

Э.В. Супрун

Компания *Nikorpharm*, г. Киев

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЛЕВОЦИН-Н

Резюме

В обзорной статье приведены результаты применения фторхинолонов 3-го поколения (Левацин-Н) в анестезиологии, хирургии, травматологии, гастроэнтерологии и других областях медицины. Анализ клинического применения препарата Левацин-Н в лечении множества заболеваний свидетельствует о его высокой эффективности, отсутствии осложнений, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в работе практикующего врача.

Ключевые слова

Фторхинолоны, левофлоксацин, пневмония, лечение, Левацин-Н.

Левифлоксацин (ЛФ) — антибиотик ряда фторхинолонов 3-го поколения. Впервые ЛФ был синтезирован и изучен в конце 80-х годов японским исследователем фирмы Daichii, а в клиническую практику внедрен в начале 90-х годов [1].

История клинического испытания хинолонов насчитывает более 40 лет и ведет свое начало от обнаружения налидиксовой кислоты в процессе работы над очисткой хлорохина — вещества с антималарийной активностью [2].

Введение 6-го хинолонового ядра атома фтора изменило структуру молекулы, что послужило открытию нового класса химических соединений — фторхинолонов (ФХ). Именно наличие атома фтора в различных позициях определило особенности антибактериального и фармакологического действия препарата [3].

Левифлоксацин является наиболее хорошо изученным препаратом среди ФХ и имеет наиболее широкие зарегистрированные показания. Следует отметить, что к настоящему времени в мире левофлоксацин был назначен более чем 500 млн пациентам, в связи с чем можно утверждать о хорошей переносимости препарата и его документированной безопасности [4].

Механизм действия препарата: в бактериальной клетке мишенями для действия ФХ являются ферменты топоизомеразы IV (отвечает за организацию пространственного расположения хромосомы внутри бактерии и за разделение хромосом в процессе деления клетки) и ДНК гиразы (отвечает за суперспирализацию бактериальной ДНК). Каждый из этих ферментов состоит из четырех субъединиц: ДНК гиразы — из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц, которые кодируются соответственно генами *gyrA* и *gyrB*; топоизомеразы IV — из двух *parC* и двух *parE* субъединиц,

© Э.В. Супрун

которые кодируются генами *parC* и *parE*. Участок полипептидной цепи ДНК гиразы или топоизомеразы IV, в котором происходит связывание фторхинолона и фермента, получил название «хинолонового кармана». У грамположительных бактерий основной мишенью для действия левофлоксацина является топоизомераза IV, у грамотрицательных — ДНК гираза [4].

ЛФ имеет широкий спектр антимикробного действия.

К препарату чувствительны такие микроорганизмы:

- 1) аэробные грамположительные бактерии — *Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительный, *Staphylococcus apophyticus*, *Streptococci*, группа C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;
- 2) аэробные грамотрицательные бактерии — *Burkholderia cepacia*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*;
- 3) анаэробные бактерии — *Peptostreptococcus*;
- 4) другие — *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Виды микроорганизмов, резистентность которых может быть проблематичной:

- 1) аэробные грамположительные бактерии — *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициллин-резистентный, *Staphylococcus coagulase spp.*;
- 2) аэробные грамотрицательные бактерии — *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella*

morganii, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*;

- 3) **анаэробные бактерии** — *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotamicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile* [5].

Особенности ЛФ:

1. Быстрое бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему микроорганизмов, причем для лечения заболеваний любой степени тяжести, не исключая самые тяжелые.
2. ЛФ в отличие от β-лактамов и аминогликозидов проявляет высокую степень активности в отношении внутриклеточных возбудителей.
3. Хорошее проникновение в органы и ткани, создание высокой концентрации в брюшной полости, женских половых органах, почках, желчи, бронхиальном секрете, легочной паренхиме, цереброспинальной жидкости, что дает возможность применять антибиотик при любых инфекциях различной локализации [6].
4. Длительный период полувыведения позволяет назначать ЛФ один раз в день (при тяжелых инфекциях до 2 раз в сутки).

Клиническое применение. Внебольничная пневмония: результаты клинических исследований подтвердили, что ЛФ высокоэффективен, т.к. накапливается в жидкости, покрывающей эпителий верхних дыхательных путей, поэтому концентрация МПК (минимальная концентрация препарата, подавляющая рост бактерий) для пневмококка в 12 раз выше и трехкратно превышает концентрацию ЛФ в крови [7].

В настоящий момент выбор препарата обусловлен рекомендациями Национального руководства по диагностике и лечению негоспитальных пневмоний (НП), которые разработаны на основе рекомендаций Американской ассоциации инфекционных болезней / Американского торакального общества (IDSA/ATS, 2007), Британского торакального общества (BTS, 2009), Европейского респираторного общества (ERS, 2011) [8].

Выделяют **НП с легким течением** (степень тяжести состояния пациента не требует госпитализации), где возбудителем является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*). Но в настоящее время большое значение в возникновении таких случаев имеют *Mycoplasma pneumoniae* (13-37%) и *Chlamydia pneumoniae* (до 17%), 5-10% случаев у этой категории больных обусловлено гемофильной палочкой (*Haemophilus influenzae*). Грамотрицательные энтеробактерии в этой группе пациентов выявляются примерно в 1 из 100 случаев. В 10-13% случаев заболевание обусловлено вирусами. Следует помнить о возможности пневмонии легионеллезной этиологии, поскольку прогноз при данном возбудителе наиболее тяжелый.

Возбудители **пневмонии средней тяжести** с установленной этиологией — доминирует пнев-

мококк, реже выделяют гемофильную палочку. Легионеллезная пневмония отмечается в 3-7% случаев, становится очевидной этиологической роль *Moraxella catarrhalis*, одного из наиболее частых возбудителей инфекций нижних дыхательных путей. Также среди возбудителей пневмонии в этой группе отмечают золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные энтеробактерии (с большей частотой, чем при пневмонии с легким течением). Сохраняется роль *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, вирусов, только в значительно меньшей степени.

При пневмонии с **тяжелым течением** (больные находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии) частым возбудителем является пневмококк, но все более возрастает роль легионеллы, гемофильной палочки (4-5%), золотистого стафилококка (7-8%). Следует помнить, что повышается роль грамотрицательных энтеробактерий; роль *M. pneumoniae* (2-2,5%) и вирусов относительно невелика. В этой категории отдельно выделяют пациентов с высоким риском пневмонии, вызванной синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*) [9].

Рекомендуется применять фторхинолоны как препараты первой линии для пациентов, госпитализированных в стационар с хроническими заболеваниями легких, сердца, почек, печени, злокачественными новообразованиями, алкоголизмом, сахарным диабетом. ЛФ доказал свою эффективность лечения у больных с легкой, средней и тяжелой негоспитальной пневмонией с высоким риском смерти (включая пациентов старшего возраста с тяжелой сопутствующей патологией) [10].

Согласно рекомендациям, Левоцин Н (левофлоксацин) применяется при НП в дозе 500 мг 1 раз в сутки, при необходимости (при более тяжелом состоянии больного) — по 500 мг 2 раза в сутки в/в.

Обострения ХОЗЛ. В настоящее время, согласно приказу МЗ Украины от 27.06.2013 № 555, при обострении ХОЗЛ применяются респираторные фторхинолоны (наряду с β-лактамами и макролидами). Международные и отечественные протоколы предписывают назначение респираторных ФХ в том случае, когда β-лактамы и макролиды неэффективны. В этиологии обострения ХОЗЛ большое значение имеют *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (30-70%), а при тяжелой форме ХОЗЛ — *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* [6]. По 500 мг 1-2 раза в сутки.

При остром бактериальном синусите ЛФ применяется согласно европейским рекомендациям (ERS) по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Основными возбудителями являются:

- **при остром синусите** — *Streptococcus pneumoniae* (48%) и *Haemophilus influenzae* (12%),

гораздо реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы;

- **при рецидивирующем остром и обострении хронического синусита** спектр и соотношение возбудителей принципиально не отличаются от острого синусита;
- **при хроническом синусите** большее значение имеют анаэробы (*Peptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*), встречаются также *S. aureus*, *Pneumococcus*, *H. influenzae* и грамотрицательные бактерии, грибы [11].

Урологические инфекции. В этиологии острого бактериального простатита ведущими патогенами являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *E. coli*. Другими патогенами с доказанной активностью являются *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

При остром бактериальном простатите, согласно EAU (2015), рекомендовано парентеральное введение в больших дозах. Общая терапия заболевания проводится на протяжении 2-4 недель [12].

При хроническом бактериальном простатите ЛФ — препарат выбора на основе фармакокинетических особенностей, антибактериальной активности против грамотрицательных бактерий, в том числе *P. aeruginosa*. ЛФ активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *C. trachomatis* и *M. genitalium*. Антибактериальная терапия продолжается 4-6 недель после постановки диагноза. Необходимы высокие дозы антибиотика (EAU, 2015).

Острый неосложненный пиелонефрит: при остром неосложненном пиелонефрите в качестве эмпирической терапии ЛФ парентерально 500 или 750 мг 1 раз в сутки. После улучшения состояния больного можно переводить на пероральный прием ЛФ 500 мг или 750 мг 1 раз в сутки до завершения 1-2-недельного курса лечения (EAU, 2015).

Периоперационная антибиотикопрофилактика: согласно рекомендациям EAU (2015), ЛФ соответствует критериям антибиотика, что может применяться с целью периоперационной профилактики. С этой целью ЛФ применяют однократно перед операцией во время оперативного вмешательства в дозе 500 мг в/в.

Перфоративная язва и перитонитом различного генеза: доза ЛФ 500 мг 1-2 раза в сутки [13].

Антибиотикопрофилактика при хирургических операциях: при урологических операциях левофлоксацин используется в дозе 500 мг. При выявлении бессимптомной бактериурии рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков в течение 2-3 дней до операции.

Применение ЛФ при инфекциях кожи и мягких тканей: с сентября 2000 г. ЛФ (в форме для

внутривенного введения и приема внутрь) был одобрен The US Food and Drug Administration (FDA) по новому показанию: для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей в дозе 750 мг 1 раз в сутки. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей включают в себя глубокие инфицированные раны в результате хирургических операций, укусов и травм, обширные абсцессы и флегмоны, инфицированные язвы.

Левофлоксацин применяется для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными к оксациллину *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, 1 раз в сутки в дозе 750 мг в течение 7-14 дней [14]. При лечении первичных неосложненных инфекций кожи и мягких тканей эмпирическая антибактериальная терапия должна проводиться с учетом возможного преобладания грамположительных микроорганизмов:

- фурункул, фурункулез, карбункул, абсцесс (возбудитель *S. aureus*) — левофлоксацин — внутрь или в/в по 0,5 г 1 раз в сутки;
- рожа (*Streptococcus pyogenes*) — левофлоксацин — внутрь, в/в по 0,5-1,0 г 1 раз в сутки;
- целлюлит, флегмона (*Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*), реже — грамотрицательные бактерии — левофлоксацин — внутрь или в/в по 0,5 г 1 раз в сутки.

Эмпирическое лечение антибиотиками первичных некротизирующих инфекций:

- пиомиозит (*S. pyogenes*, *S. aureus*, реже — *Enterobacteriaceae*) — левофлоксацин — в/в по 0,75-1 г 1 раз в сутки;
- мионекроз (*Clostridium perfringens*) — левофлоксацин — в/в по 0,75-1 г 1 раз в сутки + клиндамицин — в/в по 0,6-0,9 г 3 раза в сутки;
- инфекция после укуса человеком или животными (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium spp.*, *E. corrodens*, *P. multocida*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*) — левофлоксацин — в/в по 0,5-0,75 г 1 раз в сутки + метронидазол — в/в по 0,5 г 3 раза в сутки.

Антибиотикотерапия области хирургического вмешательства: при поверхностных ИОХВ (инфекции области хирургического вмешательства), вызванных *S. aureus*, *S. pyogenes* (реже — *Enterobacteriaceae*) — левофлоксацин — в/в или внутрь по 0,5-0,75 г 1 раз в сутки; при глубоких ИОХВ у пациентов без сепсиса (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, реже — *P. aeruginosa*) используют левофлоксацин — в/в по 0,5-0,75 г 1 раз в сутки + метронидазол — в/в по 0,5 г 3 раза в сутки. При глубоких ИОХВ у пациентов с тяжелым сепсисом (ПОН) или шоком используют левофлоксацин — в/в по 1 г 1 раз в сутки + линезолид — в/в по 0,6 г 1 раз в сутки.

Тактика эмпирической антибактериальной терапии у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы следующая:

- умеренная (степень 3) — лечение в стационаре, пациенты получают антибиотики: левофлоксацин — в/в по 0,75-1 г 1 раз в сутки ± метронидазол — в/в по 0,5 г 3 раза в сутки
- +остеомиелит — фторхинолон (ципрофлоксацин, или офлоксацин, или левофлоксацин) ± клиндамицин — в/в по 0,6 г 4 раза в сутки ± рифампицин — в/в или внутрь по 0,3 г 2 раза в сутки, линезолид — в/в или внутрь по 0,6 г 2 раза в сутки ± фторхинолон [15].

Использование в гастроэнтерологии. В настоящее время появились публикации об эффективном использовании ЛФ при лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, особенно это актуально при неэффективности первой и второй линии терапии. Причина очевидна: *Helicobacter pylori* в настоящее время резистентен ко многим антибиотикам.

При метаанализе европейских рекомендаций

Saad B. и соавт. сделали вывод, что 10-дневная тройная терапия (ЛФ + амоксициллин + ИПП) превосходит эффективность 7-дневной квадротерапии (висмут + тетрациклин + метронидазол + ИПП).

Giannini E.G. и соавт. подтвердили, что ЛФ может быть эффективно использован в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 или 7 дней [11].

На рынке Украины широко применяется ЛЕВОЦИН-Н (левофлоксацин), который выпускается украинской компанией Nikorpharm во флаконах для в/в инъекций в дозировке 100 мг — 500 мг и 150 мг — 750 мг. Качество подтверждено GMP, наличие полиэтиленовой упаковки обеспечивает удобство в применении и безопасность. Высокий уровень эффективности препарата ЛЕВОЦИН-Н позволяет рекомендовать его для лечения больных, страдающих респираторными заболеваниями, с целью профилактики и постоперационных осложнений, воспаления мочевыводящих путей, мягких тканей и острых синуситов, хронического бактериального простатита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Список использованной литературы

1. Дорозев С.Д. Применение левофлоксацина в урологической практике // *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. — 2013. — № 1.
2. Березняков И.Г. Левофлоксацин при лечении бактериальных инфекций: настоящее и будущее // *Хвороби та антибіотики*. — 2010. — № 1 (03).
3. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // *Русс. мед. журнал*. — 2003. — № 11 (8).
4. Яковлев С.В. Значение левофлоксацина при респираторных и урогенитальных инфекциях в амбулаторной практике // *Русский медицинский журнал*. — 2006. — № 4.
5. Инструкция препарата «Левоцин-Н».
6. Юдина Л.В. Левофлоксацин — альтернативный препарат для лечения пациентов с инфекционным обострением ХОЗЛ // *Здоровье Украины*. — 2018. — № 3 (424).
7. Мамчур В.И. Фармакологические грани левофлоксацина // *Семейная медицина*. — 2017. — № 2 (70).
8. Юдина Л.В. Место респираторных фторхинолонов в лечении больных негоспитальной пневмонией на амбулаторном этапе // *Здоровье Украины*. — 2018. — № 3.
9. Симонов С.С. Негоспитальная пневмония: классификация, диагностика, лечение // *Український медичний часопис*. — 2011. — № 2 (82).
10. Бабушкина А.В. Левофлоксацин. Аспекты клинического проявления // *Український медичний часопис*. — 2010. — № 2 (76).
11. Lund V, Gwaltney J., Vaquero F., Echols R. et al. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management // *J. Ear. Nose Throat*. — 1997. — Vol. 76. — P. 22.
12. Левофлоксацин в урології: огляд сучасних рекомендацій // *Здоров'я України*. — 2016. — № 1 (5).
13. Фомин П.Д. Применение левофлоксацина в абдоминальной хирургии // *Український хіміотерапевтичний журнал*. — 2010. — № 1 (2-3).
14. Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии в лечении инфекционных осложнений в хирургии // *Consilium medicum*. — Хирургия. — 2009.
15. Гельфанд Б.Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е перераб. и доп. изд. — М., 2015.

Надійшла до редакції 04.07.2018

CLINICAL USE OF THE MEDICINAL PRODUCT LEVOCIN-N

E.V. Suprun

Abstract

The present review article shows us the results of administration of 3rd generation fluoroquinolones (Levopin-N) in anesthesiology, surgery, traumatic surgery, gastroenterology and other medical fields. Analysis of the clinical use of Levopin-N applied to treat the number of diseases demonstrates its high efficiency and absence of complications and it also proves that this product can be recommended for wide use among the clinicians.

Keywords: fluorquinolones, levofloxacin, pneumonia, treatment, Levopin-N.