



ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online)

МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

2 (97), 2019


ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

**Обґрунтування доцільності
застосування
левофлоксацину 750 мг
внутрішньовенно
для лікування тяжких
негоспітальних пневмоній
в умовах стаціонару
(огляд літератури)**

УДК 616.24-002:615.2

DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161641

Нестеренко О.М., Прокопенко Б.Б., Нестеренко О.О., Воробйова Т.І.
Донецький національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України,
м. Краматорськ, Україна

Обґрунтування доцільності застосування левофлоксацину 750 мг внутрішньовенно для лікування тяжких негоспітальних пневмоній в умовах стаціонару (огляд літератури)

Резюме. Проведено епідеміологічний аналіз актуальних (за 2014–2018 роки) показників захворюваності, смертності й розглянуто сучасні підходи до діагностики й лікування тяжкої негоспітальної пневмонії в усьому світі, Європі, Україні. Подано рекомендації міжнародних настанов та української адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, з уніфікованим протоколом надання медичної допомоги дорослим пацієнтам із негоспітальною пневмонією (2016). Наведено дані міжнародних досліджень щодо доцільності застосування п'ятиденного курсу левофлоксацину 750 мг для внутрішньовенного введення 1 раз на добу в комплексі інтенсивної терапії тяжких негоспітальних пневмоній в умовах стаціонару в дорослих пацієнтів. Зазначений режим введення препарату слід вважати оптимальним із фармакокінетичних, фармакодинамічних та етіотропних позицій як компонент комбінованої протимікробної терапії. Це дозволяє діяти, зокрема, на внутрішньоклітинні патогени — збудники атипової пневмонії; запобігати розвитку бактеріальної резистентності; скорочувати терміни антибактеріальної терапії; знижувати загальні витрати на лікування й частоту розвитку побічних реакцій.

Ключові слова: тяжка негоспітальна пневмонія; лікування в стаціонарі; левофлоксацин 750 мг внутрішньовенно; огляд

Вступ

Проблема лікування негоспітальних пневмоній (НП) є вкрай актуальною у всьому світі. Це обумовлено значною поширеністю пневмоній, що виникають як в осіб похилого, так і в осіб молодого й середнього віку на тлі супутніх хронічних захворювань (імунодефіцит, цукровий діабет (ЦД), захворювання сполучної тканини), вагітності, ожиріння й гіпотрофії, хронічного стресу, незбалансованого харчування з високим ризиком інвалідизації та смерті. Урешті, НП чинить непрямий соціально-економічний вплив на пацієнтів, їх близьких і суспільство за рахунок значних економічних втрат на лікування та реабілітацію. Спостерігається збільшення кількості захворювань на НП, які викликані стійкими до антибактеріальних препаратів (АП) і атиповими формами мікроорганізмів (м/о), що створює додаткові проблеми під час діагностики й лікування [1–3].

Хворі в Україні та світі

Згідно з даними ВООЗ, щороку на пневмонію хворіють близько 450 млн осіб в усьому світі — 7 % населення планети. Щороку пневмонія стає причиною близько 4 млн смертей. У країнах, що розвиваються, а також в інших країнах серед людей похилого віку, дітей і тих, хто має хронічні захворювання, пневмонія залишається основною причиною смерті. Кожен рік у США негоспітальна пневмонія призводить до 600 000 випадків госпіталізації з бюджетними витратами 10,6 млрд доларів. Негоспітальна пневмонія та грип у сукупності є восьмою з провідних причин смерті у США [4, 5]. Пневмонія є причиною близько 230 000 смертей у Європі щорічно. Бракує аналогічних всеосяжних звітів про тенденції смертності від пневмонії в Європейському Союзі (ЄС) [6]. Щорічно у Великій Британії від НП помирають 29 тис. осіб, а 5–15 % пацієнтів помирають протягом 30 днів після госпіталізації [7].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Нестеренко О.М., Донецький національний медичний університет, вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька обл., 84404, Україна; e-mail: redacr@i.ua
For correspondence: O. Nesterenko, Donetsk National Medical University, Privokzalna st., 27, Lyman, Donetsk region, 84404, Ukraine; e-mail: redacr@i.ua

У Європі економічні збитки від тимчасової втрати працездатності внаслідок НП серед працездатного населення оцінюються в 3,5 млрд євро на рік [6]. Кількість випадків НП у дорослих коливається в широкому діапазоні: в осіб молодого й середнього віку — 1,0–11,6 %, збільшуючись до 25–51 % у старшій віковій групі. У 2018 році D.C. Marshall et al. навів аналіз смертності від пневмонії в країнах ЄС за період 2001–2014 рр. і показав: щорічно в Європі пневмонія призводить до смерті близько 230 тис. людей. Середня смертність чоловіків від пневмонії становить 19,8 випадку, а жінок — 6,9 випадку на 100 000 населення. Причому смертність була вищою серед чоловіків у всіх країнах ЄС, але особливо в Естонії й Литві, де співвідношення померлих чоловіків і жінок становило 4,0 : 3,7 на 100 000 населення. Гендерні відмінності в смертності були найнижчими у Великій Британії й Данії — коефіцієнти 1,1 і 1,5 відповідно. Смертність від пневмонії в усіх країнах ЄС за період спостереження знизилася в середньому на 31,0 %. Серед країн, які продемонстрували збільшення смертності від пневмонії, були Польща (чоловіки +33,1 %, жінки +10,2 %) і Литва (чоловіки +6,0 %).

У США щорічна захворюваність на НП серед людей похилого віку, які мешкають у домашніх умовах, становить 20–40 на 1 тис. осіб, а в резидентів геріатричних закладів — 60–115 на 1 тис. осіб [6]. Згідно з даними National Center for Health Statistics США, у людей похилого віку захворювання на НП зустрічається у 2 рази частіше, ніж в осіб молодого віку, а частота госпіталізацій із віком зростає більше ніж у 10 разів [7].

Летальність при пневмонії серед хворих віком понад 60 років у 10 разів вища, ніж в інших вікових групах, і становить у середньому 5 %, а серед тих, хто потребує госпіталізації, сягає 21,9 %, серед них частка пацієнтів похилого віку становить близько 46 % [7].

В Україні у 2015 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 394,2 на 100 тис. населення, а смертність — 11,6 на 100 тис. населення, тобто померло майже 3 % тих, хто захворів на пневмонію. Однак ці показники не повною мірою відображають рівень справжньої захворюваності й смертності. Крім того, в Україні досі відсутні статистичні показники за окремими видами пневмонії, що не дає можливості проводити відповідний аналіз і порівнювати дані по Україні з міжнародними [8].

Класифікація пневмоній

Пневмонія — це гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, що характеризується осередковим ураженням респіраторних відділів легень і наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації [8].

Найбільше практичне значення має поділ на негоспітальну (набуту поза лікарняним закладом) і госпітальну (нозокоміальну, набуту в лікарняному закладі) пневмонію (ГП) [8].

Єдиним критерієм для такого поділу є те оточення, у якому набула розвитку хвороба. У деяких країнах світу розглядають пневмонію, що асоційована з наданням медичної допомоги. За умовами виникнення вона тотожна НП, а за структурою збудників і профілем їх антибіотикорезистентності — ГП (табл. 1). Такий вид пневмонії на сьогодні ще не є досить актуальним для України.

Негоспітальна пневмонія — гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (розвинулося за межами стаціонару або пізніше від 4 тижнів після виписки з нього або було діагностовано в перші 48 годин від моменту госпіталізації) і супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка, кашель, виділення мокротиння, можливо, гнійного, біль у грудях, задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи. Залежно від тяжкості захворювання розрізняють пневмонію легкого, середньотяжкого й тяжкого перебігу. Тяжкість визначають клінічно й за критеріями, що наведені в алгоритмі оцінки ризику несприятливого наслідку й вибору місця лікування НП — CRB-65/CURB-65 (рис. 1) [8].

Для кожної форми пневмонії характерний свій спектр імовірних збудників, що дозволяє обґрунтувати принципи етіотропної терапії, призначеної до отримання результатів мікробіологічного аналізу. Крім того, для різноманітних клініко-патогенетичних форм характерні особливості, важливі для визначення місця лікування й прогнозу [9]. Діагноз бактеріальної НП — це абсолютне показання до призначення антибіотиків, що є основою лікування таких хворих (категорія доказів D). Антибактеріальну терапію необхідно розпочинати одразу після встановлення діагнозу, особливо в тих пацієнтів, які потребують госпіталізації [8].

З практичних міркувань доцільно виділяти групи хворих на НП з урахуванням наявності супутньої

Таблиця 1. Класифікація пневмоній [8]

Негоспітальна пневмонія	Госпітальна пневмонія
1. Негоспітальна пневмонія в пацієнтів без виражених порушень імунітету. 2. Негоспітальна пневмонія в пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету: а) із синдромом набутого імунodefіциту (ВІЛ/СНІД); б) з іншими захворюваннями/патологічними станами. 3. Негоспітальна аспіраційна пневмонія	1. Власне госпітальна пневмонія. 2. Вентилятор-асоційована пневмонія. 3. Госпітальна пневмонія в пацієнтів із вираженими порушеннями імунітету: а) у реципієнтів донорських органів; б) у пацієнтів, які отримують цитостатичну терапію. 4. Госпітальна аспіраційна пневмонія

патології (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет, застійна серцева недостатність, цереброваскулярні захворювання, дифузні захворювання печінки й нирок з порушеннями їх функцій, хронічний алкоголізм тощо), попередньої антибіотикотерапії (АБТ) (прийом системних антибіотиків протягом ≥ 2 послідовних днів за останні 3 міс.) і тяжкості перебігу. Між цими групами можливі розбіжності не лише в етіології й поширеності антибіотикорезистентних штамів мікрофлори, а й у наслідках захворювання [10].

Групи хворих на негоспітальну пневмонію та ймовірні збудники захворювання

До **I групи** належать хворі на НП з легким перебігом, які не потребують госпіталізації, не мають супутньої патології і не приймали упродовж останніх 3 міс. АП. Найчастіше збудниками НП у таких пацієнтів є *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *H.influenzae* (зазвичай у курців) і респіраторні віруси. У 30–50 % пацієнтів збудник виявити не вдається, тому проводити звичайну мікробіологічну діагностику не доцільно. Певну цінність можуть мати дані епідеміологічних досліджень (групова захворюваність осіб молодого віку в організованих колективах характерна для інфекції, спричиненої *S.pneumoniae* або *M.pneumoniae*) [11].

До **II групи** належать хворі на НП із легким перебігом, які не потребують госпіталізації, мають

супутню патологію (ХОЗЛ, ниркова й серцева недостатність, цереброваскулярне або онкологічне захворювання, ЦД, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічний розлад, алкоголізм) і/або приймали АП упродовж 3 місяців, що передували захворюванню. Збудниками НП у цих хворих є *S.pneumoniae* (у тому числі антибіотикорезистентні штами), *H.influenzae*, *S.aureus*, респіраторні віруси. Варто враховувати й можливу наявність грамнегативних м/о родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella* spp.), особливо в людей похилого віку. Необхідно передбачити також ймовірність анаеробної інфекції за наявності НП в осіб із несанованою порожниною рота, клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання. Звичайна мікробіологічна діагностика в цих хворих також малоінформативна й майже не впливає на вибір АБТ. Однак приблизно у 20 % може виникнути потреба в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсацію супутніх захворювань [10, 11, 13].

До **III групи** належать хворі на НП із **середньотяжким перебігом**, які потребують госпіталізації в терапевтичне (пульмонологічне) відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних факторів) показаннями. У пацієнтів цієї групи розвиток захворювання може бути зумовлений *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, атипovими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями, респіратор-

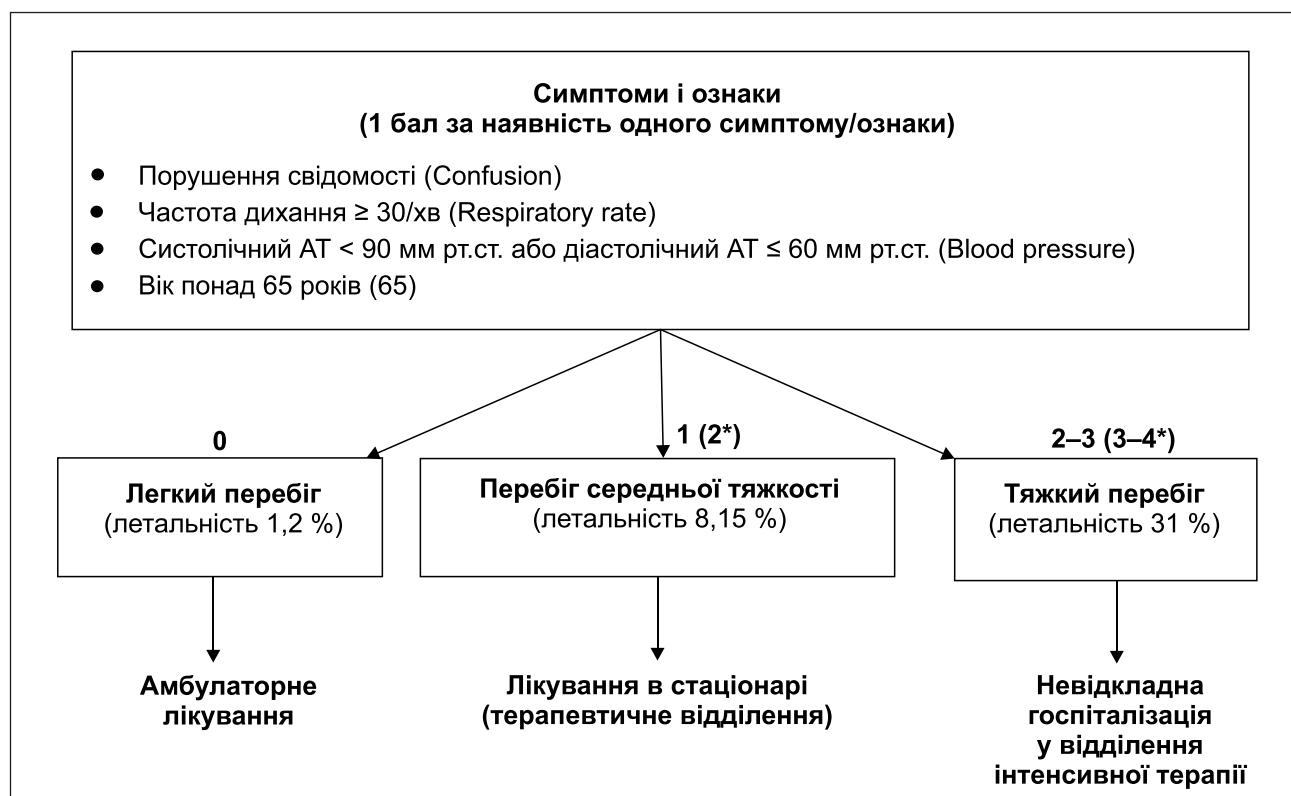


Рисунок 1. Алгоритм оцінки ризику несприятливого наслідку й вибору місця лікування при НП (шкала CURB-65, зі змінами) [8]

Примітка: * — для осіб, старших за 65 років.

ними вірусами. У 10–40 % хворих III групи нерідко виявляють «змішану» інфекцію (тобто поєднання типових і атипових бактеріальних збудників). Така різниця в частоті випадків виявлення збудників зумовлена особливостями мікробіологічних методів діагностики, які використовують різні дослідники [10, 11].

Переважну більшість пацієнтів із НП, які потребують госпіталізації, становлять люди літнього віку, для яких характерні асоціації збудників, 3/4 яких — це поєднання грампозитивної й грамнегативної флори. Тому під час підбору емпіричної терапії в літніх людей варто орієнтуватися на антибіотики, що є ефективними при пневмококовій інфекції й гемofilній паличці [1, 11, 13, 15].

До IV групи належать хворі на НП із **тяжким перебігом**, які потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *S.pneumoniae*, *Legionella* spp., *H.influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *S.aureus* і *M.pneumoniae* (доволі рідко) [8, 9, 13].

Значну частку дорослих пацієнтів, хворих на НП, потрібно лікувати в амбулаторних умовах. У зв'язку з цим особливу увагу приділяють визначенню критеріїв або показань до госпіталізації за допомогою низки клініко-лабораторних шкал. Найбільш часто використовують шкалу CURB-65/CRB-65 і PORT (за результатами дослідження The Pneumonia Patient Outcomes Research Team) із підрахунком індексу тяжкості пневмонії (Pneumonia Severity Index — PSI) [12]. У 2006 р. групою фахівців з Австралії та США було запропоновано іншу оціночну шкалу — SMART-COP і її полегшений варіант SMRT-CO для визначення тяжкості перебігу пневмонії, необхідності респіраторної підтримки, застосування вазопресорних препаратів, а також вирішення питання щодо госпіталізації пацієнта [12].

При тяжкому перебігу НП показання щодо введення хворого до ВІТ остаточно не стандартизовані, і питання повинно вирішуватися з урахуванням як клінічних симптомів і наявності супутньої патології, так і тяжкості стану відповідно до показників шкал [12, 14].

Лікування негоспітальної пневмонії

Із практичних міркувань розрізняють стартову емпіричну протимікробну терапію (якщо не встановлена етіологія захворювання) і терапію хворих на НП зі встановленою етіологією. Оскільки на сьогодні не існує ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, у реальних умовах початкова етіотропна терапія практично завжди є емпіричною [10].

У хворих на НП I групи адекватний клінічний ефект можливий при пероральному (п/о) прийомі (категорія доказів C) АП (монотерапія!) [16]. Як препарат вибору рекомендують амоксицилін (категорія доказів A) (призначати ампіцилін п/о нецільно через його низьку біодоступність) або макролід (азитроміцин, кларитроміцин, спіраміцин).

In vitro амоксицилін не перекриває весь спектр потенційних патогенів, проте, за даними контрольованих клінічних досліджень, вірогідних відмінностей в ефективності лікування ампіциліном або макролідним антибіотиком не виявлено (категорія доказів A) [21, 22].

У випадку неефективності амоксициліну через 48–72 год лікування як альтернативний препарат призначають макролід або доксициклін. Це зумовлено їх високою активністю щодо атипових збудників, які можуть бути найбільш ймовірною причиною невдалого лікування амінопеніциліном. У разі неефективності стартової АБТ макролідом альтернативним препаратом може бути амоксицилін або ж фторхінолон III–IV покоління. Можливою причиною неефективності лікування макролідом може бути наявність резистентних до цієї групи антибіотиків штамів пневмокока або захворювання, викликане грамнегативними збудниками [4, 17].

У хворих II групи виражений клінічний ефект також можливий у разі п/о прийому антибіотика (категорія доказів C). Однак через те, що збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних м/о (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота) або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил) (рівень доказів II).

За неможливості прийому хворим препарату вибору призначають альтернативний препарат — респіраторний фторхінолон III–IV покоління (моксифлоксацин, геміфлоксацин, левофлоксацин 750 мг) (сильна рекомендація, рівень доказів I) [16, 18]. За неможливості п/о прийому препарату або при низькому комплаєнсі призначають парентеральний антибіотик — цефалоспорин III покоління (краще цефтріаксон в/в, який можна застосовувати 1 раз/добу). У хворих II групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атипові збудники. Тому на другому етапі АБТ до β-лактаму потрібно додати макролід (сильна рекомендація, рівень доказів I) [16, 17].

Антибіотики для парентерального введення у хворих на НП в амбулаторних умовах не мають доведених переваг перед АП для п/о застосування. Вони повинні використовуватися лише в поодиноких випадках (наприклад, передбачуваний низький комплаєнс при прийомі п/о препаратів, відмова чи неможливість своєчасної госпіталізації). У таких ситуаціях переважно використовують цефтріаксон в/м.

Перед госпіталізацією пацієнта з НП до стаціонару необхідно перш за все оцінити тяжкість його стану і вирішити питання про місце лікування — відділення загального профілю або ВІТ [8, 9, 11, 12]. Хворим I і II груп, які госпіталізовані за соціальних обставин, призначають відповідну п/о АБТ (категорія доказів B).

Госпіталізованим у терапевтичне відділення хворим III групи необхідно призначати комбіновану АБТ із парентеральним введенням переважно захищеного амінопеніциліну (амоксикілін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорино III покоління (цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні з макролідом (введенням переважно ентеральним шляхом) (категорія доказів В і С) [3, 4, 8]. За відсутності порушень всмоктування в травному тракті макролід приймають п/о. За неможливості прийому хворим препарат вибору або за відсутності ефекту при лікуванні зазначеним препаратом, що може бути пов'язано з тим, що етіопатогенами НП можуть бути грамнегативні ентеробактерії, які продукують β -лактамази розширеного спектра дії, на другому етапі АБТ необхідно продовжити лікування фторхінолоном III–IV покоління або ж поєднанням карбапенему (ертапенем) із доксіцикліном п/о (рівень доказів III) [3, 4, 8, 18, 19].

Хворим IV групи потрібно невідкладно призначити АБТ, оскільки відстрочування призначення антибіотика більше ніж на 4 год вірогідно підвищує ризик смерті таких пацієнтів [8, 9]. Дані ретроспективного аналізу 13 771 літнього пацієнта з НП свідчать, що початок АБТ не пізніше ніж через 4 год з моменту госпіталізації знижує показник загальної летальності протягом 30 днів і скорочує терміни перебування в стаціонарі [8, 9, 18, 19].

Для лікування хворих IV групи, які не мають факторів ризику інфікування *P.aeruginosa*, рекомендують вводити в/в захищений амінопеніцилін (амоксикілін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), або цефалоспорин III покоління (цефотаксим, цефтріаксон), або карбапенем (ертапенем) у поєднанні з макролідом (категорія доказів В і С). Як альтернативну терапію пропонують комбінацію фторхінолону III–IV покоління з β -лактамом [12, 20–22] (табл. 2).

Для лікування хворих цієї групи з наявністю чинників ризику інфікування *P.aeruginosa* необхідно призначити в/в антипсевдомонадний цефалоспорин III–IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/

сульбактам, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом чи ципрофлоксацином або левофлоксацином (категорія доказів В і С) [10].

Як альтернативну терапію в найбільш тяжкого контингенту пропонується застосовувати карбапенем у поєднанні з аміноглікозидом або ципрофлоксацином (левофлоксацином). Правильно вибраний антибіотик на початку лікування й своєчасна корекція лікування в динаміці прискорюють одужання пацієнта, зменшують ймовірність виникнення ускладнень [20].

Фторхінолони: особливості групи й показання до застосування

Поряд із β -лактамами антибіотиками й макролідами фторхінолони належать до найбільш застосовуваних АП. У кінці минулого століття на фармацевтичному ринку з'явилися фторхінолони з підвищеною антипневмококовою активністю, які з того часу часто називають новими або респіраторними. Застосування фторхінолонів уже давно вийшло за рамки звичного їх призначення в урологічній практиці, адже на сьогодні вони є ефективними щодо широкого спектра грамнегативних, а також деяких грампозитивних м/о. Історія цієї групи препаратів розпочалася із застосування налідиксової кислоти (неграм, невіграмон) та оксолінової кислоти (діоксацин), які проявили себе як високоактивні сполуки щодо грамнегативних м/о.

На сьогодні існують чотири покоління фторхінолонів (класифікація R. Quintiliani, 1999), які розрізняються за кількістю атомів фтору, спектром активності та сферою застосування. Найуспішнішим серед них виявився левофлоксацин. Для лікування низки інфекцій стали використовувати короткі курси левофлоксацину у високій дозі. Фторхінолони були запропоновані для підвищення бактерицидної активності антибіотика (яка залежить від його концентрації) і зниження ризику виникнення резистентності. У США такі курси (прийом левофлоксацину в дозі 750 мг 1 р/добу протягом 5 днів) офіційно схвалені для лікування хворих, старших від 18 років, із НП [20].

Таблиця 2. Рекомендовані АП для хворих на НП, які потребують госпіталізації [8, 10, 15, 22]

Групи хворих на НП		Імовірні етіологічні чинники	Рекомендовані АП
III	Госпіталізовані з НП (відділення загального профілю)	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>C.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпеніцилін в/в, в/м $\pm$ макролід внутрішньо. Ампіцилін в/в, в/м $\pm$ макролід внутрішньо. Амоксицилін/клавуланова кислота в/в $\pm$ макролід внутрішньо. Цефотаксим в/в, в/м. Цефтріаксон в/в, в/м $\pm$ макролід внутрішньо. Ертапенем в/в $\pm$ макролід внутрішньо або респіраторні фторхінолони в/в
IV	Госпіталізовані з тяжким перебігом НП (ВІТ)	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>C.pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксицилін/клавуланова кислота в/в + макролід в/в. Цефотаксим в/в + макролід в/в. Цефтріаксон в/в + макролід в/в. Ертапенем в/в + макролід в/в або респіраторні фторхінолони в/в + цефотаксим в/в, цефтріаксон в/в

У 1993 р. на фармацевтичному ринку Японії з'явився препарат левофлоксацин — фторхінолон III покоління, який є лівообертаючим ізомером офлоксацину і має, на відміну від свого попередника офлоксацину, підвищену активність щодо грампозитивних і внутрішньоклітинних м/о [23]. У 1997 р. розпочалося широке застосування препарату в інших країнах. На даний час, як свідчать результати міжнародних постреєстраційних досліджень, левофлоксацин є одним із найбільш затребуваних АП [22, 23]. На сьогодні у світі накопичений досвід його застосування в понад 300 млн осіб.

До переваг левофлоксацину можна віднести: стійкість молекули до перетворення в організмі пацієнта; унікальну біодоступність (при п/о прийомі всмоктується в шлунково-кишковому тракті швидко й майже повністю); максимальну внутрішньоклітинну проникність (завдяки зв'язку з білками сироватки крові); добру переносимість; мінімальну кількість побічних реакцій (ПР) [23].

Механізм дії. Встановлено, що бактеріальна клітина продукує ДНК-топоізомерази — ферменти, що беруть участь у процесі реплікації ДНК шляхом формування просторової структури її молекули. Левофлоксацин, як і інші фторхінолони, інгібує два ферменти класу топоізомераз — ДНК-гіразу (топоізомераза II) і топоізомеразу IV [24]. ДНК-гіраза є тетрамером з двох *gyrA* і двох *gyrB* субодиниць, що каталізує розщеплення (негативну суперспіралізацію) ниток ДНК. Топоізомераза IV бере участь (переважно) в процесі роз'єднання (декатенації) отриманих при реплікації дочірніх хромосом. Інгібуючи ДНК-топоізомерази, фторхінолони порушують процеси поділу й росту бактеріальної клітини, чим викликають її загибель [25].

Спектр антимікробної активності. Грампозитивні м/о. Згідно з даними, отриманими під час моніторингу резистентності м/о до дії АМП, грампозитивні аероби (за винятком *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, метицилінорезистентних штамів *S. aureus*) залишаються високочутливими до бактерицидної дії левофлоксацину. Активність респіраторного фторхінолону щодо цих збудників, у тому числі *S. pneumoniae*, перевершує таку ципрофлоксацину — еталонного препарату II покоління фторхінолонів.

Грамнегативні м/о. Левофлоксацин демонструє добру активність щодо грамнегативних аеробних м/о. До дії препарату чутливі такі респіраторні патогени, як *H. influenzae* і *M. catarrhalis* (включаючи штам, що продукує β-лактамази). У Росії серед штамів *H. influenzae*, включених у дослідження ПЕГАС II у 2003–2005 рр., стійкості до левофлоксацину та інших фторхінолонів виявлено не було [8]. Активність левофлоксацину проти *P. aeruginosa* перевершує таку моксифлоксацину, але поступається активності ципрофлоксацину.

Внутрішньоклітинні м/о. Внутрішньоклітинні м/о також високочутливі до дії левофлоксацину. Дослідження 146 штамів *Legionella pneumophila*, виділених у Північній Америці та Європі, продемонструвало високу антилегіонельозну активність

препарату, що перевищує таку еритроміцину, азитроміцину й доксицикліну. Активність левофлоксацину щодо інших внутрішньоклітинних патогенів (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) порівнянна з такою доксицикліну, але поступається макролідним антибіотикам [26]. Варто зазначити, що левофлоксацин за дією відносно атипичних збудників перевершує фторхінолони II покоління [27].

Анаероби. Активність левофлоксацину щодо анаеробів, включаючи *Bacteroides* spp. і *Clostridium difficile*, обмежена [27].

Оптимальний фармакокінетичний профіль левофлоксацину — один з важливих чинників, що обумовлює його привабливість для практичного застосування. Можливість введення препарату в парентеральній і п/о лікарській формах дозволяє використовувати його в рамках ступінчастої терапії (двохетапне застосування АП, тобто перехід із парентерального на пероральний шлях введення) [24].

Абсорбція. Важливою перевагою левофлоксацину є практично абсолютна ($\geq 99\%$) біодоступність (F) при його п/о застосуванні, що дає змогу використовувати однакову дозу препарату як у разі прийому всередину, так і під час в/в введення.

За рівнем створюваної сироваткової концентрації левофлоксацин виграє як порівняно з класичними, так і порівняно з іншими респіраторними фторхінолонами.

Ефективність. Безумовне лідерство *S. pneumoniae* серед збудників НП обмежує застосування фторхінолонів II покоління (ципрофлоксацин, офлоксацин), що відзначаються субоптимальною антипневмоковою активністю в програмі терапії даного захворювання. Левофлоксацин, навпаки, характеризується високою активністю *in vitro* щодо всіх потенційних збудників НП, включаючи пеніциліно-резистентні пневмококи, внутрішньоклітинні й грамнегативні м/о.

Докази ефективності препарату в лікуванні хворих на НП були отримані в численних контрольованих дослідженнях. Показовими є результати багатоцентрового відкритого рандомізованого порівняльного дослідження, під час якого було продемонстровано порівнянну клінічну і мікробіологічну ефективність ступеневої монотерапії левофлоксацином і комбінованої ступінчастої терапії β-лактамами і макролідами у хворих на НП із високим ризиком несприятливого наслідку.

Сьогодні велику увагу приділяють тривалості застосування антибіотиків при НП. Важливою перевагою левофлоксацину є можливість його використання в програмі короткого курсу терапії [29]. Згідно з результатами проведених досліджень, клінічна й бактеріологічна ефективність застосування антибіотика в дозі 750 мг 1 р/добу протягом 5 днів порівнянна з такою при 10-денному призначенні респіраторного фторхінолону в дозі 500 мг 1 р/добу. Застосування левофлоксацину по 750 мг 1 р/добу у госпіталізованих хворих із НП супроводжується вірогідним зменшенням тривалості парентерального введення антибіотиків і тривалості перебування па-

цієнтів у стаціонарі порівняно з таким при комбінованій терапії (цефтріаксон 1 г 1 р/добу і азитроміцин 500 мг 1 р/добу).

Так, зокрема, під час багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження, виконаного L.M. Dunbar et al., частина пацієнтів із НП ($n = 256$) отримувала левофлоксацин 750 мг 1 р/добу протягом 5 днів, інша частина ($n = 272$) — по 500 мг 1 р/добу протягом 10 днів. Пацієнти з групи 5-денної терапії протягом наступних 5 днів (тобто з 6-го до 10-го дня) отримували плацебо антибіотика. При стратифікації за шкалою PSI кількість пацієнтів, які відповідали III–IV класам, становила в групах порівняння 39,5 і 45,2 % відповідно. Місце лікування пацієнта (амбулаторно, у стаціонарі) визначав лікар, виходячи з конкретної клінічної ситуації й класу за шкалою PSI. Шлях введення антибіотика (всередину, в/в) також залишався на розсуд лікаря.

За клінічною й мікробіологічною ефективністю високодозовий короткий курс лікування левофлоксацином не поступався традиційному ні у всій популяції хворих на НП, ні (за даними субаналізів) у хворих із НП, викликаною атипovими м/о (*L.pneumophila*, *C.pneumoniae* і/або *M.pneumoniae*), ні у хворих з середньотяжкою/тяжкою НП (III–IV класи за шкалою PSI), ні в пацієнтів віком ≥ 65 років [18, 30]. Більше того, під час аналізу *post hoc* (тобто не спланованому заздалегідь, а проведеному після завершення дослідження) у хворих із групи високодозового курсу на 3-й день лікування статистично значуще частіше реєстрували нормалізацію температури тіла й припинення виділення гнійного мокротиння.

Не було виявлено суттєвих відмінностей між порівнюваними режимами терапії в термінах переведення хворих, яким антибіотик відразу вводився в/в, на п/о прийом препарату.

Згідно з даними субаналізів, у хворих на НП, викликаною атипovими м/о, клінічна ефективність короткого високодозового курсу левофлоксацину становила 95,5 %, традиційного — 96,5 % (95% довірчий інтервал від $-6,8$ до $+8,8$) [18]. Отже, встановлена висока ефективність коротких курсів прийому левофлоксацину у високій дозі в категорії пацієнтів, яким традиційно рекомендується більш тривалий прийом антибіотиків (до 14–21 доби порівняно з 7–10 днями при НП, викликаних типовими патогенами — *S.pneumoniae*, *H.influenzae* тощо).

Результати дослідження продемонстрували, що показники клінічної й мікробіологічної ефективності порівнюваних режимів дозування респіраторного фторхінолону виявилися порівнянними [31].

На сьогодні в умовах обмежених ресурсів важливе місце посідають фармакоекономічні дослідження, під час яких вдається з'ясувати загальні витрати на застосування тієї чи іншої технології лікування й визначити вплив на бюджет упровадження конкретного методу терапії. Проведено кілька порівняльних досліджень застосування левофлоксацину 750 і 500 мг у пацієнтів із НП.

Так, терапія високою дозою левофлоксацину (750 мг/добу) коротким курсом хворих із нетяжкою НП є більш ефективною порівняно зі стандартним режимом лікування (левофлоксацин 500 мг/добу від 7 до 10 днів) за рахунок кращої елімінації мокротиння й зменшення температурної реакції [33, 34]. Отже, АБТ коротким курсом може бути методом зниження рівня витрат охорони здоров'я. Для більш тяжких хворих госпіталізація й більш агресивна антимікробна терапія можуть бути необхідними для досягнення оптимальних клінічних та економічних наслідків.

Під час порівняння ефективності терапії левофлоксацином 750 мг/добу і комбінованої терапії цефтріаксоном-азитроміцином (2 або 3 г/добу цефтріаксону і 500 мг азитроміцину) виявилося, що пряма медична вартість левофлоксацину нижча, ніж цефтріаксону-азитроміцину. Згідно з аналізом економічної ефективності, застосування левофлоксацину (значення ACER Rp. 56,011 %) є більш рентабельним, ніж комбінації цефтріаксону й азитроміцину (значення ACER Rp. 68,153 %), для лікування пацієнтів із НП у стаціонарі [32].

Порівняльний аналіз результатів лікування НП левофлоксацином (750 мг/добу в/в) і моксифлоксацином (400 мг/добу в/в) показав менш тривале перебування в стаціонарі хворих, які отримували левофлоксацин (5,8 і 6,4 дня відповідно), а також нижчу (на \$129) вартість лікування в цілому [33]. Можливість менш тривалої госпіталізації при лікуванні левофлоксацином має переваги для літніх пацієнтів, яким потрібно максимально скорочувати терміни перебування в стаціонарі у зв'язку з ризиком госпітальних ятрогенних подій [1].

Безпечність. Численні дослідження, присвячені вивченню ефективності й безпеки застосування левофлоксацину, а головне, багаторічний досвід його успішного клінічного використання свідчать про добру переносимість препарату. У більшості випадків ПР, що виникають при прийомі антибіотика, є дозозалежними, мають транзиторий характер і не потребують відміни фторхінолону [34]. Профіль безпеки високодозового режиму левофлоксацину характеризують узагальнені результати низки клінічних досліджень препарату в пацієнтів з інфекцією нижніх дихальних шляхів, під час яких сумарно 1141 пацієнт приймав препарат у дозі 750 мг 1 р/добу протягом 5 днів і 3268 хворих — по 500 мг 1 р/добу протягом 10 днів. Згідно з отриманими даними, відмінностей у частоті виявлених ПР встановлено не було.

Як і більшість інших антибіотиків, левофлоксацин може сприяти зростанню *Clostridium difficile*, що, у свою чергу, може призвести до пригнічення нормальної мікрофлори кишечника й розвитку *Clostridium difficile*-асоційованої діареї. Прийом препарату, як і інших фторхінолонів, може супроводжуватись пошкодженням опорно-рухового апарату [30]. Завдяки своїй хімічній структурі левофлоксацин має низький потенціал фототоксичності (частота пошкодження шкіри при прийомі анти-

біотика становить усього 0,03 %) і характеризується мінімальною ймовірністю аритмогенної дії [30]. Левофлоксацин не рекомендований для застосування в осіб віком до 18 років, вагітних і жінок, які годують груддю.

У клінічних рекомендаціях Американського товариства інфекційних хвороб і Американського торакального товариства (2007) доза левофлоксацину для лікування хворих на **тяжку НП** збільшена до 750 мг/добу. Така рекомендація обумовлена недостатньою активністю препарату в дозі 500 мг проти *S.pneumoniae* [9], оскільки в пацієнтів, які мають супутні захворювання або яким нещодавно проводили антимікробну терапію, підвищена ймовірність зараження резистентним *S.pneumoniae* і кишковими грамнегативними бактеріями. Також левофлоксацин у дозі 750 мг/добу рекомендується використовувати при псевдомонадній пневмонії в поєднанні з антипсевдомонадним β-лактамом (піперацилін-тазобактам, цефепім, імipенем або меропенем) [19]. У рекомендаціях Торакального товариства Південної Африки (2017) і Європейського товариства клінічної мікробіології й інфекційних захворювань (ESCMID, 2011) також можна зустріти поряд з дозою левофлоксацину 500 мг кожні 12 год дозу 750 мг/добу у госпіталізованих пацієнтів, яким ≥ 65 років і які нещодавно приймали антибіотики або мають супутні захворювання [35]. Така ж доза левофлоксацину рекомендована при середньотяжкій пневмонії протоколом діагностики й лікування пневмоній Республіки Білорусь (2012) [36].

Попри багаторічну історію широкого використання, левофлоксацин залишається одним із найбільш успішних антибіотиків, що застосовуються для лікування НП. Зокрема, в останній версії погоджувальних рекомендацій ERS/ESCMID (ERS — Європейське респіраторне товариство) респіраторні фторхінолони, у тому числі левофлоксацин, розглядаються як альтернативні препарати для лікування НП в амбулаторних умовах і як один із варіантів вибору АБТ у стаціонарі [35].

Антибіотики, застосування яких приводить до більш швидкого усунення симптомів, можуть зменшувати термін перебування пацієнта в стаціонарі. Регрес симптомів досягається за рахунок відмінних фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей АП. Підвищена доза левофлоксацину 750 мг порівняно з 500 мг збільшує пік концентрації (C_{max}) та AUC майже вдвічі, що може приводити до більш швидкого й більш повного знешкодження бактерій, а також до запобігання виникненню бактеріальної резистентності. Збільшення дози може впливати на термін застосування АП, загальні витрати на лікування й частоту побічних реакцій. Така концепція була продемонстрована в декількох клінічних випробуваннях при лікуванні негоспітальної пневмонії легкого й середньотяжкого ступеня. Було показано, що 5-денна терапія левофлоксацином 750 мг порівнянна за клінічними й мікробіологічними результатами з 10-денним

застосуванням левофлоксацину 500 мг. Крім того, було показано, що застосування левофлоксацину 750 мг порівняно з 500 мг призводить до суттєвої економії коштів при лікуванні негоспітальної пневмонії. Ці дані зумовили включення підвищеної дози левофлоксацину (750 мг) у рекомендації провідних міжнародних настанов для лікування негоспітальної пневмонії.

Маємо багаторічний власний позитивний досвід використання в клінічній практиці препарату левофлоксацин 750 мг для внутрішньовенного введення в комплексі інтенсивної терапії хворих, які знаходились у критичних станах внаслідок гнійно-септичних ускладнень хірургічної патології, у тому числі внаслідок тяжких негоспітальних пневмоній в умовах стаціонару. Ми використовували брендовий препарат Лефлоцин® 750 виробництва вітчизняної фармацевтичної корпорації «Юрія-Фарм» як у режимі монотерапії, так і в режимі комбінованої протимікробної терапії залежно від тяжкості стану хворого й характеру патології. Лефлоцин® у дозі 750 мг вводили внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 5 днів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. *Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. Review* // C. Cillóniz, D. Rodríguez-Hurtado, A. Torres // *Med. Sci.* — 2018. — 6. — 35.
2. *Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study* // A. Bjarnason, J. Westin, M. Lindh et al. // *Open Forum Infectious Diseases.* — 2018 Feb. — 5(2). [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804852/>.
3. *Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management* / A. Kaysin, A.J. Viera // *American Family Physician.* — 2016. — 94(9). — 698-706. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929242>.
4. Lee J.S., Giesler D.L., Gellad W.F., Fine M.J. *Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review* // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315, № 6. — P. 593-602. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26864413>.
5. Heron M. *Deaths: Leading Causes for 2016* // *National Vital Statistics Reports.* — 2018. — Vol. 67, № 6. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr67/nvsr67_06.pdf.
6. *Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014* / D.C. Marshall, R.J. Goodson, Yiwang Xu et al. // *Respir. Res.* — 2018. — Vol. 9. — 81. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29728122>.
7. Chalmers J., Campling J., Ellsbury G. et al. *Community-acquired pneumonia in the United Kingdom: a call to action* // *Pneumonia.* — 2017. — Vol. 9. — 15. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628444/pdf/41479_2017_Article_39.pdf.

8. 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: Видання офіційне / [Ю.І. Феценко, К.О. Белослудцева, О.А. Голубовська та ін.]. — К., НАМН України, 2016. — 111 с. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pneumonia_guidelines_2016.pdf.
9. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. IDSA/ATS / L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto et al. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2007. — 44, Suppl. 2. — S27-S63. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.infectiousdiseasesadvisor.com/home/clinical-charts/community-acquired-pneumonia-guidelines/>.
10. Журавльова Л.В., Кривоносова О.М. Ключові питання фармакотерапії хворих на негоспітальну пневмонію // *Практикуючий лікар*. — 2012. — № 3. — С. 28-34.
11. Приходько В.Ю. Негоспітальна пневмонія // *Семейная медицина*. — 2015. — № 5. — С. 46-52.
12. Перцева Т.А., Дмитриченко В.В. Шкали для оцінки тяжкості стану хворих на негоспітальну пневмонію // *Український пульмонологічний журнал*. — 2013. — № 1. — С. 24-30.
13. Феценко Ю.І., Дзюблик О.Я. Антибактеріальна терапія у хворих на негоспітальну пневмонію в стаціонарних умовах // *Український пульмонологічний журнал*. — 2006. — № 2. — С. 5-8.
14. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of Antibiotic Administration and Outcomes for Medicare Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 637-644.
15. Дворецкий Л.И. Пожилой больной с внебольничной пневмонией // *РМЖ. Болезни дыхательных путей*. — 2012. — № 6. — С. 300-305.
16. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бычкова С.А. Выбор антибиотика для лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 1(205). — С. 7-9.
17. Raz-Pasteur A., Shasha D., Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2015. — Vol. 46(3). — 242-248.
18. Shorrra A.F., Khashabb M.M., Xiangb J.X. et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients // *Respiratory Medicine*. — 2006. — 100(12). — 2129-36. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730170>.
19. Belforti R.K., Lagu T., Haessler S. et al. Association Between Initial Route of Fluoroquinolone Administration and Outcomes in Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia // *Clin. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 63. — 1-9.
20. Снігир Н.В., Сабадаш В.Є., Пехенько В.С., Одинець М.О. Левофлоксацин — максимально ефективне лікування інфекцій у пульмонології // *Мистецтво лікування*. — 2016. — № 5/6. — С. 131-132.
21. Tolentino A.C., Seabra E., Tanaka E. Cost Analysis of Levofloxacin 750 mg during 5 days vs Levofloxacin 500 mg during 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia under the Brazilian Public Hospital Perspective // *Value In Health*. — 2016. — Vol. 19, Issue 7. — P. A910. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)30714-8/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)30714-8/abstract).
22. Suratini S., Sauriasari R., Hamadah F., Kusumaeni T. Cost-effectiveness analysis of ceftriaxone-azithromycin combination and single levofloxacin as empirical antibiotics in community-acquired pneumonia inpatients at persahabatan hospital // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* — 2017. — Vol. 10, Suppl. 5. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/23112>.
23. Andriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009) // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, Suppl. 6. — P. 47-56.
24. Drlica K., Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. — 1997. — Vol. 61. — P. 377-92.
25. Hawkey P.M. Mechanisms of quinolone action and microbial response // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 51 (Suppl. S1). — P. 29-35.
26. Anderson M.I., MacGowan A.P. Development of the quinolones // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 51 (Suppl. S1). — P. 1-11.
27. Croom K.F., Goa K.L. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States // *Drugs*. — 2003. — Vol. 63(24). — P. 2769-802.
28. Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin. A review of its use a high-dose, short-course treatment for bacterial infection // *Drugs*. — 2008. — Vol. 68(4). — P. 535-65.
29. Dunbar L.M., Khashab M.M., Kahn J.B. et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — Vol. 20(4). — P. 555-563.
30. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37(6). — P. 752-60.
31. Zaytsev A., Makarevich A. Cost-Effectiveness Analysis of High-Dose Levofloxacin Therapy of Patients With Community-Acquired Pneumonia // *Value In Health*. — 2004. — 17. — A323-A686.
32. Schein J., Janagap-Benson C., Grant R., Sikirica V., Doshi D., Olson W. A comparison of levofloxacin and moxifloxacin use in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) patients in the US: focus on length of stay // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008 Mar. — Vol. 24(3). — P. 895-906.
33. Langtry H.D., Lamb H.M. Levofloxacin: its use in infections of respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract // *Drugs*. — 1998 Sep. — Vol. 56. — P. 487-515.
34. Owens R.C., Ambrose P.G. Atimicrobial safety: focus on fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Suppl. 2. — P. 144-57.
35. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2011. — Vol. 17 (Suppl. 6). — P. 1-59.
36. Клинический протокол диагностики и лечения пневмоний: Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь. 05.07.2012, № 768.

Отримано 20.01.2019 ■

Нестеренко А.Н., Прокопенко Б.Б., Нестеренко Е.А., Воробьева Т.И.

Донецкий национальный медицинский университет Министерства здравоохранения Украины, г. Краматорск, Украина

Обоснование целесообразности применения левофлоксацина 750 мг внутривенно для лечения тяжелых негоспитальных пневмоний в условиях стационара (обзор литературы)

Резюме. Проведен эпидемиологический анализ актуальных (за 2014–2018 годы) показателей заболеваемости, смертности и современных подходов к диагностике и лечению тяжелой негоспитальной пневмонии во всем мире, в Европе, в Украине. Приведены рекомендации международных руководств и украинского адаптированного клинического руководства, основанного на доказательствах, с унифицированным протоколом оказания медицинской помощи взрослым пациентам с негоспитальной пневмонией (2016). Представлены данные международных исследований по целесообразности применения пятидневного курса левофлоксацина 750 мг для внутривенного введения 1 раз в сутки в комплексе интенсивной терапии тяже-

лых негоспитальных пневмоний в условиях стационара у взрослых пациентов. Указанный режим введения препарата следует считать оптимальным с фармакокинетических, фармакодинамических и этиотропных позиций как компонент комбинированной противомикробной терапии. Это, в частности, позволяет воздействовать на внутриклеточные патогены — возбудители атипичной пневмонии; предупреждать развитие бактериальной резистентности, сокращать сроки антибактериальной терапии, снижать общие затраты на лечение и частоту развития побочных реакций.

Ключевые слова: тяжелая негоспитальная пневмония; лечение в стационаре; левофлоксацин 750 мг внутривенно; обзор

O.M. Nesterenko, B.B. Prokopenko, O.O. Nesterenko, T.I. Vorobiova

Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kramatorsk, Ukraine

Rationale for the use of levofloxacin 750 mg intravenously for the treatment of severe community acquired pneumonia in the hospital (literature review)

Abstract. An epidemiological analysis of current (2014–2018) morbidity, mortality and current approaches to the diagnosis and treatment of severe community-acquired pneumonia worldwide, in Europe, in Ukraine, has been carried out. The recommendations of the international guidelines and Ukrainian adapted evidence-based clinical guidelines with a unified protocol for providing medical care to adult patients with community-acquired pneumonia (2016) are given. The paper presents data from international studies on the feasibility of using a five-day course of 750 mg levofloxacin for intravenous administration 1 time a day as a part of intensive care of adult

patients with severe community-acquired pneumonia in the hospital. The specified mode of drug administration should be considered an optimal one from the pharmacokinetic, pharmacodynamic and etiotropic positions as a component of the combined antimicrobial therapy. This allows affecting, inter alia, the intracellular pathogens — the causative agents of atypical pneumonia; preventing the development of bacterial resistance; reducing the time of antibiotic therapy; reducing the total cost of treatment and the incidence of adverse reactions.

Keywords: severe community acquired pneumonia; hospital treatment; levofloxacin 750 mg intravenously; review

ЛЕФЛОЦИН® 750 —

ЕМПІРИЧНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТА

З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ОПТИМАЛЬНИМ КУРСОМ

- **Висока клінічна ефективність по відношенню до потенційних збудників негоспітальної та нозокоміальної пневмонії (включаючи пневмококи, атипові й грамнегативні мікроорганізми)¹**
- **Добре проникає у вогнище запалення²**
- **Активно впливає на мікроорганізми, які знаходяться в біоплівках³**



1. Кашаева Л.Н., Саперов В.Н. Профилактика пневмонии у больных острым нарушением мозгового кровообращения. 2003.
2. Hiroshi Mukae et al. Efficacy and safety of levofloxacin in patients with bacterial pneumonia evaluated according to the new «Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections». Abstract. J Infect Chemother 2014; 20:7417-422.
3. Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии // Пульмонология и аллергология. — 2013. — № 4. — С. 60-64.

Скорочена інструкція з медичного застосування лікарського засобу Лефлоцин® (LEFLOXIN)

Склад. Діюча речовина: левофлоксацин (1 мл розчину містить левофлоксацину натрію дигідрату у перерахуванні на 100% речовину 5 мг). Допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами: негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; (для вищезгаданих інфекцій лікарський засіб слід застосовувати лише тоді, коли застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендовані для початкового лікування цих інфекцій, є недоцільним або неможливим); ускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрит); хронічний бактеріальний простатит; легенева форма сибірської виразки; профілактика після контактів та лікування. Протипоказання. Підвищена чутливість до левофлоксацину, або до інших хінолонів, або до будь-якого інгредієнта препарату; епілепсія; скарги на побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів; діти та підлітки; вагітність; період годування груддю. Побічні реакції. Інфекції та інвазії — нечасто (грибкові інфекції, включаючи інфекції, спричинені грибами роду Candida; резистентність патогенних мікроорганізмів). З боку кровоносної та лімфатичної систем: нечасто — лейкопенія, еозинфілія; рідко — тромбоцитопенія, нейтропенія; частота невідома — панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко — набряк Квінке, підвищена чутливість; частота невідома — анафілактичний шок, анафілоїдний шок. Порушення обміну речовин і харчування: рідко — анорексія; дуже рідко — гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет; частота невідома — гіперглікемія, гіпоглікемічна кома. З боку пошкодження: частіше — безсоння; нечасто — тривожність, сплутаність свідомості, нервозність; рідко — психотичні реакції (наприклад, із галюцинаціями, параноєю), депресія, агітація, порушення сну, нічні жахи; частота невідома — психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства. З боку нервової системи: частіше — головний біль, запаморочення; нечасто — сонливість, тремор, дистезія; рідко — судороги; частота невідома — периферична сенсорна нейропатія, периферична сенсорна моторна нейропатія, паросмія, у тому числі аносмія; дискінезія, екстрапірамідні розлади, агевзія, неприємність, добровільна внутрішньочерепна гіпертензія. З боку органів зору: рідко — порушення зору, такі як затуманений зір; частота невідома — транзиторна втрата зору. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто — вертиго; рідко — шум у вухах; частота невідома — втрата слуху, погіршення слуху. З боку серцево-судинної системи: рідко — тахікардія, відчуття серцебиття; частота невідома — шумочкова тахікардія, що може привести до зупинки серця; шумочкова аритмія та шумочкова тахікардія типу «пірекс». З боку судинної системи: частіше — флебіт; рідко — артеріальна гіпотензія. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто — задишка; частота невідома — бронхоспазм, алергічна пневмонія. З боку шлунково-кишкового тракту: частіше — діарея, блювання, нудота; нечасто — біль в животі, диспепсія, метеоризм, запор; частота невідома — геморагічна діарея, яка рідко може бути ознакою ентероколіту, включаючи псевдомембранозний коліт. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: частіше — підвищення рівня печінкових ферментів (АлАТ/АсАТ, лужна фосфатаза, ГГТ); нечасто — підвищення рівня білірубіну в крові; частота невідома — жовтяниця і тяжкі ураження печінки, у тому числі випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, насамперед у хворих з тяжкими основними захворюваннями. З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто — висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз; частота невідома — токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса — Джонсона, поліморфна еритема, реакції фотосенсибілізації. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто — артралгія, міалгія; рідко — ураження сухожиль, включаючи теніт (наприклад, ахіллового сухожилья); м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів із myasthenia gravis; частота невідома — гострий некроз скелетних м'язів, розрив сухожиль (наприклад, ахіллового сухожилья), розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит. З боку сечовидільної системи: нечасто — підвищення рівня креатиніну в крові; рідко — гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту). Загальні розлади та реакції в місці введення: частіше (стосуються тільки форми препарату для внутрішньовенного введення) — реакція у місці інфузії (біль, почервоніння); нечасто — астенія; рідко — пірексія; частота невідома — біль (у тому числі біль у спині, грудній клітці та кінцівках).

Номер реєстраційного посвідчення: UA/8639/01/01. Нказ МОЗ № 614 від 04.04.2018.

Перед призначенням Лефлоцину® (LEFLOXIN), будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції.

Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів й для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ООО «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати Лефлоцин® (LEFLOXIN) в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції.

ЮРІЯ-ФАРМ

03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42
www.uf.u

