоксацина при тяжелых и осложненных инфекциях кожи в дозе 500 мг 2 р/сут была сравнима с таковой имипенема, вводимого внутривенно, в сочетании с ципрофлоксацином.

Высокая эффективность препарата объясняется рядом важных фармакокинетических преимуществ. Однократный прием левофлоксацина позволяет создать в плазме концентрации, на протяжении 24 ч превышающие МПК для многих патогенов; при этом концентрация препарата в тканях в 3–5 раз превышает концентрацию в плазме крови. Длительный период полувыведения препарата (6–8 ч) и наличие

постантибиотического эффекта позволяют назначать его 1 р/сут, а наличие 2 лекарственных форм создает условия для проведения ступенчатой терапии, что ассоциируется с определенными экономическими преимуществами.

С учетом результатов масштабных исследований, посвященных изучению влияния ступенчатой терапии левофлоксацином на исходы, качество жизни и финансовые затраты при внебольничных пневмониях легкой, средней степени тяжести и внебольничных пневмониях с высоким риском неблагоприятного исхода (Т.Л. Marie, 2000), можно сделать вывод, что на сегодня левофлоксацин соответствует всем критериям идеального антибиотика для ступенчатой терапии пневмонии различной степени тяжести.

Представляет интерес вопрос сочетанного приема левофлоксацина с препаратами других классов. С этой позиции он является достаточно «толерантным» лекарственным средством: не взаимодействует с теофиллинами, средствами для терапии сахарного диабета, нестероидными противовоспалительными препаратами, антиаритмическими лекарствами первого и третьего классов, H₂-блокаторами. Обоснованно назначение левофлоксацина больным, страдающим хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, заболеваниями суставов, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

На украинском фармацевтическом рынке представлен левофлоксацин производства ООО «Юрия-Фарм» Лефлоцин® в виде раствора для инфузий по 250 мг, 500 мг, 750 мг, а также таблеток по 500 мг.

Разнообразие дозировок, доступность цены, соответствие всех фармакологических и микробиологических эффектов оригинального препарата делает Лефлоцин® удачным выбором для лечения инфекционной патологии. Дополнительными преимуществами антибиотика, подтвержденными опытом практического применения, являются высокая эффективность и низкий риск развития побочных эффектов.