

5. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хронический обструктивный бронхит: Метод. рекомендации. М.; 1997.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В кн.: Чучалин А. Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; СПб: Невский диалект; 1998. 130—144.

Поступила 17.07.01

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 615.33.035:616.24

С.В.Яковлев, В.П.Яковлев

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова,
Институт хирургии им.А.В.Вишневского РАМН, Москва

Бактериальные респираторные инфекции занимают важное место среди инфекционных заболеваний человека как внебольничного, так и госпитального происхождения. Отмечается [1], что 2/3 прописываемых антимикробных препаратов приходится на респираторные инфекции, примерно поровну на внебольничные и госпитальные. Респираторные инфекции включают острый синусит, тонзиллофарингит, эпиглоттит, острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмонию (внебольничную и госпитальную). Этиология этих заболеваний характеризуется определенными видами микроорганизмов (табл.1), некоторые из них иногда

называют респираторными патогенами (пневмококк, моракселла, гемофильная палочка). Имеются различия в возбудителях, вызывающих больничные и внебольничные инфекции [2]. Если в этиологии внебольничных пневмоний наряду со стафилококками, пневмококками и гемофильной палочкой играют роль *K.pneumoniae* и атипичные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии и легионеллы), то в этиологии госпитальных пневмоний преобладают грамотрицательные бактерии кишечной группы (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* и др.), синегнойная палочка, золотистый стафилококк и легионелла.

При широком использовании антимикробных препаратов при лечении различных инфекций, в том числе респираторных, стали появляться штаммы микроорганизмов со сниженной чувствительностью к препаратам или резистентные к ним. В связи с неуклонным ростом устойчивости микробов к препаратам некоторые из них стали терять клиническую значимость при лечении ряда инфекций. Широко распространена резистентность стафилококков к пенициллину и метициллину, пневмококков к пенициллину, макролидам, тетрациклинам и котримоксазолу. Наряду с появлением резистентных штаммов среди грамположительных бактерий отмечен рост резистентности среди грамотрицательных возбудителей респираторных инфекций (*H.influenzae*, *M.catarrhalis*).

Резистентные к пенициллину штаммы *S.pneumoniae* в различных регионах США встречались с частотой от 10 до 24% [3], в странах Европы высокий показатель выделения штаммов *S.pneumoniae*, резистентных к пенициллину (или с промежуточной чувствительностью), наблюдался в Португалии, Франции, Испании и Греции (31—55%), а низкий уровень резистентности отмечался в Австрии, Германии, Швейцарии и Англии (0—14%) [4].

Таблица 1

Наиболее значимые возбудители инфекций нижних дыхательных путей

Обострение хронического бронхита	Пневмония внебольничная	Пневмония госпитальная
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
У пожилых + <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	

Отмечается нарастание резистентности и других грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*) и грамотрицательных (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*) микроорганизмов к разным антимикробным препаратам.

Приведенные данные свидетельствуют, что антимикробные препараты, потенциально предназначенные для лечения внебольничных респираторных инфекций, не всегда могут быть эффективно использованы в связи с ростом множественно резистентных штаммов *S. pneumoniae*, а также штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих бета-лактамазу. Ранее открытые фторхинолоны обладают достаточно низкой активностью в отношении грамположительных микробов. Роль макролидных антибиотиков (включая азитромицин и кларитромицин) снижается в связи с ростом резистентности *S. pneumoniae*; кроме того, макролиды обладают низкой активностью в отношении *Haemophilus influenzae* и не действуют на микробы семейства *Enterobacteriaceae*. Большинство бета-лактамных антибиотиков, включая новые цефалоспорины, имеют сниженную активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину. Эти бета-лактамы, обладающие высокой стабильностью к бета-лактамазам, сохраняют активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, но подобно всем препаратам этого класса не действуют на атипичные микроорганизмы.

В связи с изложенным во многих странах велись исследования новых антимикробных лекарственных средств, предназначенных для лечения внебольничных респираторных инфекций. В результате исследований был получен и изучен целый ряд новых соединений, которые принадлежат к разным химическим классам. Большие успехи достигнуты в результате работ по синтезу новых соединений группы фторхинолонов.

Антимикробные препараты группы фторхинолонов в настоящее время занимают одно из ведущих мест в химиотерапии бактериальных инфекций. Обладая широким антимикробным спектром, благоприятными фармакокинетическими свойствами, низкой токсичностью, они нашли широкое применение при лечении многих инфекций различного генеза и локализации. Имея необычный механизм антимикробного действия (ингибирование ключевого фермента микробной клетки — ДНК-гиразы), фторхинолоны проявляют активность в отношении многих бактерий, у которых резистентность к другим фармакологическим препаратам обусловлена другими механизмами.

Наряду с этим одним из недостатков ранее открытых фторхинолонов является низкая активность в отношении грамположительных микроорганизмов, в частности *S. pneumoniae*. Учитывая, что пневмококк один из основных возбудителей инфекций дыхательных путей, а в настоящее время он проявляет высокую резистентность к бета-лактамам и макролидам (основным группам препаратов, применяемых для лечения респираторных инфекций), создание новых препаратов группы фторхинолонов с активностью в отношении грамположительных микробов является важной задачей. В результате исследований были получены новые соединения группы фторированных

хинолонов, которые, сохраняя высокую активность ранее открытых препаратов в отношении грамотрицательных бактерий, оказывают антимикробное действие на грамположительные микробы. Одним из таких препаратов является левофлоксацин, созданный фирмой "Авентис Фарма" (Франция, Германия). В отличие от других новых фторхинолонов, которые были получены путем химического синтеза, левофлоксацин, являясь левовращающим оптическим изомером офлоксацина, был выделен из рацемической формы последнего. Выделенный левовращающий изомер (левофлоксацин) оказался более активным соединением, имеющим более широкий антимикробный спектр, чем офлоксацин.

Левофлоксацин является фторхинолоном широкого спектра действия, охватывающим грамположительные, грамотрицательные (включая семейство *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии), атипичные и некоторые анаэробные микроорганизмы (табл.2).

Спектр антимикробного действия левофлоксацина

В отличие от ранних фторхинолонов левофлоксацин обладает более высокой активностью в отношении грамположительных кокков, а также хорошей активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*. Из 583 штаммов пневмококков 98,8% ингибировались левофлоксацином в концентрации 2 мг/л по сравнению с 8 мг/л ципрофлоксацином. Для 350 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Германии, минимальные подавляющие концентрации (МПК) левофлоксацина составляли 1—2 мг/л, а для 100 клинических штаммов, выделенных в Испании, препарат оказывал бактерицидное действие в концентрации 1 мг/л [5]. Из 654 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в США (510 штаммов были чувствительны к пенициллину, 64 — резистентны, а 80 обладали промежуточной чувствительностью), 653 (99,8%) были чувствительны к левофлоксацину [6].

Левофлоксацин проявляет хорошую активность в отношении других стрептококков (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*). Высокая активность левофлоксацина установлена для *Staphylococcus aureus*.

Для 769 штаммов *S. aureus* МПК₅₀ и МПК₉₀ левофлоксацина равнялись 0,12 и 0,5 мг/л по сравнению с 0,25 и 1,0 мг/л ципрофлоксацина [7]. Левофлоксацин был в 2 раза активнее ципрофлоксацина.

Левофлоксацин проявляет активность в отношении *Enterococcus faecalis* — МПК₉₀ составляет 2 мг/л, а также высокую активность в отношении грамотрицательных микробов: для семейства *Enterobacteriaceae*: МПК₉₀ для 2980 штаммов составляли 0,12—0,5 мг/л, в том числе штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, в отношении которых МПК₉₀ равнялись 0,5 мг/л и ниже. Более низкая активность левофлоксацина выявлена в отношении *S. marcescens* — МПК₉₀ колебались от 2 до > 4 мг/л [5].

В отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий левофлоксацин обладал менее выраженной активностью: для 246 штаммов *A. calcoaceticus* МПК препарата колебались от 0,25 до 16 мг/л, а для 1223 штаммов *P. aeruginosa* — от 0,12 до 128 мг/л (МПК₉₀

Антимикробный спектр левофлоксацина

Чувствительные микроорганизмы	
Аэробные грамположительные	Аэробные грамотрицательные
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> MS <i>Staphylococcus haemolyticus</i> MS <i>Staphylococcus saprophyticus</i> MS <i>Streptococci</i> групп С и G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> P-S/I/R <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Amp-S/R <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> БЛ-/БЛ+ <i>Morganella morganii</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Анаэробы	Атипичные
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Микроорганизмы с промежуточной чувствительностью	
Аэробные грамположительные	Анаэробы
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> MR Аэробные грамотрицательные <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Bacteroides ovatus</i> <i>Bacteroides thetaiotamicron</i> <i>Bacteroides vulgatus</i> <i>Clostridium difficile</i>

Примечание: MS — чувствительные к метициллину; MR — резистентные к метициллину; P-S/I/R — чувствительные, промежуточно чувствительные и резистентные к пенициллину; Amp-S/R — чувствительные и резистентные к ампициллину; БЛ-/БЛ+ — не продуцирующие и продуцирующие бета-лактамазу.

составляли соответственно 16 и >4 мг/л [5]. В отношении синегнойной палочки активность левофлоксацина выше, чем ранее открытых фторхинолонов, за исключением ципрофлоксацина.

Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении чувствительных и резистентных к ампициллину штаммов *H.influenzae* и продуцирующих и не продуцирующих бета-лактамазу штаммов *M.catarrhalis*: МПК₉₀ для обоих видов составляла 0,03 мг/л.

Левофлоксацин активен в отношении атипичных микроорганизмов: МПК₉₀ левофлоксацина в отношении 56 штаммов *L.pneumophila* равнялась 0,125 мг/л [8]; этот показатель для *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae* составлял 0,5 мг/л.

Левофлоксацин проявляет хорошую активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных анаэробов, включая *B.fragilis*, *C.perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*: 81% из 175 штаммов анаэробов были чувствительны к левофлоксацину по сравнению с 51% штаммов, чувствительных к ципрофлоксацину; левофлоксацин превосходил активность ципрофлоксацина, офлоксацина, ампициллина/сульбактама, цефокситина и метронидазола в отношении 277 клинических штаммов, включая 175 анаэробов [9]. Левофлоксацин подавлял большинство анаэробов в концентрациях 4 мг/л и ниже [10].

Таблица 3

Активность *in vitro* левофлоксацина в отношении возбудителей респираторных инфекций

Микроорганизм	Число штаммов	МПК, мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
<i>S.pneumoniae</i>	833	0,25—2	0,5—2
<i>H.influenzae</i>	1160	0,015—0,78	0,03
<i>M.catarrhalis</i>	638	0,015—0,39	0,03—0,1
<i>C.pneumoniae</i>	11	0,125—0,5	0,5
<i>L.pneumophila</i>	56	0,003—1	0,125
<i>M.pneumoniae</i>	107	0,25—0,5	0,5

Активность левофлоксацина в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей

Как указывалось выше, этиология инфекций дыхательных путей отличается полиморфизмом. В большинстве случаев возбудителем внебольничных пневмоний является *S.pneumoniae*, но во многих случаях внебольничные пневмонии вызываются *H.influenzae* и другими грамотрицательными бактериями типа *K.pneumoniae* и *M.catarrhalis*. Среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* наряду с *K.pneumoniae* возбудителями внебольничных пневмоний могут быть *E.coli*, *P.mirabilis*, в то время как другие представители этого семейства (*Enterobacter spp.*, *S.marcescens*, *Citrobacter spp.*) обычно вызывают госпитальные инфекции дыхательных путей. В ряде случаев возбудителем респираторных инфекций, особенно у пожилых, является *S.aureus*. Важная роль в этиологии респираторных инфекций принадлежит атипичным микробам (*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*).

В связи с этим при эмпирическом лечении респираторных инфекций очевидна необходимость назначения препа-

рата, антимикробный спектр которого охватывал бы все (или большинство) упомянутых микроорганизмов, особенно, когда возбудитель инфекции пока не выделен и не идентифицирован. К таким препаратам относится группа новых фторхинолонов, одним из представителей которой является левофлоксацин. Спектр левофлоксацина охватывает основных типичных (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*) и атипичных (*C.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *M.pneumoniae*) возбудителей респираторных инфекций (табл.3).

При сравнении активности различных антимикробных препаратов — фторхинолонов (ципрофлоксацин, trovafloксацин, левофлоксацин), пенициллинов (амоксциллин/клавуланат), цефалоспоринов (цефуроксим, цефтриаксон), макролидов (азитромицин, кларитромицин), карбапенемов (имипенем) — в отношении возбудителей респираторных инфекций было установлено, что только новые фторхинолоны (левофлоксацин и trovafloксацин) обладают антимикробным спектром, охватывающим всех возбудителей инфекций дыхательных путей (табл.4).

Таблица 4

Активность *in vitro* левофлоксацина и других антимикробных препаратов в отношении респираторных патогенов

Микроорганизм	ЛФЦ	АМ/К	ЦФО	ЦТР	ЦФЦ	КМЦ	АМЦ	ИМП	ТФЦ
	пороговый уровень чувствительности на основе данных NCCLS, мг/л								
	≤2	≤4/2	≤4	≤8	≤1	≤2	≤2	≤4	≤1
<i>S.pneumoniae</i>	1	0,06	0,5	0,5	2	0,25	0,12	0,12	0,25
<i>S.aureus</i>	0,25	8	4	8	0,5	>8	1	1	0,12
<i>C.pneumoniae</i>	0,5	-	-	-	2,13	0,015	0,25	-	0,06
<i>M.pneumoniae</i>	0,5	-	-	-	0,5	0,1	<0,1	-	0,06
<i>L.pneumophila</i>	0,015	0,06	-	-	0,15	0,25	0,25	-	0,06
<i>H.influenzae</i>	0,03	1	2	-	0,02	1—8	1	2	0,015
<i>M.catarrhalis</i>	0,06	0,05	0,5	-	0,05	0,5	0,5	-	0,06
<i>K.pneumoniae</i>	0,5	>16	-	1	0,25	64	64	1	0,12
<i>P.aeruginosa</i>	2	-	-	>32	0,5	-	-	4	1
<i>S.marcescens</i>	2	-	-	1	1	32	64	4	-

Примечание: ЛФЦ — левофлоксацин; АМ/К — амоксициллин/клавуланат; ЦФО — цефуроксим; ЦТР — цефтриаксон; ЦФЦ — ципрофлоксацин; КМЦ — кларитромицин; АМЦ — азитромицин; ИМП — имипенем; ТФЦ — trovafloксацин.

Фармакокинетика левофлоксацина

Левофлоксацин, являясь оптически левовращающим изомером офлоксацина, имеет близкие с последним фармакокинетические свойства.

Левофлоксацин после приема внутрь быстро и полно всасывается в кровь, достигая максимальных значений через 1—2 ч: после приема 250 мг $C_{\text{макс}}$ (максимальная концентрация препарата в крови) равнялась в среднем 2,8 мг/л, после приема 500 мг — 5,2 мг/л. Абсолютная биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь достигает 100% [5], что делает пероральную лекарственную форму клинически равнозначной внутривенной форме.

После однократного приема левофлоксацин длительно циркулирует в организме, определяясь в крови более чем через 24 ч; при этом концентрации препарата в крови на протяжении 24 ч превышают МПК₉₀ для многих микробов, включая основные микроорганизмы, вызывающие инфекции дыхательных путей (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *L.pneumophila* и др.). Длительное пребывание левофлоксацина в крови ($T_{1/2}$ составляет 6—8 ч) позволяет применять его 1 раз в сутки в отличие от офлоксацина, который назначается 2 раза в сутки.

Левофлоксацин в небольшой степени (30—40%) связывается белками сыворотки крови, главным образом альбумином, и имеет большой объем распределения (90—110 л), что свидетельствует о его хорошем проникновении в ткани, где создаются концентрации, намного превышающие МПК для большинства патогенных микроорганизмов.

Препарат 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% [11].

Отмечается хорошее проникновение левофлоксацина в ткани дыхательных путей: после приема 500 мг средняя максимальная концентрация в легочной ткани составляла 11,3 мг/кг; концентрации препарата в легких были в 2,5—5 раз выше, чем в плазме [12], и в течение 24 ч значительно превышали МПК для респираторных патогенов (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*). Высокие концентрации левофлоксацина обнаруживались в слизистой бронхов (показатель проникновения составлял 90—180%) и жидкость эпителиальной выстилки (80—300%) [5].

Левофлоксацин хорошо проникает и накапливается в больших количествах в клетках макроорганизма: в нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах [13,14]. Отношение внутриклеточных концентраций левофлоксацина в нейтрофилах к внеклеточным концентрациям составляло 8,8, а в полиморфноядерных лейкоцитах — 9,8.

В альвеолярных макрофагах концентрации препарата превышают сывороточные в 6 раз [5].

Высокие концентрации левофлоксацина в клетках макроорганизма имеют большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителей.

Как и офлоксацин, левофлоксацин является метаболически стабильным препаратом; в процессе биотрансформации

левофлоксацина образуются только 2 метаболита — дезметиллевофлоксацин и левофлоксацин N-оксид.

Левофлоксацин выводится из организма преимущественно почками (примерно 70% за 24 ч) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; в моче создаются высокие концентрации препарата, значительно превышающие МПК₉₀ для патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей.

Клиническое применение левофлоксацина

В приведенных данных показано, что по антимикробной активности и фармакокинетическим свойствам левофлоксацин во многом отвечает требованиям, предъявляемым к препаратам, предназначенным для лечения бронхолегочных инфекций в амбулаторной практике.

Внебольничная пневмония

Пневмония — основная инфекция, являющаяся причиной смертности в индустриальных странах [15], при этом показатель смертности широко варьирует от 1—5% для амбулаторных больных с внебольничной пневмонией до более 25% для госпитализированных больных [16,17]. *S.pneumoniae* в качестве возбудителя пневмонии встречается в 20—60% [15]. *H.influenzae* встречается реже (3—10%), но частота его выделения увеличивается у пожилых и курящих людей; *S.aureus* и *K.pneumoniae* (3—5%) и другие грамотрицательные бактерии (3—10%) выделяются обычно у пожилых, ослабленных больных и лиц с нарушенным иммунитетом [15,16]. Атипичные микроорганизмы (*C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*) встречаются у больных с внебольничной пневмонией с частотой 10—20% [15—18].

При 7—14-дневном лечении левофлоксацином (внутривенно или внутрь по 500 мг 1 раз в сутки) 234 больных с внебольничной пневмонией клинический эффект был достигнут в 95%, а бактериологический — в 94—97% [19]. При таком же режиме лечения 65 больных с внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, клинический и бактериологический эффект составил соответственно 100 и 97—100% [20], а при лечении 27 больных с инфекцией, вызванной пневмококками, — резистентными к макролидам, — 96,3 и 96,8% [21].

В сравнительных исследованиях было показано, что левофлоксацин по активности сопоставим с препаратами, применяемыми для лечения этих инфекций. Так, при лечении левофлоксацином (по 500 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки в течение 7—14 дней) 226 больных с внебольничной пневмонией клинический эффект составил 96%, бактериологический — 98%, а при лечении 230 больных препаратами сравнения (цефтриаксоном и/или цефуроксимом аксетилом) — 90 и 89% [22]. При лечении левофлоксацином 162 больных с внебольничной пневмонией (по 500 мг внутрь или в той же дозе сначала внутривенно, а затем внутрь по 500 мг 1 раз в сутки) и 73 больных азитромицином в сочетании с цефтриаксоном клиническая эффективность составила 82,7 и 65,8%, а бактериологическая — 94,3 и 93,5% [23]. Левофлоксацин по клинической и бактериологической эффективности

был сопоставим с амоксициллин/клавуланатом [24] и гатифлоксацином [25].

Хорошие результаты получены у больных с внебольничной пневмонией, вызванной атипичными микроорганизмами. При 7—14-дневном лечении левофлоксацином (по 500 мг 1 раз в сутки) 128 больных с внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae* или *M.pneumoniae*, клинический эффект получен соответственно в 96,4 и 98,9% случаев [26]. По другим данным [27], бактериологический эффект левофлоксацина у 20 больных с пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, равнялся 80%.

У 26 больных с легионеллезной пневмонией эффективность левофлоксацина составила 92,3% [28].

В сравнительном исследовании последовательное применение левофлоксацина (внутривенно—внутрь) у 6 больных с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, вызывало эрадикацию микробов в 83%, а при применении у 9 больных цефтриаксона внутривенно с эритромицином с последующим приемом внутрь кларитромицина с амоксициллин/клавуланатом — в 67% [29].

При лечении 132 больных с тяжелой внебольничной пневмонией с высоким риском смертности (APACHE равнялось в среднем 16) сравнивали эффективность левофлоксацина при последовательном применении (внутривенно—внутрь в течение 7—14 дней) с комбинацией цефтриаксона с эритромицином при начальном внутривенном применении с последующим переходом на прием внутрь кларитромицина в комбинации с амоксициллин/клавуланатом. Клинический эффект (выздоровление и улучшение) монотерапии левофлоксацином составил 89,5%, комбинационной терапии — 83,1%, бактериологический эффект — 84,9 и 75% [30].

В обобщающей работе [31] показано, что эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии, вызванной *L.pneumophila*, *M.pneumoniae* или *S.pneumoniae*, составляет соответственно 92, 100 и 96%, а в целом при лечении 191 больного с инфекцией, вызванной этими микроорганизмами, эффект наблюдался у 184 (96%); при применении препаратов сравнения (цефтриаксон внутривенно, цефуроксим аксетил внутрь и амоксициллин/клавуланат) эффективность при пневмонии, вызванной атипичными микроорганизмами, наблюдалась в 83, 100 и 93% (в целом у 93 из 99 больных — 94%).

Анализируя данные литературы, было отмечено [32], что при эмпирическом лечении больных с внебольничной пневмонией эффективность левофлоксацина во многих случаях выше (клиническая 96%, бактериологическая 99%), чем препаратов, применяемых при этом заболеваниях: кларитромицин — 65%, рокситромицин — 98%, пенициллин — 77%, амоксициллин/клавуланат — 91%, амоксициллин — 84%, пиперацillin — 96%, цефтриаксон — 90%, цефтазидим — 100%.

Обострение хронического бронхита

По статистике ВОЗ, обострение хронического бронхита стоит на 3-м месте в качестве причины смертности у мужчин после инфаркта миокарда и рака легкого [33].

Микроорганизмы, вызывающие обострение хронического бронхита, в большинстве случаев те же, которые встречаются при внебольничной пневмонии, — *H.influen-*

zae, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*; они вызывают 70% случаев обострения хронического бронхита и 85—95% всех случаев бактериального обострения хронического бронхита [33]. Другие бактерии, являющиеся причиной обострения хронического бронхита, включают *S.aureus*, *P.aeruginosa* и другие оппортунистические грамотрицательные микробы и *Mycoplasma spp.* Хотя роль инфекции в обострении хронического бронхита в последние годы дискутируется, антибиотики, несомненно, способствуют уменьшению симптомов болезни и ускоряют продолжительность заболевания [34].

Результаты многоцентрового исследования показали, что при лечении 532 больных с обострением хронического бронхита при 5-дневном назначении левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки клинический и бактериологический эффект был достигнут в 83 и 82%; эффективность существенно не менялась (85 и 83%) при лечении больных в течение 7 дней (Burley, Masterton [35]).

По результатам сравнительного исследования (832 больных с обострением хронического бронхита) левофлоксацин (7—10-дневное назначение по 250 или 500 мг 1 раз в сутки) превышал (клинический эффект 79 и 79%, бактериологический — 69 и 77%) эффективность цефуроксима аксетила (66 и 60%) (Shah и соавт. [36]). В аналогичном исследовании у 124 больных с обострением хронического бронхита бактериологическая эффективность левофлоксацина (250 и 500 мг) превышала таковую цефуроксима аксетила (47,6%) (Davies, Maesen [37]).

Клинические исследования показали хорошую переносимость левофлоксацина. Побочные реакции при применении левофлоксацина у 5388 больных встречались в 12% случаев, при применении препаратов сравнения у 3528 больных в 13%. Характер и частота побочных эффектов при использовании левофлоксацина и сравниваемых препаратов были сопоставимы. При лечении левофлоксацином наиболее часто отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота (1,6%), диарея (1,7%) [5].

В процессе лечения левофлоксацином не выявлено побочных эффектов, наблюдаемых при применении некоторых фторхинолонов (фототоксичности, сердечно-сосудистых реакций, тендинитов, дисфункции почек или печени).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что левофлоксацин по своим свойствам является оптимальным препаратом при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей:

- антимикробный спектр левофлоксацина охватывает большинство возбудителей инфекций дыхательных путей, включая штаммы, резистентные к другим препаратам,
- левофлоксацин быстро и полно всасывается после приема внутрь, при этом его концентрации в крови соответствуют тем, которые создаются при внутривенном применении препарата,
- левофлоксацин длительно циркулирует в организме в концентрациях, на протяжении 24 ч превышающих МПК для большинства возбудителей респираторных инфекций; длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки,

- левофлоксацин содержится в высоких концентрациях в тканях дыхательных путей, превышающих необходимый уровень для подавления роста основных патогенов,
- высокие концентрации левофлоксацина создаются в клетках макроорганизма, включая клетки дыхательных путей, что является основой для лечения инфекций, вызванных микробами, паразитирующими внутриклеточно,
- клинические исследования показали, что левофлоксацин является эффективным препаратом для лечения бронхолегочных инфекций,
- эффективность левофлоксацина сопоставима (а в ряде случаев превосходит) с препаратами, которые обычно применяются для лечения инфекций дыхательных путей,
- левофлоксацин хорошо переносится при внутривенном и пероральном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tilloston G.S., Blondeau J.M. Today's community respiratory tract infections: a challenge appropriate for moxifloxacin. In: Adam D., Finch R., eds. Moxifloxacin in practice. Oxford: Maxim Medical; 1999; Voll: 1—11.
2. Яковлев С.В. Сравнительная оценка бета-лактамов и макролидов при внебольничных респираторных инфекциях. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (3): 1—4.
3. Sahm D. Pre-clinical microbiology — respiratory tract infections susceptibility survey — USA. In: Mandell L., ed. First International moxifloxacin symposium. Berlin: Springer Verlag; 2000; 54—58.
4. Schmitz F.J., Verhoef J., Fluit A.C. Comparative activities of 27 antimicrobial compounds against 698 *Streptococcus pneumoniae* isolates. In: J.Antimicrob. Chemother. 1999; 44 (suppl. A): Abstr. N P 199.
5. Tavanic (levofloxacin) IV/oral. Scientific Product Monograph. — Hoechst Marion Roussel.
6. Barry A.L., Fuchs P.C., Allen S.D. *In vitro* susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to the d- and l-isomers of ofloxacin: interpretive criteria and quality control limits. J.Antimicrob. Chemother. 1996; 37: 365—369.
7. Yamane Y., Jones R.N., Frei R. et al. Levofloxacin *in vitro* activity: results from an international comparative study with ofloxacin and ciprofloxacin. J.Chemother. 1994; 6: 83—91.
8. Balth A.L., Smith R.P., Ritz W. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin, ofloxacin, erythromycin, and rifampicin used singly and in combination against *Legionella pneumophila*. Antimicrob. Agents. Chemother. 1995; 39: 1661—1666.
9. Molitoris E., Wexler H.M., Finegold S.M. *In vitro* activity of levofloxacin against bacteria from skin and soft tissue infections. In: 36th Intersciences conference on antimicrobial agents chemotherapy. New Orleans; 1996. Abstr. N E88.
10. Goldstein E.J.C., Nesbit C.A., Citron D.M. Comparative *in vitro* activities of azithromycin, Bay y 3118, levofloxacin, sparfloxacin, and 11 other oral anti-microbial agents against 194 aerobic and anaerobic bite wound isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 1097—1100.
11. Child J., Mortiboy D., Andrews J.M. et al. Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluids. Ibid. 2749—2751.
12. Lee L.J., Sha X., Gotfried M. et al. Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. Pharmacotherapy 1998; 180: 35—41.
13. Gaja M., Higa F., Yamashiro T. et al. Penetration of levofloxacin, a new quinolone antibacterial agent, into human neutrophils. Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (suppl.3): 64—67.
14. Taira K., Toga H., Kohno S. Accumulation of a newly developed fluoroquinolone, OPC-17116, by human polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37: 1877—1881.
15. Bartlett J.G., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1618—1624.
16. Fass R.J. Aetiology and treatment of community-acquired pneumonia in adults: an historical perspective. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 32 (suppl. A): 17—27.
17. Marrie T.J. Community-acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 501—513.
18. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J. et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am.J. Med. 1996; 101: 508—515.
19. Fogarty C.M., Sullivan J.G., Chattman M.S. et al. Once a day levofloxacin in the treatment of mild to moderate and severe community-acquired pneumonia in adults. Infect.Dis.Clin.Pract. 1998; 7: 400—407.
20. Kahn J.B., Wiesinger B.A., Williams R.R. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia due to penicillin- and macrolide-resistant pneumococci. In: 39th Intersciences conference antimicrobial agents chemotherapy. San Francisco; 1999. 12.
21. Wiesinger B.A., Kahn J.B., Morgan N. Efficacy of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia due to macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*. In: 5th International conference macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones. Seville; 2000. Abstr. N 423.
22. File T.M. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin. Respir. J. 1999; 6 (suppl. A): 35A—39A.
23. Kahn J.B., Wiesinger B.A., Oross M.P. et al. Levofloxacin versus azithromycin plus ceftriaxone in moderate to severe community-acquired pneumonia (CAP). In: 5th International conference on macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones. Seville; 2000. Abstr. N 424.
24. Carbon C., Ariza H., Rabie W.J. et al. Comparative study of levofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 1999; 5: 724—732.
25. Gotfried M., Sullivan J.G., Mayer H. et al. A randomised, double-blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin (GAT) vs levofloxacin (LEV) in treatment of community-acquired pneumonia (CAP). In: 39th Intersciences conference antimicrobial agents chemotherapy. San Francisco; 1999. Abstr. N 2243.
26. Williams R.R., Fogarty C., Dunbar L. et al. The efficacy of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia pneumoniae*. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: Abstr. N 168.
27. Hammerschlag M.R., Robbin P.M. Microbiology efficacy of levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44 (5): 1409.
28. Williams R.R., Stout J.E., Yu R.N. et al. Levofloxacin is safe and effective in the management of community-acquired pneumonia (CAP) due to *Legionella*. In: 6th International symposium on new quinolones. Denver; 1998. Abstr. N 96.
29. Hammerschlag M.R., Reznik T., Robin P. Microbiology efficacy of levofloxacin for the treatment of serious community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. J.Antimicrob. Chemother. 2001; 41 (suppl. S1): Abstr. P 112.
30. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs. ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia (CAP) at high risk of mortality. Ibid. Abstr. N P 115.
31. O'Hare M., Harding I. Levofloxacin therapy for community-acquired pneumonia due to atypical and intracellular microorganisms. Abstr. N P 119.
32. Harding I., O'Hare M. Levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: clinical advantages over other empiric therapies. Ibid. Abstr. N P 121.
33. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995; 108 (suppl.1): 43S—52S.
34. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196—204.
35. Burley C.J., Masterton R.G. A double-blind comparison of oral levofloxacin 500 mg once daily for 7 days in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Clin. Microbiol. Infect. 1999; 5 (suppl.3): 276, Abstr. N P 715.

36. *Shah P.M., Maesen F.P.V., Dolmann A. et al.* Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomised, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 529—539.

37. *Davies B.I., Maesen F.P.V.* Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. *Ibid.* (suppl. C); 83—90.

Поступила 14.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-053.8-08

Л.А.Кронина, В.А.Самойленко

ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) — системная наследственная экзокринопатия, вызываемая мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), наследуемая по аутосомно-рецессивному типу с неуклонно прогрессирующим течением [1]. В последние годы благодаря улучшению диагностики и лечения таких больных средняя продолжительность их жизни увеличилась и составляет 31—35 лет в странах Западной Европы и Северной Америки [13]; в России средняя продолжительность жизни больных МВ 16 лет [3].

Среди лиц белой расы в Европе и Северной Америки МВ выявляется с частотой 1 случай на 2000 новорожденных [13]. В Медико-генетическом научном центре РАМН были получены данные, свидетельствующие о значительно более низкой по сравнению с западными странами частоте МВ в России — 1 случай на 5000 новорожденных [1]. Ежегодно в России рождается примерно 750 больных МВ [2]. По опубликованным данным, 1997 г. в России зарегистрировано 2000 больных МВ, из них 1600 пациентов — это дети [3].

У взрослых больных МВ в клинической картине превалирует патология органов дыхания — хронический гнойно-обструктивный бронхит, бронхо- и бронхиолэктазы, частые пневмонии, раннее развитие и

декомпенсация легочного сердца, кровохарканье и легочное кровотечение, рецидивирующий пневмоторакс [4]. Раннее хроническое инфицирование бронхолегочной системы вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса у больных МВ требует адекватной антибактериальной терапии [13].

Этиологически значимыми факторами воспаления в бронхолегочной системе у взрослых больных МВ являются ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, среди которых прогностически наиболее неблагоприятным является хроническая колонизация синегнойной палочки, особенно ее мукоидных форм, резистентных к большинству антибактериальных препаратов [9].

Лечебные программы, разрабатываемые для взрослых больных МВ, преследуют следующие цели [9]:

1. Уменьшение обструкции дыхательных путей.
2. Контроль над инфекцией дыхательных путей.
3. Улучшение нутритивного статуса.
4. Лечение легочных осложнений.

В лечебных программах учитываются патофизиологические нарушения, возникающие у больных МВ (табл.1).

Таблица 1

Терапевтическая коррекция патофизиологических нарушений у взрослых больных МВ (Davis, 1996)

Патофизиологический дефект	Лечение
Дефект гена МВ	Генная терапия
Дефект / дефицит белка МВТР	Активация мутантного МВТР
Снижение секреции Cl^- ; увеличение абсорбции Na^+	Ингаляции амилорида; АТФ
Нарушение мукоцилиарного клиренса	Муколитики
Бронхиальная обструкция	Бронходилататоры, кинезитерапия
Инфекция	Антибиотики, иммунизация
Воспаление	НПВП, стероиды, ДНК-аза, антиэластазы
Бронхоэктазы	Трансплантация