

Лефлок: современные аспекты антимикробной терапии бактериальных пневмоний у взрослых

Респираторные инфекции по частоте возникновения занимают первое место среди инфекционных заболеваний человека. Одной из форм острой респираторной инфекции, действующей на легкие, является пневмония (Всемирная организация здравоохранения, 2016). За прошедшие десятилетия микробный спектр пневмоний существенно расширился; наряду с давно известными пневмотропными возбудителями продолжают появляться новые, значительно изменяющие традиционные подходы к диагностике и антимикробной терапии. Так, объективной реальностью является рост эпидемиологической значимости ранее малоизвестных возбудителей пневмонии (*M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* etc). Несмотря на наличие в арсенале врачей большого количества современных антибактериальных препаратов разных классов, в последние годы отчетливо наблюдается тенденция к увеличению смертности от пневмоний во всех развитых странах мира. Причина данной ситуации, с одной стороны, связана с ростом резистентности возбудителей ко многим антибактериальным препаратам и ростом численности иммунокомпрометированных лиц – с другой. Поэтому интерес клиницистов к антимикробным препаратам (АМП), отвечающим требованиям времени, из года в год неуклонно возрастает по мере возникновения новых вызовов в их ежедневной практике и появления новых данных об эффективности тех или иных АМП.

В Украине подходы к диагностике и лечению бактериальных пневмоний (код МКБ-10: J12-J18) регламентируются приказом Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 г. № 128, в котором утверждены клинические протоколы оказания медицинской помощи пульмонологическим больным. Действующие протоколы определяют пневмонию как острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной этиологии и предусматривают ее разделение на негоспитальную (внебольничную (ВБП), распространенную, амбулаторную), нозокомиальную (госпитальную), аспирационную и пневмонию у лиц с тяжелыми иммунными нарушениями (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия). При этом наибольшее практическое значение имеет разделение пневмонии на негоспитальную и нозокомиальную. Такой подход связан прежде всего с местом и окружением, в котором развилось данное заболевание, а также с разными видами возбудителей, что требует различных подходов к терапии.

Считается, что наиболее частыми этиологическими патогенами ВБП являются *S. pneumoniae* (30-50%); на втором месте такие

«атипичные» возбудители, как *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (8-30%); к редким (3-5%) относят *S. aureus*, *K. pneumoniae*, энтеробактерии; *P. aeruginosa* вызывает воспаление легких в редких случаях, в основном у лиц с иммунопатологией. У молодых лиц чаще всего определяется один возбудитель, как правило, «атипичный» – *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*, а для лиц старше 60 лет характерны ассоциации грамположительной и грамотрицательной флоры. Кроме того, пневмония, вызванная *H. influenzae*, является более характерной для курильщиков.

В соответствии с действующими клиническими протоколами независимо от вида, времени возникновения (ранняя, поздняя) и степени тяжести течения (легкое, среднетяжелое и тяжелое) пневмонии важнейшим критерием повышения выживаемости больных является своевременное начало адекватной антибиотикотерапии. На практике при установлении диагноза пневмонии лечащему врачу необходимо сразу же выбрать антибиотик первой линии, определить его суточную дозу, способ и кратность введения. В силу ряда причин такой выбор почти всегда

является эмпирическим, поскольку в начале антибактериальной терапии лечащий врач редко располагает достоверными данными о возбудителе пневмонии; обычно учитывается клиническая и эпидемиологическая ситуация, региональные особенности приобретенной резистентности бактерий к антибиотикам и личный врачебный опыт. Соответственно, вопросы коррекции антибактериальной терапии решаются в последующие дни. В связи с этим клиницисты все чаще обращаются к новым способам достижения целей антибактериальной терапии уже на начальном этапе лечения независимо от вида и степени тяжести течения пневмонии. Так, по данным ESAC (The European Surveillance of Antimicrobial Consumption), опубликованным в 2006 году, в большинстве стран Европы отмечался рост потребления фторхинолонов. Эти препараты получили название «респираторные» за активность по отношению к возбудителям респираторных инфекций, а также за способность хорошо проникать в слизистую дыхательных путей и бронхиальный секрет. В рамках проекта ESAC проведен метаанализ потребления АМП, данные которого свидетельствуют, что по частоте внебольничного применения и в европейских стационарах в период с 1997 по 2003 г. фторхинолоны заняли второе место после цефалоспоринов и карбапенемов (R.H. Vander Stichele et al., 2004; M. Ferech et al., 2006; M.M. Elseviers et al., 2007). Результаты исследования отечественного фармацевтического рынка показали, что в Украине амбулаторное потребление АМП соответствует европейскому уровню.

Наиболее изученным и широко применяемым представителем респираторных фторхинолонов является левофлоксацин, представляющий собой S-энантиомер (оптически активный левовращающий изомер) рацемической смеси офлоксацина. Благодаря своим физико-химическим свойствам левофлоксацин обладает улучшенными фармакологическими характеристиками, хорошей переносимостью, а по антибактериальной активности превосходит офлоксацин в 2-4 раза. Выраженный и быстрый бактерицидный эффект левофлоксацина реализуется путем воздействия на комплекс микробной ДНК-гиразы, а также топоизомеразы IV, что более активно нарушает процесс синтеза бактериальной ДНК. Считается, что именно угнетение топоизомеразы IV обеспечивает высокую антипневмококковую активность препарата.

В США левофлоксацин был зарегистрирован Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) в 2000 году для лечения ВБП, вызванной резистентными к пенициллину штаммами пневмококка, а в 2002-м был одобрен для использования при нозокомиальной пневмонии, связанной с метициллин-чувствительными *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*.

Левофлоксацин активен по отношению к широкому спектру грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также к атипичным респираторным патогенам (F. Wang et al., 2004).

В качестве этиотропной терапии при ВБП и нозокомиальной пневмонии левофлоксацин демонстрирует высокую активность в отношении большинства респираторных патогенов,

включая «атипичные», грамотрицательные микроорганизмы. Препарат был официально рекомендован экспертами FDA для лечения ВБП, вызванной множественно-резистентными штаммами *S. pneumoniae*.

Результаты масштабного многоцентрового исследования CAPITAL Study (Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin) (n=1743) продемонстрировали высокую клиническую и микробиологическую эффективность левофлоксацина в ступенчатой терапии ВБП по сравнению с традиционной АМП (T.J. Marrie et al., 2000).

Левофлоксацин обладает улучшенной фармакокинетикой, что позволяет назначать его 1 раз в сутки, дополнительно обеспечивая тем самым высокую комплаентность. Препарат обладает более благоприятным профилем переносимости и безопасности по сравнению с более ранними поколениями хинолонов, что подтверждается многочисленными исследованиями и более чем десятилетним опытом его применения в клинике. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея) возникают редко, носят транзиторный характер, являются дозозависимыми и не требуют отмены препарата.

При пероральном приеме левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается; биодоступность достигает 99% и не зависит от приема пищи; степень связывания с белками плазмы составляет 30-40%. Препарат хорошо распределяется и накапливается во многих органах и тканях, однако кумуляционный эффект при применении в дозе 500 мг 1 р/сут даже при многократном введении отсутствует. При этом концентрация в тканях в несколько раз превышает минимальную ингибирующую концентрацию для потенциальных возбудителей.

Микробная резистентность к левофлоксацину встречается сравнительно редко и в основном связана со спонтанными мутациями возбудителей. При этом некоторые микроорганизмы, стойкие к хинолонам, способны проявлять чувствительность к левофлоксацину, несмотря на существующую перекрестную устойчивость между ним и другими фторхинолонами.

Левофлоксацин обладает клинически значимым постантибиотическим эффектом по сравнению с другими фторхинолонами, а также длительным субингибирующим действием.

На отечественном фармацевтическом рынке препарат представлен под торговым названием «Лефлок-Дарница» и выпускается в таблетированной и инъекционной формах, что позволяет широко использовать его в ступенчатой терапии ВБП и нозокомиальной пневмонии. Существенных отличий фармакокинетики препарата после внутривенного и перорального введения в дозе 500 мг 1 р/сут не наблюдается, что дает возможность перехода на более ранний пероральный прием без увеличения дозы.

Согласно современным рекомендациям ступенчатая терапия имеет очевидные преимущества для больного, врача и лечебно-профилактического учреждения: способствует сокращению продолжительности госпитализации, минимизации риска нозокомиальных инфекций, снижению затрат при сохранении высокого качества лечения (J.G. Bartlett et al., 2000; L.A. Mandell et al., 2000).

Таким образом, доказанная высокая клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина («Лефлок-Дарница»), практически абсолютная биодоступность, широкий профиль безопасности, хорошая переносимость и возможность введения препарата в парентеральной и пероральной формах, а также экономические преимущества монотерапии при дополнительной комплаентности убедительно демонстрируют его очевидный приоритет в современных схемах этиотропной терапии бактериальных пневмоний.

Подготовила **Наталья Позднякова**



ЛЕФЛОК

-Дарница

ШИРОКИЙ АНТИМІКРОБНИЙ СПЕКТР^{1,2}

ЗРУЧНА СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ^{}**

ПРОГРЕСИВНЕ ВИРОБНИЦТВО ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ У ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ ФЛАКОНАХ З ЄВРО-КОВПАЧКОМ³

Лефлок-Дарница. Лефлок.

Діюча речовина: левофлоксацин. **Лікарська форма:** Розчин для інфузії. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** Антибактеріальні засоби групи фторхінолонов. Фторхінолонові. Код АТХ J01M A12. **Показання, Розчин.** Запальні процеси, спричинені чутливими до левофлоксацину бактеріями: пневмонії, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі, пієлофрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит. **Таблетки.** Інфекційно-запальні захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострі синусити, загострення хронічного бронхіту, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлофрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит. **Протипоказання, Розчин.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хинолонів, до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хинолонів. Епілепсія. **Таблетки.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хинолонів або до будь-якого з допоміжних речовин. Епілепсія. Наявність скарг на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хинолонів. **Фармакологічні властивості.** Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонов. Селективний рацемічний оптичний левовращаючий засіб офлоксацину. Як антибактеріальний препарат з групи фторхінолонов левофлоксацин діє на комплекс ДНК-ДНК-гірази та топоізомеразу IV. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестрація посвідчення.** Держізо України № UK/4427/01/01, UK/4427/01/02 від 16.03.2016 № UK/4401/01/01 від 31.10.2014.

¹Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного та перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи є взаємозамінними.

²Джерело інформації: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Лефлок-Дарница. 2. www.urgent.com.ua/gynsac-article-328-3. www.darnitsa.ua/responsible/medbay/02-probnyy-antibiotyk-levofloxacin-500mg

³Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Дарниця