

Фармакотерапевтические грани левофлоксацина

В.И. Мамчур, С.Н. Дронов

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Согласно результатам международных пострегистрационных исследований, левофлоксацин относится к числу наиболее востребованных antimicrobных препаратов. В обзоре представлены данные, характеризующие его терапевтическую эффективность в современной клинической практике в условиях растущей резистентности патогенных микроорганизмов, обсуждаются его фармакодинамические и фармакокинетические особенности, а также вопросы безопасности применения препарата.

Ключевые слова: левофлоксацин, спектр активности, фармакокинетика, безопасность, эффективность.

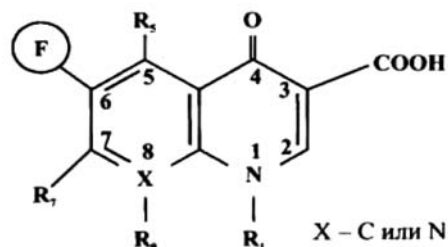
Фторхинолоны – высокоактивные синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия, характеризующиеся хорошими фармакокинетическими свойствами, высокой степенью проникновения в ткани и клетки, включая клетки макроорганизма и бактериальные клетки [18].

Основное качество фторхинолонов, которое позволяет рассматривать эти препараты как важную альтернативу антибиотикам широкого спектра действия, – это эффективность при тяжелых формах бактериальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, устойчивыми к antimicrobным препаратам других классов химических веществ, когда последние неэффективны или недостаточно эффективны. Второе важное свойство фторхинолонов – их оптимальная фармакокинетика, обеспечивающая высокую степень биодоступности и высокие тканевые и внутриклеточные концентрации этих препаратов, что позволяет добиться высокой клинической эффективности [9, 14].

Нефторированные препараты класса хинолонов, в частности, налидиксовая кислота, применяются в клинике с начала 60-х годов прошлого века. Препарат был открыт в процессе очистки хлорохина – вещества с антималярийной активностью. Налидиксовая кислота обладает умеренной активностью в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов (преимущественно в отношении *Enterobacteriaceae*), невысокой биодоступностью и не проявляет системного действия. Введение в положение 6 хинолонового ядра атома фтора положило начало новому классу химических соединений – фторхинолонам. Наличие атома фтора (одного или нескольких) и различных групп в разных позициях определяет особенности антибактериальной активности и фармакокинетических свойств препаратов [18].

Первые из фторхинолонов, в частности, норфлоксацин, обладали значительно более широким спектром активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов, но как и препарат-прототип не проявляли системного действия. Внедрение в клиническую практику в середине 80-х годов XX века ципрофлоксацина и офлоксацина, которые проявляли высокую активность в отношении не только грамотрицательных, но и ряда грамположительных, атипичных и анаэробных микроорганизмов, открыло путь к признанию фторхинолонов во всем мире. Они «вывели» фторхинолоны за узкие рамки «антибиотиков для лечения инфекций мочевыводящих путей» и положили начало широкому использованию препаратов этого класса для лечения инфекций разных локализаций [3].

Дальнейшая эволюция фторхинолонов была направлена на создание препаратов с повышенной активностью в отно-



Структурная формула фторхинолонов

шении грамположительных бактерий при сохранении высокой активности относительно грамотрицательных микроорганизмов [21]:

Новые фторхинолоны характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (прежде всего, *Str. pneumoniae*). Также очевидно превосходство новых фторхинолонов в отношении атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*). И, наконец, эти препараты унаследовали высокую активность классических фторхинолонов против *H. Influenzae* и *M. catarrhalis* [7]. К сожалению, ряд «новых» фторхинолонов, в том числе таких многообещающих, как тровафлоксацин, грепафлоксацин, ситафлоксацин, либо сняты с производства, либо используются по весьма ограниченному показанию. Главная проблема кроется в неприемлемом профиле безопасности этих препаратов. На этом фоне левофлоксацин, завоевавший мировое признание, действительно привлекает внимание [3, 7].

Левофлоксацин, синтезированный и впервые изученный японскими исследователями фирмы Daichi в конце 80-х годов XX века, был введен в клиническую практику в 1993 году. Препарат является оптически активным **левовращающим изомером** рацемата фторхинолона офлоксацина (L-офлоксацин, S-офлоксацин) [8]. В настоящее время на фарма-



Генеалогическое дерево фторхинолонов

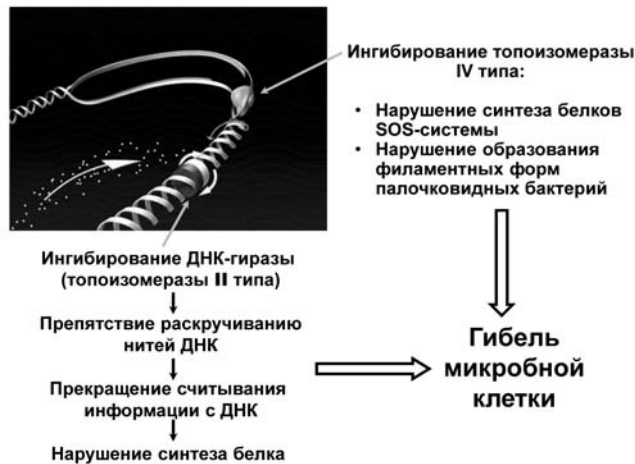
цевтическом рынке Украины левофлоксацин представлен новинкой компании ORGANOSYN Life Sciences (Индия) – препаратом Новокс®.

Новокс® как представитель фторхинолонов обладает **уникальным механизмом** антибактериального действия. В бактериальной клетке его «мишенями» являются ферменты топоизомеразы IV (отвечают за организацию пространственного расположения хромосомы внутри бактерии и за разделение хромосом в процессе деления клетки) и ДНК-гираза (отвечает за суперспирализацию или «упаковку» бактериальной ДНК). Каждый из этих ферментов состоит из четырех субъединиц: ДНК-гираза – из двух *gugA* и двух *gugB* субъединиц, которые кодируются соответствующими генами *gugA* и *gugB*, топоизомераза IV – из двух *parC* и двух *parE* субъединиц, которые кодируются генами *parC* и *parE*. Участок полипептидной цепи ДНК-гиразы или топоизомеразы IV, в котором происходит связывание фторхинолона и фермента, получил название «хинолоновый карман». У грамположительных бактерий основной мишенью для действия Новокса® является топоизомераза IV, у грамотрицательных – ДНК-гираза [3].

Новокс® (левофлоксацин) проявляет **высокую активность** в отношении *Streptococcus pneumoniae*, причем как чувствительных, так и устойчивых (резистентных) к пенициллину штаммов. Подавляющее большинство штаммов *Staphylococcus aureus*, чувствительных к метициллину/оксациллину (MSSA), чувствительны к левофлоксацину, в то время как среди устойчивых к метициллину/оксациллину штаммов (MRSA) чувствительность к левофлоксацину сохраняют не более 20–25% изолятов [24]. Высокую чувствительность к левофлоксацину сохраняют *Streptococcus pyogenes* (99,9% штаммов) [19] и β-гемолитические стрептококки группы А (99,1–100% штаммов) [23], в то время как среди коагулазонегативных стафилококков доля чувствительных изолятов значительно меньше (54,1%) [32].

Активность левофлоксацина в отношении *Escherichia coli* сопоставима с таковой других фторхинолонов (ципрофлоксацин, гатифлоксацин). Препараты этого класса обычно активны в отношении *Klebsiella pneumoniae*, хотя штаммы, вырабатывающие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), нередко проявляют устойчивость. Чувствительность *Proteus mirabilis* к левофлоксацину превышает 90% и несколько выше, чем к другим фторхинолонам. Левофлоксацин обычно высокоактивен в отношении *Enterobacter cloacae*. Неферментирующие микроорганизмы менее чувствительны к левофлоксацину. Если активность препарата в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (71–94,2% чувствительных штаммов) и *Stenotrophomonas maltophilia* (по данным исследования SENTRY, 86% чувствительных штаммов) [37] остается довольно высокой, то среди штаммов *Acinetobacter baumannii*, резистентных к цефтазидиму, лишь 19,6% сохраняют чувствительность к левофлоксацину [42]. Кроме того, левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении *Chlamydomonas pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, но практически не действует на анаэробы [28].

Новокс® (левофлоксацин) быстро и почти полностью всасывается после перорального использования. Максимальная концентрация в плазме крови после применения препарата внутрь достигается, в зависимости от дозы, через 1–2 ч. **Абсолютная биодоступность** левофлоксацина после применения внутрь в дозах 500 мг или 750 мг составляет 85–95%, а по данным некоторых авторов – достигает 100% [25, 26]. Биодоступность левофлоксацина в качестве количественной характеристики процесса его абсорбции сопряжена с **низкогидратированной формой гемгидрата**, что сохраняет статус субстанции I класса биофармацевтической классификационной системы (BCS) как высокорастворимой, высокопроницаемой через мембраны [31].



Поскольку фармакокинетический профиль препарата после введения перорально или внутривенно сопоставим по концентрационным показателям C_{max} , C_{min} и по величине AUC, эти два пути введения левофлоксацина взаимозаменяемы. Фармакокинетические особенности режима дозирования левофлоксацина 1 раз в сутки лучше режима многократных дневных доз, потому что достигается высокий уровень концентрации препарата, но не создается его токсическая концентрация. Для левофлоксацина соотношение AUC/MIC (MIC – минимальная ингибирующая концентрация), которое ассоциируется с эффективностью, составляет более 30–40 для грамположительных и 100–125 – для грамотрицательных бактерий [35].

Новокс® (левофлоксацин) имеет **фармакокинетические преимущества** перед другими фторхинолонами из-за устойчивости молекулы к трансформации и метаболизму в организме больного. Препарат проявляет себя как фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности: изменения активности ферментов печени отмечены только у 1% больных, получавших препарат. Левофлоксацин наряду с фторхинолонами II поколения безопасен в отношении патологического влияния на центральную нервную систему. Наконец, хотя фторхинолоны и способны увеличивать длительность интервала Q–T на электрокардиограмме, ни в клинических, ни в постмаркетинговых исследованиях левофлоксацина не было зарегистрировано ни одного случая тахикардии по типу torsade de pointes [4, 7].

Все перечисленные выше особенности фармакодинамики и фармакокинетики Новокса® (левофлоксацина) определяют наличие у препарата целого ряда «достоинств» – позитивных свойств, которыми объясняется высокий интерес к этому представителю фторхинолонов. Прежде всего, левофлоксацин, подобно β-лактамам и аминогликозидам и в отличие от макролидов, оказывает **быстрое бактерицидное действие в отношении большинства чувствительных патогенных микроорганизмов**. Этому обстоятельству придается все большее значение в связи с ростом числа пациентов с тяжелыми заболеваниями, а также с различными нарушениями иммунной системы: если бактериостатические антибиотики (макролиды, тетрациклины и др.) пригодны для лечения легких и среднетяжелых инфекций, то бактерицидные – для терапии заболеваний любой степени тяжести, включая самые тяжелые [3, 4].

Во-вторых, Новокс® (левофлоксацин), подобно макролидам и в отличие от флавонов и аминогликозидов, проявляет высокую активность в отношении **внутриклеточных возбудителей** (хламидий, микоплазм, легионелл). Атипичные микроорганизмы играют значительную роль в этиологии многих распространенных инфекций, проникая и размножаясь внутри макрофагов. Пневмококки и золотистые стафилококки также могут выживать и размножаться внутри клеток [3, 47].

Поэтому способность уничтожать возбудителей заболеваний, находящихся внутри клеток человеческого организма, является важным достоинством левофлоксацина. При этом препарат хорошо проникает в органы и ткани. Так, если концентрация β -лактамов и аминогликозидов в тканях дыхательных путей составляет 60–70% от их концентрации в плазме, то концентрация левофлоксацина и макролидов в этих тканях значительно превышает плазменные [3, 4].

В-третьих, действие Новокса® (левофлоксацина) направлено на уничтожение возбудителей с **минимальным высвобождением различных компонентов бактериальных клеток**. Так, обильное высвобождение липополисахарида – эндотоксина, обладающего способностью стимулировать образование провоспалительных цитокинов, из погибших бактерий может привести к развитию серьезных осложнений, вплоть до септического шока. Кроме того, некоторые компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий, например тейхоевые и липотейхоевые кислоты, также индуцируют образование провоспалительных цитокинов [12]. При этом применение β -лактамовых антибиотиков вызывает обширную дезинтеграцию и разрывы клеточной стенки бактерий, приводя к высвобождению указанных кислот или липополисахарида.

Уникальный механизм действия левофлоксацина, опосредуемый нарушением синтеза ДНК в микробной клетке, способствует значительно меньшему высвобождению эндотоксинов, чем после применения β -лактамовых антибиотиков [27]. В свою очередь, выраженное ингибирование образования провоспалительных цитокинов вследствие нарушения высвобождения тейхоевых и липотейхоевых кислот или липополисахарида сказывается на длительности сохранения симптомов заболевания [4, 7].

Наконец, Новокс® (левофлоксацин) проявляет дозозависимый **постантибиотический** эффект. Антимикробные препараты дозируются с тем расчетом, чтобы их концентрация в очаге воспаления превышала МПК (минимальную подавляющую концентрацию) вероятного (или установленного) возбудителя. Тем не менее, после снижения концентрации антибиотика ниже МПК рост и размножение бактерий возобновляются не сразу. Вот этот период «запаздывания» и получил название постантибиотического эффекта. Так, например, наличие постантибиотического эффекта у левофлоксацина документировано для *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. faecalis*, *B. fragilis* и других микроорганизмов [40, 45], причем длительность постантибиотического эффекта в отношении *S. pneumoniae*, MRSA, *K. pneumoniae*, *L. pneumophila* колеблется от 2 до 4,5 ч [3, 28]. Клиническое значение постантибиотического эффекта еще предстоит изучить, но, как представляется, он может быть дополнительным теоретическим обоснованием для уменьшения кратности назначения антибактериальных препаратов.

В последние 10–15 лет отмечается повсеместный **рост устойчивости** клинически значимых бактерий к традиционно используемым антибиотикам. Основой формирования резистентности к фторхинолонам являются мутации (аминокислотные замены) на участке между аминокислотными остатками в области «хинолонового кармана» чувствительных ферментов, которые приводят к снижению их аффинности к фторхинолонам. В зависимости от того, в какой точке «хинолонового кармана» произошла аминокислотная замена, наблюдается повышение минимальной подавляющей концентрации фторхинолона разной степени выраженности [13]. Тем не менее, несмотря на появление резистентности к фторхинолонам, **для левофлоксацина она остается на стабильно низком уровне** – менее 1%. Более того, если *S. pneumoniae* проявляли устойчивость к двум и более антибиотикам разных классов (множественная резистентность), 100% из них сохраняли чувствительность к левофлоксацину (к ко-тримоксазолу – только 10,4%, к цефуроксиму – 95,5%, к азитромицину

– 88,1%) [16]. Согласно данным микробиологических исследований, все штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis* сохраняют чувствительность к левофлоксацину [16, 36].

В клинической медицине (во внебольничных условиях и стационаре) Новокс® (левофлоксацин) с учетом наиболее сбалансированных клинико-фармакокинетических характеристик среди всех эффективных антибактериальных средств широко и успешно применяют при лечении больных с различной локализацией инфекций.

Одной из наиболее важных характеристик препаратов, применяющихся в амбулаторной практике, является соблюдение принципа комплаентности. **Комплаенс** представляет собой комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения. Согласно проведенным исследованиям, при режиме дозирования препарата 1 раз в сутки рекомендации врача выполняли 74–99% больных, 2 раза в сутки – 57–70%, 3 раза в сутки – 50–52%, 4 раза – всего 40–42%. В этой связи очевидным преимуществом Новокса® (левофлоксацина) является возможность его применения 1 раз в сутки. Препарат выводится медленно, длительно циркулирует в организме, сохраняясь в достаточной концентрации в крови более 24 ч, что позволяет применять его однократно. После повторного применения препарата 1 раз в сутки стационарные концентрации левофлоксацина в крови сохраняются в течение 3 дней [7].

Особое внимание левофлоксацину, который сохраняет высокую эффективность в отношении основных возбудителей и при этом имеет хорошую переносимость, эксперты уделяют в новых редакциях рекомендаций по лечению инфекций нижних дыхательных путей [17]. В современных исследованиях продемонстрировано, что левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении *Streptococcus pneumoniae*, причем как чувствительных, так и устойчивых (резистентных) к пенициллиновым штаммам. В то же время большинство штаммов *Staphylococcus aureus*, чувствительных к метициллину/оксациллину (MSSA), чувствительны и к левофлоксацину.

Преимущество левофлоксацина обусловлено особенностью фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата. В корне отличный от антибиотиков других групп принцип действия – блокирование механизмов репликации, транскрипции и рекомбинации ДНК микроорганизма, – обуславливает результативность применения левофлоксацина при заболеваниях, вызванных устойчивыми, в том числе полирезистентными штаммами возбудителей. Ингибирование активности топоизомеразы IV (свойство, присущее фторхинолонам последних поколений – респираторным фторхинолонам) определяет высокую эффективность препаратов этой группы при пневмококковой и стафилококковой инфекции [11].

Левофлоксацин – фторхинолон с повышенной активностью в отношении пневмококков, который рекомендуется для лечения **инфекций дыхательных путей**. При лечении заболеваний органов дыхания крайне существенно свойство левофлоксацина накапливаться в жидкости, покрывающей эпителий верхних дыхательных путей. Содержание в ней препарата в 12 раз выше МПК для пневмококка и трехкратно превышает концентрацию левофлоксацина в крови (в ткани легких – пятикратно). Отмечают высокий уровень левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и мокроте, нейтрофильных гранулоцитах (выше внеклеточной почти в 9 раз), лимфоцитах и альвеолярных макрофагах (выше сывороточной в 6 раз). При низких значениях pH, характерных для внутриклеточной среды, активность левофлоксацина сохраняется, что немаловажно в терапии заболеваний, вызванных атипичными возбудителями (следует отметить, что к настоящему времени способность выживания и размножения внутри клетки обнаружена даже у пневмококков и золотистого стафилококка) [15].

При проведении субанализов применения левофлоксацина у больных **внебольничной пневмонией**, вызванной атипичными микроорганизмами, получены одинаковые результаты клинической эффективности как короткого высокодозового курса левофлоксацина, так и традиционного. Внедрение в клиническую практику коротких высокодозовых курсов левофлоксацина при инфекциях дыхательных путей способствует повышению удобства и эффективности лечения и снижению риска развития резистентности к антимикробным средствам.

Кроме того, левофлоксацину свойственна 100% чувствительность *Haemophilus influenzae*. Известно, что именно *Haemophilus influenzae* является частым возбудителем инфекций нижних дыхательных путей, прежде всего, у курильщиков и у пациентов с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких. Именно поэтому таким больным следует начинать лечение с применения левофлоксацина [16, 17, 36].

Как свидетельствуют результаты клинических исследований, левофлоксацин подтвердил свою высокую эффективность в лечении внебольничной пневмонии в современных условиях. И преимущества перорального левофлоксацина перед инъекционным цефтриаксоном не только в скорости развития позитивных клинико-лабораторных изменений, но и в переносимости препарата. Это и легкость в применении, и разгрузка медицинских работников отделения, и простота использования собственно пациентом и уменьшение возможности возникновения постинъекционных осложнений.

Учитывая широкий антибактериальный спектр, высокую клиническую эффективность и прекрасную переносимость левофлоксацина, целесообразно более широко применять препарат Новокс® в лечении внебольничной пневмонии как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов (согласно рекомендациям). Важным аргументом в пользу выбора Новокс® при внебольничной пневмонии является его невысокая по сравнению с другими генерическими препаратами стоимость. Так, упаковка таблеток по 500 мг № 5 в среднем стоит 90–100 грн., а упаковка 750 мг № 5 – 110–115 грн., что делает лечение доступным для большинства украинских пациентов [5, 11].

Согласно рекомендациям European Rhinologic Society [30], левофлоксацин является препаратом эффективной антибактериальной терапии больных с **острым бактериальным синуситом** (ОБС). Так, в сравнительное исследование эффективности высокодозового короткого (левофлоксацин по 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) и традиционного (левофлоксацин по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней) курсов лечения было включено 780 больных с ОБС в возрасте старше 18 лет. Результаты анализа исследования свидетельствуют о том, что высокодозовый короткий курс препарата не уступал по эффективности традиционному 10-дневному курсу [43]. Кроме того, у больных **хроническим тонзиллитом** левофлоксацин оказывает иммуномодулирующее воздействие на тонзиллярные лимфоциты (Н.Л. Кунельская и соавторы, 2016).

Новокс® (левофлоксацин) является удачным препаратом выбора для терапии **неосложненных и осложненных урологических инфекций**. В соответствии с Российскими национальными рекомендациями по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, при лечении острого неосложненного цистита рекомендуют использовать левофлоксацин по 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней. Применение коротких курсов лечения имеет преимущества перед более длительным лечением, так как снижается риск неблагоприятных действий препарата, отрицательного влияния на микрофлору кишечника и влагалища и развитие дисбиозов [1].

При остром неосложненном пиелонефрите обычно рекомендуют пероральную антибактериальную терапию дли-

тельностью 7–14 дней. Левофлоксацин назначают в качестве препарата первой линии в дозе 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7–10 дней [2, 46]. Более того, при использовании больших доз левофлоксацина (750 мг) срок лечения может быть сокращен до 5 дней [38].

При лечении всех форм бактериального простатита должны применяться антибактериальные препараты с хорошим проникновением в ткани предстательной железы. Таким свойством обладает левофлоксацин, поэтому его рекомендуют в качестве препарата первой линии при лечении острого и хронического бактериального простатита. При лечении острого бактериального простатита рекомендуется применять левофлоксацин по следующей схеме: по 500 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 3–4 нед (или до нормализации состояния), затем по 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 2 нед. При менее тяжелых случаях левофлоксацин может быть назначен перорально по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней [44].

Исследованиями ряда авторов [7, 22] доказана высокая эффективность и безопасность применения левофлоксацина **в акушерско-гинекологической практике**. Так, левофлоксацин вводили по 500 мг в сутки 7 дней у пациенток с цервицитом, при этом бактериологическая эффективность составила 94,4% (17/18), а клинический эффект – 100% (16/16) на 14-й и 21-й день после окончания лечения. При этом в 20,9% случаев отмечены слабые побочные эффекты, в том числе: повышение у-GTP гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у 2 пациенток, глюкозурия – у 2 пациенток и у 1 пациентки оба этих явления. По результатам исследования авторы предложили широко использовать левофлоксацин в дозе 500 мг при лечении хламидийного цервицита и внутриматочных инфекций.

Как свидетельствуют результаты клинических исследований [10], после лечения женщин с наличием в анамнезе гестационного пиелонефрита и с лепус/нефритом, проведенного препаратом Новокс® в сочетании с пробиотиком Пробиоз Фемина отмечено прогрессивное снижение степени бактериурии, регресс воспалительных изменений в периферической крови. При проведении контрольных посевов мочи через 10 дней после лечения и спустя месяц не было выявлено роста патогенной микрофлоры в значимых титрах. При этом в группе пациенток, получивших прекоцепционную профилактику инфекций мочевых путей, у 88,9% беременность наступила через 3–6 мес после проведенной прекоцепционной профилактики. При антенатальном наблюдении в период родоразрешения и после родоразрешения ни у одной из пациенток не было отмечено проявлений инфекционного процесса со стороны мочевыделительной системы и ни у одного новорожденного в этой группе не было реализации внутриутробного инфицирования.

Перспективным представляется применение Новокс® (левофлоксацина) **в гастроэнтерологии**, где этот препарат пока еще проходит стадию осмысления и клинической апробации [6]. Причина сегодня очевидна – это рост числа штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных ко многим антибактериальным препаратам. Вместе с тем появились многочисленные публикации об эффективности левофлоксацина при включении его в схемы лечения в случае неудач при терапии первой или второй линии [29, 34]. В подобных исследованиях, проводимых в разных странах, были получены близкие результаты. Так, во Франции D. Antos и соавторы [20] подтвердили, что эффективность тройной терапии с левофлоксацином достигает 80%, особенно у пациентов с доказанной первичной резистентностью к метронидазолу и кларитромицину. При метаанализе европейских публикаций R.J. Saad и соавторы [39] сделали однозначный вывод о том, что 10-дневная тройная терапия, основанная на левофлоксацине (левофлоксацин–амоксциллин–ИПП), превосходит эффективность 7-дневной квадротерапии, основанной на висмуте (висмут–тетрациклин–метронидазол–ИПП). В Италии E.C. Nista и соавторы



НОВОКС® -500

НОВОКС® -750

NOVOX®

ФТОРХІНОЛОН ПРИЦІЛЬНОГО ВЛУЧЕННЯ!



- ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит)
- ускладнені та неускладнені гінекологічні інфекції
- хронічний бактеріальний простатит
- інфекції шкіри та м'яких тканин
- синдром діабетичної стопи
- септицемія/бактеріємія
- інтраабдомінальні інфекції¹
- гострий синусит
- загострення хронічного бронхіту
- негоспітальна пневмонія

Склад: діюча речовина: левофлоксацин; 1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрату еквівалентно левофлоксацину 500 мг або 750 мг; Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолоні. Код АТС J01M A12. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: – ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит); – ускладнені та неускладнені гінекологічні інфекції; – інфекції шкіри та м'яких тканин; – хронічний бактеріальний простатит; – септицемія/бактеріємія; – інтраабдомінальні інфекції; – гострий синусит; – загострення хронічного бронхіту; – негоспітальна пневмонія. Протипоказання. Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якого інгредієнта препарату. Епілепсія. Ушкодження сухожиля, пов'язане з прийомом фторхінолонів. Спосіб застосування та дози. Препарат приймають 1-2 рази на добу. Побічні реакції. Алергічні реакції: іноді – свербіж, висипи; рідко – кропив'янка, бронхоспазм/задишка; нудота, діарея. Іншими небажаними ефектами, які асоціювалися із введенням фторхінолонів, можуть бути екстрапірамідні симптоми та інші розлади м'язової системи, алергічний васкуліт, напади порфірії у пацієнтів, хворих на порфірію, та інші. Упаковка. По 5 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній упаковці. Категорія відпуску. За рецептом.

1. Ю. В. Давыдова, А. Ю. Лиманская "Эффективность применения левофлоксацина в современной клинической практике", "Здоровье женщины" № 8 (104), 2015 г.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ

[41] сравнивали 7-дневную тройную терапию с левофлоксацином с 7-дневными режимами стандартной терапии, рекомендованными соглашением Маастрихт-3. При этом также было показано, что 7-дневная терапия, основанная на левофлоксацине, позволяет достигать более высоких показателей эрадикации *Helicobacter pylori*, чем стандартные режимы. Весьма интересно и то, что E.G. Giannini и соавторы [33], подтверждая эффективность левофлоксацина, обнаружили, что у пациентов, которых ранее не лечили, препарат может быть использован по 500 мг дважды в день в течение 4 или 7 дней.

Следовательно, левофлоксацин может быть весьма эффективным не только в схемах так называемой «терапии спасения», но и как препарат первой линии в комбинации, прежде всего, с одним из ингибиторов протонной помпы и амоксицилином. При этом левофлоксацин является относительно безопасным препаратом при коротких курсах лечения и удобным для применения, представляя собой успешную альтернативу кларитромицину, тетрациклину, тинидазолу, метронидазолу и висмуту при эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* [6].

Таким образом, сегодня Новокс® (левофлоксацин) занимает одно из ведущих мест в химиотерапии различных бактериальных инфекций. Прочно занимать ведущие позиции в арсенале современных антибактериальных средств ему позволяют:

- уникальный механизм действия среди антимикробных средств – его «мишенями» являются ферменты топиоизомеразы IV и ДНК-гираза. Благодаря сложному двойному механизму действия левофлоксацина, у патогенных микроорганизмов практически не возникает резистентности к препарату;
- безопасность применения: гибель бактерий происходит без повреждения клеточной стенки патогена, что исключает возможность развития инфекционно-токсического шока у пациента;

Фармакотерапевтичні грані левофлоксацину В.І. Мамчур, С.М. Дронов

Як свідчать результати міжнародних післяреєстраційних досліджень, левофлоксацин входить до числа антимікробних засобів, які мають великий попит. В огляді наведено дані, які характеризують його терапевтичну ефективність у сучасній клінічній практиці за умов зростаючої резистентності патогенних мікроорганізмів, обговорюються його фармакодинамічні і фармакокінетичні особливості, а також питання безпеки застосування препарату.

Ключові слова: левофлоксацин, спектр активності, фармакокінетика, безпека, ефективність.

- высокая степень бактерицидной активности;
- широкий спектр антимикробного действия, включающий грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии, хламидии, микоплазмы;
- химическая структура. Низкогидратированная форма препарата – левофлоксацина гемигидрат – способствует почти 100% биодоступности и достижению максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови уже через час;
- хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или их превышающие;
- соблюдение принципа комплаентности, длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта, что определяет редкое дозирование препарата – 1 раз в сутки;
- возможность применения в качестве эмпирической терапии при тяжелых инфекциях в стационаре;
- хорошая переносимость препаратов и небольшая частота побочных эффектов;
- оптимальное соотношение цена/качество: упаковка таблеток по 500 мг № 5 в среднем стоит 90–100 грн., а упаковка 750 мг № 5 – 110–115 грн.

Доказанная в контролируемых клинических исследованиях высокая эффективность левофлоксацина при лечении внебольничных и госпитальных инфекций практически любой локализации позволяет рекомендовать Новокс® компании ORGANOSYN Life Sciences (Индия) в терапии инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящей системы, кожи и мягких тканей, пищеварительного тракта, интраабдоминальной и гинекологической инфекции, а также заболеваний, передающихся половым путем.

Pharmacotherapeutic facets of levofloxacin V.I. Mamchur, S.N. Dronov

According to international post-marketing trials, levofloxacin now belongs to the antimicrobial agents being in a great demand in clinical practice. This review article provides the data that characterize its therapeutic efficacy in current clinical practice in the face of growing resistance of pathogenic microorganisms, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety.

Key words: levofloxacin, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, safety, efficacy.

Сведения об авторах

Мамчур Виталий Иосифович – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (056) 713-55-53

Дронов Сергей Николаевич – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (056) 713-55-53

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. – М., 2012.
2. Ахмадеев Д. Лечение пиелонефрита в амбулаторной практике / Д. Ахмадеев // Участковый врач. – 2016. – № 7 (48). – С. 52–54.
3. Березняков И.Г. Левофлоксацин: новые возможности терапевтического использования / И.Г. Березняков // Хвороби та антибіотики. – 2009. – № 2 (2). – [Электронный ресурс]: Режим доступа – mif-ua.com
4. Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств / И.Г. Березняков // Инфекции и антибиотики. – Харьков: Константа, 2004. – С. 146–164.
5. Валевская Е. Чем лечить негоспитальную пневмонию? / Е. Валевская // Участковый врач. – 2016. – № 4 (45). – С. 6–8.
6. Голофеевский В.Ю. Об эффективности левофлоксацина в схемах эрадикационной терапии при инфекции *Helicobacter pylori* / В.Ю. Голофеевский // Terra medica nova. – 2009. – № 4–5. – С. 26–28.
7. Давыдова Ю.В. Эффективность применения левофлоксацина в современной клинической практике / Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская // Здоровье женщины. – 2015. – № 8 (104). – С. 73–76.
8. Дорофеев С.Д. Применение левофлоксацина в урологической практике / С.Д. Дорофеев, С.С. Красняк // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2013. – № 1 (34). – С. 63–68.
9. Козачок Н.Н. Фторхинолоны – взгляд в будущее / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк, С.А. Бычкова // Внутрішня медицина. – 2007. – № 5 (5). – [Электронный ресурс]: Режим доступа – mif-ua.com
10. Преконцепційна профілактика інфекцій сечових шляхів у жінок групи високого ризику: резерв зниження перинатальних та акушерських уск-

- ладень /О.Ю. Лиманська, О.В. Шевчук, А.А. Огородник, Ю.В. Давидова // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 2 (66). – С. 28–31.
11. Селюк М.М. Сучасний підхід лікування пацієнтів з негоспітальною пневмонією в умовах стаціонару. Фокус на ефективності та безпечності / М.М. Селюк, М.М. Козачок, М.І. Омеляшко [та ін.] // Сімейна медицина. – 2017. – № 1 (69). – С. 32–36.
12. Сидоренко С.В. Бактериємія і сепсис: возбудители и антибиотики / С.В. Сидоренко // Клин. антибиотикотер. – 1999. – № 2. – С. 4–9.
13. Сидоренко С.В. Фторированные хинолоны – спектр активности и клиническое значение / С.В. Сидоренко // Клин. антибиотикотер. – 2001. – № 5–6. – С. 31–35.
14. Сироштан А. Гатиджем – эффективный антибактериальный препарат группы фторхинолонов / А. Сироштан // Аптека. – 2005. – № 400 (511). – С. 5.
15. Сысоенко В. Пять причин назначить левофлоксацин при негоспитальной пневмонии / В. Сысоенко // Участковый врач. – 2016. – № 1. – С. 2–4.
16. Фещенко Ю.І. Дослідження антибіотикорезистентності штамів *S.pneumoniae* та *H.influenzae*, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у 2010–2012 рр. в Україні / Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, Т.О. Перцева [та ін.] // Вісник морфології. – 2014. – Т. XX, № 2. – С. 395–401.
17. Фещенко Ю.І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію / Ю.І. Фещенко, К.О. Белослудцева, О.А. Голубовська [та ін.]. – К., 2016. – С. 111.
18. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций / С.В. Яковлев // Русский мед. журнал. – 2003. – № 11 (8). – С. 434–437.
19. Anderson V.R. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection / V.R. Anderson, C.M. Perry // Drugs. – Vol. 68, № 4. – P. 535–565.
20. Antos D. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity / D. Antos, W. Schneider-Brachert, E. Bdstlein [et al.] // *Helicobacter*. – 2006. – № 11. – P. 39–45.
21. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? / P. Ball // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – Vol. 46 (Suppl. Topic T1). – P. 17–24.
22. Bar-Oz B. The safety of quinolones – A meta-analysis of pregnancy outcomes / B. Bar-Oz, M. Moretti, R. Boskovic [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 143, № 2. – P. 75–78.
23. Biedenbach D.J. Characterization of fluoroquinolone-resistant α -hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2004) / D.J. Biedenbach, M.A. Toleman, T.R. Walsh [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect.* – 2006. – Vol. 55, № 2. – P. 119–127.
24. Brown S.D. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001–2002, as part of the PROTEKT US study / S.D. Brown, M.J. Rybak // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 54 (Suppl. 1). – P. 7–15.
25. Chien S.C. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750 mg and 1 gram doses of levofloxacin in healthy volunteers / S.C. Chien, F.A. Wong, C.L. Flower [et al.] // *Ibid.* – 1998. – Vol. 42. – P. 885–888.
26. Chien S.C. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses / S.C. Chien, M.C. Rogge, L. Gisclou [et al.] // *Ibid.* – 1998. – Vol. 42. – P. 2256–2260.
27. Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release / J.M. Prins, S.J. van Deventer, E.J. Kuijper, P. Speelman // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – P. 1211–1218.
28. Croom K.F. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States / K.F. Croom, K.L. Goa // *Drugs*. – 2003. – Vol. 63, № 24. – P. 2769–2802.
29. Eisig J.N. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed *Helicobacter pylori* eradication / J.N. Eisig, F.M. Silva, R.C. Barbuti [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – № 9. – P. 38.
30. European Position Paper on Rhino sinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 2005 (Supplement 18). – P. 1–88.
31. Fish D.N. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin / D.N. Fish, A.W. Chow // *Clin. Pharmacokinet.* – 1997. – Vol. 32. – P. 101–119.
32. Fritsche T.R. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999–2004) / T.R. Fritsche, H.S. Sader, R.N. Jones // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 58, № 1. – P. 19–26.
33. Giannini E.G. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole / E.G. Giannini, C. Bilardi, P. Dulbecco [et al.] // *J. clin. Gastroenterol.* – 2006. – № 40. – P. 515–520.
34. Gisbert J.P. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: A Spanish multicenter study of 300 patients. *H. pylori Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología* / J.P. Gisbert, F. Bermejo, M. Castro-Fernández [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2008. – № 103. – P. 71–76.
35. Hooton T.M. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection / T.M. Hooton, W.E. Stamm // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 551–581.
36. Jones R.N. Activity of garenoxacin, an investigational des-F(6)-quinolone, tested against pathogens from community-acquired respiratory tract infections, including those with elevated or resistant-level fluoroquinolone MIC values / R.N. Jones, T.R. Fritsche, H.S. Sader [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 58, № 1. – P. 9–17.
37. Jones R.N. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2001) / R.N. Jones, H.S. Sader, M.L. Beach // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 22, № 6. – P. 551–556.
38. Klausner H.A. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis / H.A. Klausner, P. Brown, J. Peterson [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23, № 11. – P. 2637–2645.
39. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis / R.J. Saad, P. Schoenfeld, H.M. Kim, W.D. Chey // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2006. – № 101. – P. 488–496.
40. Licata L. Comparison of the postantibiotic and postantibiotic sub-MIC effects of levofloxacin and ciprofloxacin on *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* / L. Licata, C.E. Smith, R.M. Goldshmidt [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41. – P. 950–955.
41. Nista E.C. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication / E.C. Nista, M. Candelli, M.A. Zocco [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2006. – № 101. – P. 1985–1990.
42. Pfaller M.A. Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998–2004) / M.A. Pfaller, H.S. Sader, T.R. Fritsche [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 56, № 1. – P. 63–68.
43. Poole M. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis / M. Poole, J. Anon, M. Paglia [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 134, № 1. – P. 10–17.
44. Schaeffer A.J. Prostatitis: US perspective / A.J. Schaeffer // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 1999. – Vol. 11, № 3–4. – P. 205–211.
45. Spangler S.K. Postantibiotic effect and postantibiotic sub-MIC effect of levofloxacin compared to those of ofloxacin, ciprofloxacin, erythromycin, azithromycin and clarithromycin against 20 pneumococci / S.K. Spangler, G. Lin, M.R. Jacobs // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42, № 5. – P. 1253–1255.
46. Talan D.A. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial / D.A. Talan, W.E. Stamm, T.M. Hooton [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283, № 12. – P. 1583–1590.
47. Tulkens P.M. Intracellular distribution and activity of antibiotics / P.M. Tulkens // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 10. – P. 100–106.

Статья поступила в редакцию 27.04.17