

# ЛЕФЛОЦИН 750

## 5 дней

### Кратчайший путь к цели

Короткие высокодозовые курсы левофлоксацина официально одобрены FDA

Многочисленными исследованиями доказаны клинические и фармакоэкономические преимущества левофлоксацина перед препаратами других групп в лечении инфекций различной этиологии и локализации

# ЛЕФЛОЦИН

Левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, доступных сегодня



Информация о лекарственном препарате ЛЕФЛОЦИН®. Состав: 1 мл раствора содержит левофлоксацина полигидрата 5 мг. Показания для применения. Левофлоцин® для внутривенного введения назначается при лечении бактериальных воспалительных процессов у взрослых, если они вызваны бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, септицемия/бактериемия, интраабдоминальные инфекции. Способ применения и дозы. Левофлоцин® вводят взрослым внутривенно капельно, в зависимости от тяжести хода инфекции и чувствительности возбудителя. Внегоспитальная пневмония 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-14 дней. Инфекции мочевыводящего тракта 250 мг 1 раз/д 7-10 дней. Инфекции кожи и мягких тканей 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-10 дней. Интраабдоминальные инфекции 500 мг 1 раз/д 7-14 дней. Побочное действие. Со стороны желудочно-кишечного тракта/обмена веществ. Часто: тошнота, понос. В некоторых случаях: отсутствие аппетита, рвота, боль в животе, расстройства пищеварения. Редко: кровавые поносы, которые иногда могут быть признаками воспаления кишечника, в том числе псевдомембранозного колита. Очень редко: снижение уровня сахара в крови (гипогликемия), которая имеет, возможно, особое значение для больных сахарным диабетом. Признаками гипогликемии могут быть повышенный аппетит, нервозность, потение, дрожание конечностей. Относительно других хинолонов известно, что они, возможно, способны вызывать приступы порфирии у больных с наличием порфирий. Это может касаться также и Левофлоцина®. Со стороны печени и почек. Часто: повышенные показатели печеночных энзимов (АЛТ, АСТ). В некоторых случаях: повышенные показатели билирубина и креатинина сыворотки крови. Очень редко: печеночные реакции, такие как воспаление печени. Ухудшение функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, например, в результате аллергических реакций (интерстициальный нефрит). Со стороны центральной нервной системы. В единичных случаях: головная боль, головокружение, сонливость, расстройства сна. Редко: неприятные ощущения, например, парестезия в кистях, дрожание, беспокойство, состояние страха, судорожные припадки и помутнение сознания. Очень редко: расстройства зрения и слуха, нарушения вкуса и обоняния, сниженное ощущение прикосновения, а также психотические реакции, такие как галлюцинации и депрессивные изменения настроения. Расстройства процессов движения, также во время ходьбы. Со стороны сердца и кровообращения. Редко: тахикардия, снижение кровяного давления. Очень редко: коллапс, подобный шоку. Действие на мышцы, сухожилия и кости. Редко: поражение сухожилий, в том числе их воспаление, боли в суставах или мышцах. Очень редко: разрыв сухожилий (например, разрыв ахиллового сухожилия). Это побочное действие может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особое значение для больных тяжелой миастенией. Единичные случаи: поражение мускулатуры (рабдомиолиз). Действие на кровь. В некоторых случаях: повышение количества определенных клеток крови (эозинофилия), уменьшения количества лейкоцитов (лейкопения). Редко: снижение количества определенных лейкоцитов (нейтропения), уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), которая может вызывать повышенную склонность к кровоизлияниям или кровотечениям. Очень редко: достаточно значительное уменьшение количества определенных лейкоцитов (агранулоцитоз), которое может привести к тяжелым симптомам болезни (длительная или рецидивирующая лихорадка, фарингит, выраженное болезненное самочувствие). Единичные случаи: снижение количества эритроцитов в результате их разрушения (гемолитическая анемия). Сниженное число всех видов клеток крови (панцитопения). Со стороны кожи и общие реакции повышенной чувствительности. В некоторых случаях: зуд и покраснение кожи. Редко: общие реакции повышенной чувствительности (анафилактические и анафилактикоидные) с такими признаками, как крапивница, спазм бронхов и, возможно, тяжелое удушье, а также очень редко - отек кожи и слизистых оболочек (например, кожи лица и слизистой оболочки глотки). Очень редко: внезапное снижение кровяного давления и шок; удлинение QT - интервала, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению. Единичные случаи: тяжелые сыпи на коже и слизистых оболочках с образованием волдырей, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и эксудативная многоформная эритема. Общие реакциям повышенной чувствительности могут иногда предшествовать более легкие реакции со стороны кожи. Такие реакции могут появиться уже после первой дозы и в течение нескольких минут или часов после приема. Другие побочные явления. Часто: боль и покраснение в месте инфузии; воспаление вен (флебит). В некоторых случаях: общая слабость (астения). Очень редко: лихорадка, аллергические реакции со стороны легких (аллергический пневмонит) или небольших кровеносных сосудов (васкулит). Применение каких-либо антибактериальных средств может привести к нарушениям, связанным с влиянием на нормальную микрофлору человеческого организма. По этой причине может развиться вторичная инфекция, которая будет требовать дополнительного лечения. Противопоказания. Повышенная чувствительность к хинолонам, беремен - ность, период кормления грудью, дети и подростки в возрасте до 18 лет, эпилепсия, жалобы на побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов, удлинение интервала QT. Условия отпуска. По рецепту. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией для медицинского применения и общими предостережениями. РС МОЗ Украины №UA/8639/01/01 от 15.07.08. Разработка макета: 000 «Би-Брайт Медиа». Фото: Shutterstock.com

# ЮРИЯ-ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)





S.R. Strofe, H.A. Klausner, США

# Высокодозовый краткосрочный курс левофлоксацина при осложненных инфекциях мочевой системы и остром пиелонефрите

**Острый пиелонефрит (ОП) является инфекционным заболеванием, при котором возбудитель проходит от нижних мочевых путей к верхним и поражает паренхиму почек. При эндокардите и внутривенном введении препаратов может также развиваться гематогенное заражение почек. В США ежегодно регистрируют около 250 тыс. случаев ОП. Большинство эпизодов являются неосложненными, однако 10-30% больных требуется госпитализация (P. Brown et al., 2005). Развитие вторичных состояний, таких как эмфизематозный пиелонефрит, паранефральный абсцесс или сепсис, может приводить к значительной смертности. В связи с этим чрезвычайно важными являются ранняя диагностика и лечение.**

Клинические аспекты неосложненного ОП включают боль в боку, абдоминальную боль, тошноту, рвоту, фебрилитет и положительный симптом Пастернацкого. Могут также присутствовать симптомы цистита, дизурии и учащенного мочеиспускания. В редких случаях наблюдаются шок, сепсис или полиорганная недостаточность. Большинство пациентов с ОП можно лечить амбулаторно. Однако при тяжелом ОП, высоком фебрилитете, слабости, беременности, непереносимости оральной гидратации и пероральных препаратов больного следует госпитализировать. Госпитализация также рекомендована при наличии сомнений в комплаенсе пациента.

Наиболее частым возбудителем ОП является *Escherichia coli*. Вторую и третью позиции по распространенности занимают *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*. Такие возбудители, как *Staphylococcus saprophyticus*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci* и *S. aureus*, также могут вызывать пиелонефрит, но встречаются реже. *E. coli* является основной причиной возникновения осложненных и неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП). При этом в 70-95% случаев наблюдается ОП (D. Scholes et al., 2005). Таким образом, противомикробная терапия ОП должна обладать активностью против грамотрицательных возбудителей.

В настоящее время часто регистрируют высокий уровень резистентности *E. coli* к общепринятым терапевтическим подходам с применением β-лактамов и триметоприма/сульфаметоксазола (Т.М. Hooton et al., 2003). Было показано, что резистентность грамотрицательных патогенных микроорганизмов к триметоприму/сульфаметоксазолу и ампициллину составляет 50,1 и 22,1% соответственно (J. Peterson et al., 2006). В другом исследовании почти у половины женщин с внебольничным пиелонефритом была выделена резистентная к триметоприму/сульфаметоксазолу *E. coli* (A.R. Manges et al., 2004). В условиях повышенной резистентности возбудителей в лечении данной группы инфекционных заболеваний значительно чаще стали применяться антибиотики группы фторхинолонов. Было показано, что 91,9% грамотрицательных возбудителей чувствительны к левофлоксацину и ципрофлоксацину (Т.М. Hooton et al., 2003). Однако сегодня наблюдается рост резистентности к ципрофлоксацину с 0,2 до 3,4% и одновременное снижение резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу до 32%. Причиной изменения паттернов резистентности, по-видимому, является повышенная частота применения фторхинолонов и сниженная – триметоприма/сульфаметоксазола при осложненных и неосложненных ИМП и ОП (С.А. Czajka et al., 2005). Поскольку в настоящее время процесс разработки новых антибиотиков замедлился, для борьбы с возрастающей резистентностью применяются оптимизированные схемы дозирования. Примером такого подхода стало назначение ципрофлоксацина в высоких дозах 1 раз в сутки, которое оказалось таким же эффективным в лечении неосложненных ИМП, как и стандартная терапия ципрофлоксацином 2 раза в сутки (D.C. Henry et al., 2002). Эффективность данной стратегии была также доказана при таких заболеваниях, как внебольничная пневмония и синусит. Кроме того, для преодоления проблемы возрастающей резистентности применяется высокодозовый краткосрочный курс левофлоксацина.

Левофлоксацин относится к группе фторхинолонов и представляет собой оптический изомер офлоксацина. Он обладает широким спектром действия *in vitro* против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также других возбудителей, таких как *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* и *Mycobacterium spp.* Левофлоксацин имеет высокий средний объем распределения (1,1 л/кг) и хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма. Препарат экскретируется с мочой, а его действие зависит от концентрации. Таким образом, отношение площади под кривой к минимальной подавляющей концентрации является определяющим фактором бактериальной эрадикации (G.L. Drusano et al., 2004). Около 80% препарата выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде.

Левофлоксацин в стандартной дозировке уже продемонстрировал эффективность в лечении осложненных ИМП и ОП, сопоставимую с таковой других фторхинолонов, таких как ципрофлоксацин и ломефлоксацин. Высокодозовый (750 мг 1 раз в сутки) краткосрочный (5 дней) курс левофлоксацина показал сопоставимую со стандартной терапией эффективность при других заболеваниях, в частности при внебольничной пневмонии и синусите (M. Poole et al., 2006). Успешное применение новых режимов дозирования при других состояниях позволило исследователям предположить, что высокодозовый краткосрочный курс левофлоксацина может быть эффективным в терапии осложненных ИМП и ОП.

Данный терапевтический подход (левофлоксацин 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) был изучен в 2 исследованиях, результаты которых проанализированы в этой статье.

## Материалы и методы

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании изучалась эффективность назначения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней по сравнению с ципрофлоксацином в дозе 400/500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней у пациентов с осложненными ИМП и ОП. Популяция пациентов с ОП была также изучена в отдельном исследовании (H.A. Klausner et al., 2007). Данные были получены из более крупного исследования, а методы в обоих случаях были одинаковыми.

В исследовании принимали участие пациенты в возрасте ≥18 лет с положительным анализом мочи с помощью тест-полосок, а также с двумя из следующих симптомов: температура тела ≥38°C, боль в боку, положительный симптом Пастернацкого, уровень периферических лейкоцитов >12,5×10<sup>9</sup>/л или >10% палочкоядерных нейтрофилов и/или лейкоцитарных цилиндров в моче. Дополнительным критерием включения было наличие тошноты, рвоты, дизурии и учащенного мочеиспускания.

Участников рандомизировали в группу левофлоксацина или ципрофлоксацина в соотношении 1:1 с применением слепого метода. Общая длительность терапии составила 10 дней. Пациенты, рандомизированные в группу левофлоксацина, во второй половине дня получали плацебо, а с 6-го по 10-й день исследования – плацебо как в первой, так и во второй половине дня. Выбор между внутривенным или пероральным введением препарата оставлялся на усмотрение исследователя.

Разрешение клинических признаков и симптомов без применения дополнительной противомикробной терапии рассматривалось как излечение. Неполное разрешение симптомов без необходимости продолжения терапии трактовалось как улучшение. При отсутствии ответа на лечение и необходимости в назначении дополнительных препаратов терапия считалась неуспешной. Критерий микробиологической эрадикации – <10<sup>4</sup> колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл.

## Результаты

В исследовании приняли участие 311 больных с диагнозом ОП. 146 пациентов были рандомизированы для получения левофлоксацина, а 165 – ципрофлоксацина (ИТТ-популяция). Диагноз ОП был подтвержден у 94 и 98 участников, получавших левофлоксацин и ципрофлоксацин соответственно. В общей сложности 80 и 76 пациентов, получавших левофлоксацин и ципрофлоксацин соответственно, полностью отвечали критериям микробиологической оценки. Между двумя группами не наблюдалось различий по демографическим показателям. Большинство участников были женского пола (в исследованиях были задействованы только 12 мужчин). Количество пациентов, соответствовавших критериям осложненного ОП, составило 71 (29 получали левофлоксацин, 32 – ципрофлоксацин). У 7,7% участников ИТТ-популяции на момент включения в исследование наблюдалась бактериемия. Большинство пациентов имели внебольничные инфекции и лечились амбулаторно с применением пероральных препаратов.

Среди выявленных возбудителей наиболее часто встречалась *E. coli*: 83,5% в группе левофлоксацина и 88,1% в группе ципрофлоксацина. Другими грамотрицательными возбудителями были *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* и *P. mirabilis*. Грамположительные виды, такие как *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* и *Streptococcus agalactiae*, были выделены у 7,7% пациентов. В модифицированной ИТТ-группе были выявлены 4 патогена с резистентностью к изучаемым препаратам. Кроме того, 56,4 и 31,8% штаммов *E. coli* были резистентны к ампициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу соответственно.

Эрадикация определялась при содержании уропатогенов <10<sup>4</sup> КОЕ/мл. У всех участников, которые рассматривались как достигшие эрадикации, не отмечался рост патогенных микроорганизмов. В конце исследования уровни эрадикации в обеих группах были сопоставимы. В модифицированной ИТТ-популяции уровень эрадикации *E. coli* у пациентов, получавших левофлоксацин, составил 82,7%, ципрофлоксацин – 78,7%. Среди участников, полностью отвечающих

критериям микробиологической оценки, уровни эрадикации *E. coli* составили 91,3 и 94,0% для левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно. В группе левофлоксацина удалось достичь эрадикации всех грамположительных патогенов (6 из 6), а в группе ципрофлоксацина этот показатель составил 87,5% (7 из 8).

Единственным патогенным микроорганизмом, который выявили в крови участников модифицированной ИТТ-группы с бактериемией (12,5%), была *E. coli*. У одного из пациентов группы ципрофлоксацина наблюдалась резистентность (МПК >32), и он выбыл из исследования. У остальных больных с бактериемией (10 в группе левофлоксацина и 11 в группе ципрофлоксацина) уровень эрадикации патогенов в крови составил 100%, повторное микробиологическое исследование образцов крови на 21-й день не выявило роста патогенных микроорганизмов в обеих группах.

Уровень клинической успешности (например, разрешенные симптомы) в конце исследования составил 85,1 и 80,6% в модифицированных ИТТ-группах левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно и 93,8 и 88,2% среди участников, отвечающих критериям микробиологической оценки. В общей сложности у 14 пациентов (6 в группе левофлоксацина и 8 в группе ципрофлоксацина) терапия оказалась неуспешной. Однако в данной группе ни один из выделенных патогенов не имел резистентности к левофлоксацину или ципрофлоксацину.

В более крупном исследовании, участниками которого были пациенты с осложненными ИМП и ОП, ИМП определялась по вышеописанным критериям и при наличии одного отягчающего фактора (мужской пол, женский пол с нейрогенным мочевым пузырем или задержкой мочеиспускания, частичная обструкция, опухоли почек или фиброз, деформации мочеиспускательного канала и/или интерстициальная катетеризация). Критерии включения и исключения соответствовали описанным ранее. В данном исследовании приняли участие 1109 пациентов, а 1093 участника (ИТТ-популяция) получили как минимум одну дозу одного из препаратов. 619 пациентов имели подтвержденный диагноз осложненной ИМП или ОП (модифицированная ИТТ-популяция), из них 506 были включены в популяцию, отвечающую критериям микробиологической оценки. Кроме того, 311 участников модифицированной ИТТ-популяции с ОП включили в вышеописанный субанализ Klausner и соавт. У оставшихся 782 участников модифицированной ИТТ-популяции были диагностированы осложненные ИМП.

У 33 из 427 (7,7%) пациентов с осложненными ИМП был выявлен резистентный к терапии грамотрицательный возбудитель. У 29 из них обнаруживалась *E. coli*, у 2 – *K. pneumoniae*, у 1 – *P. aeruginosa* и 1 – *P. mirabilis*. Среди 192 участников с ОП все грамотрицательные возбудители (4) были представлены *E. coli*. Резистентные грамположительные возбудители, включая *Enterococcus faecalis* (3) и метициллин-резистентный золотистый стафилококк (3), были выделены в подгруппе пациентов с осложненными ИМС. Уровни микробиологической эрадикации в группе левофлоксацина и ципрофлоксацина были сопоставимы.

В подгруппе больных с осложненными ИМП удалось получить клинический ответ в 78,9 и 79,9% случаев при назначении левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно (95% доверительный интервал от -9,6 до 1,2). Эти показатели соответствуют таковым в популяции пациентов с ОП, которые были описаны выше.

## Обсуждение

Левофлоксацин, назначаемый в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, эффективен в лечении осложненных ИМП и ОП. Его эффективность эквивалентна таковой фторхинолонов, назначаемых по стандартной схеме. Упрощение режима дозирования обеспечивает повышение комплаенса и в дальнейшем может предотвратить присоединение резистентных штаммов. Кроме того, более короткий курс лечения может уменьшить длительность госпитализации и, таким образом, снизить затраты на оказание медицинской помощи.

Тенденция к высокой чувствительности урологических патогенов к фторхинолонам, по-видимому, ослабевает, что обусловлено повышенной частотой назначения этих препаратов как при осложненных ИМП, так и при ОП. В настоящее время не известно, будет ли наблюдаться такой же паттерн снижения чувствительности при использовании высокодозовой схемы. Однако при текущих высоких уровнях резистентности к β-лактамам и триметоприму/сульфаметоксазолу фторхинолоны обеспечивают высокий процент излечения при осложненных ИМП и ОП, а высокодозовые краткосрочные курсы лечения являются приемлемой альтернативой стандартной терапии.

Перевод с англ. Игоря Кравченко

