

УДК 616.24 002 085.281

И. Г. БЕРЕЗНЯКОВ

/Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина/

## Высокодозовые краткие курсы левофлоксацина для лечения больных внебольничными пневмониями: анализ аргументов «за» и «против»

### Резюме

Краткие высокодозовые курсы левофлоксацина по 750 мг/сутки сроком на 5 дней являются эффективным, безопасным и экономически выгодным методом лечения больных внебольничной пневмонией, госпитализированных в терапевтические отделения. Вводить левофлоксацин следует внутривенно на протяжении всего курса лечения, либо использовать ступенчатую терапию. Приоритетными кандидатами на проведение краткого высокодозового курса левофлоксацина по 750 мг/сутки сроком на 5 дней являются пациенты, которые принимали β-лактамы по любому поводу в предшествующие 3 месяца, и у которых нет убедительных оснований предполагать туберкулез легких.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, левофлоксацин 750 мг/сутки, краткие высокодозовые курсы, госпитализированные больные

В 2008 г. Комиссия по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) официально одобрила четыре показания для использования высокодозовых кратких курсов лечения левофлоксацином по 750 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. Одним из этих показаний является внебольничная пневмония (ВП). Основанием для включения ВП в данный перечень стали результаты крупного сравнительного исследования, в котором продемонстрированы сопоставимые эффективность и переносимость краткого высокодозового режима и традиционного курса левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Более того, при анализе *post hoc* (то есть не спланированном заранее, а проведенном после завершения исследования) установлено, что обратное развитие ряда симптомов пневмонии (в частности, нормализация температуры тела и прекращение выделения гнойной мокроты) быстрее происходит у больных, у которых применялся высокодозовый курс [1–4].

В упомянутом исследовании в обеих группах сравнения были пациенты, лечившиеся как амбулаторно, так и в стационаре, а также получавшие левофлоксацин и внутрь, и внутривенно, причем место лечения пациента и путь введения антибиотика определял лечащий врач [1]. В недавно опубликованном исследовании была подтверждена сопоставимая эффективность краткого высокодозового курса левофлоксацина (препарат вводился внутривенно) и 7–14-дневной ступенчатой терапии левофлоксацином в суточной дозе 500 мг у больных ВП (антибиотик вводился сначала внутривенно, а затем больных переводили на прием препарата внутрь) [5].

**Высокодозовые краткие курсы левофлоксацина по 750 мг/сутки сроком на 5 дней для лечения больных внебольничной пневмонией, госпитализированных в терапевтические отделения**

В 2017 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во время пересмотра перечня жизненно необходимых

лекарств поделили все антибиотики на три группы: 1) доступные; 2) ограниченного доступа; 3) антибиотики резерва [6]. Доступные антибиотики представляют собой препараты выбора или альтернативные средства для лечения 21 распространенного или тяжелого клинического синдрома, включая ВП. Антибиотики ограниченного доступа обладают большим, по сравнению с доступными антибиотиками, потенциалом возникновения резистентности, и являются препаратами выбора по ограниченному числу показаний. Хинолоны и фторхинолоны, включая левофлоксацин, вошли именно в эту группу. Более того, ни один из фторхинолонов не включен в перечень жизненно необходимых антибиотиков по показанию «внебольничная пневмония у взрослых», хотя некоторые другие препараты из числа антибиотиков ограниченного доступа в этом перечне присутствуют (табл. 1).

**Таблица 1.** Жизненно необходимые антибиотики по показанию «внебольничная пневмония у взрослых» (ВОЗ, 2017)

Внебольничная пневмония	Препарат выбора	Альтернативный препарат
Нетяжелая	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат
	Феноксиметилпенициллин	Доксициклин
Тяжелая	Цефотаксим*	Амоксициллин/клавуланат
	Цефтриаксон*	Кларитромицин*

Примечание. \* – антибиотики группы ограниченного доступа.

Каковы могут быть возражения против использования кратких высокодозовых курсов левофлоксацина в лечении больных ВП – хотя бы в качестве альтернативных средств? Попытаемся сформулировать основные из них (рамочный список) и разобраться с тем,

соответствуют ли они действительности. Основное внимание будет сосредоточено на больных нетяжелой ВП, госпитализированных в терапевтические отделения, поскольку краткие высокодозовые курсы левофлоксацина у пациентов с тяжелой ВП, нуждающихся в госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, не тестировались.

#### Рамочный список

Возможные возражения против использования кратких высокодозовых курсов левофлоксацина в лечении больных внебольничной пневмонией

1. Низкая чувствительность ключевых возбудителей?
2. Несоответствие фармакокинетическим/ фармакодинамическим критериям эффективности вмешательства?
3. Монотерапия фторхинолонами уступает по эффективности комбинации β-лактама и макролида?
4. Назначение фторхинолонов препятствует своевременной диагностике туберкулеза легких и снижает эффективность противотуберкулезной терапии?
5. Небезопасность лечения фторхинолонами?
6. Высокодозовые краткие курсы экономически невыгодны?

Итак, **возражение первое:** ключевые возбудители ВП характеризуются низкой чувствительностью к респираторным фторхинолонам.

Ключевыми бактериальными возбудителями ВП являются два типичных (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*) и три атипичных (т.е. не растущих на обычных средах для культурального исследования) микроорганизма (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*). Другие бактерии (стрептококки, отличные от пневмококков, стафилококки, энтеробактерии, неферментирующие микроорганизмы) встречаются при ВП сравнительно редко.

Следует отметить, что *L. pneumophila* часто вызывает пневмонии в странах Средиземноморского бассейна, но в Украине, по-видимому, этот возбудитель не актуален. Сообщения прошлых лет о существенной частоте пневмоний, вызванных хламидиями (хламидофилами), основывались на результатах серологических исследований и не подтверждаются данными современных исследований с использованием молекулярных технологий [7]. Левофлоксацин активен в отношении атипичных возбудителей ВП (как вышеперечисленных, так и микоплазм). В последние годы увеличивается количество сообщений о распространении резистентности микоплазм к макролидам, но не к фторхинолонам [8].

В Украине доступны данные о чувствительности пневмококков к антибиотикам за 2008–2009, 2011–2013 и 2014–2016 гг. Во всех трех исследованиях пневмококки сохраняли 100 % чувствительность к левофлоксацину. Для сравнения: чувствительность к макролидам (азитромицин и кларитромицин) за это время снизилась с 94–96 % до 84 % [9–11].

Чувствительность гемофильных палочек к антибиотикам в Украине тестировалась в 2011–2013 и 2014–2016 гг. Этот микроорганизм также сохраняет 100 % чувствительность к левофлоксацину. Можно добавить, что за этот период времени доля гемофильных палочек, вырабатывающих β-лактамазы (основной механизм резистентности к «незащищенным» аминопеницилинам), увеличилась примерно в 1,5 раза (с менее 5 % до более 7 %) [10, 11].

Таким образом, утверждение о низкой чувствительности ключевых возбудителей ВП к респираторным фторхинолонам не имеет ничего общего с действительностью.

**Возражение второе.** Фармакокинетические/фармакодинамические характеристики респираторных фторхинолонов, в частности левофлоксацина, не соответствуют критериям эффективности вмешательства.

Для того чтобы предсказать, будет ли тот или иной антибиотик эффективным в лечении конкретного заболевания, мало знать спектр активности выбранного препарата и чувствительность к нему наиболее вероятных возбудителей инфекции. Большое значение придается и фармакокинетическим/фармакодинамическим (ФК/ФД) характеристикам.

Фармакокинетика занимается изучением с количественной и качественной сторон закономерностей прохождения и превращения лекарственных препаратов в организме. Применительно к антибиотикам наибольшее значение имеют следующие ФК параметры:

- объем распределения;
- клиренс;
- максимальная концентрация в плазме при введении одной дозы ( $C_{max}$ );
- период полувыведения из плазмы крови;
- площадь под фармакокинетической кривой (ПФК).

Фармакодинамика связывает ФК показатели с фармакологическим эффектом. Эффективность антибактериальной терапии наиболее точно можно предсказать с помощью ФК/ФД параметров. В экспериментальных условиях установлено, что скорость и выраженность антимикробной активности антибиотиков зависит от сложных взаимодействий между концентрациями препарата в очаге инфекции, бактериальной нагрузкой, фазой бактериального роста и минимальной подавляющей концентрацией (МПК) возбудителя. Лучше всего с клинической эффективностью фторхинолонов соотносятся такие ФК/ФД параметры, как ПФК/МПК и, в меньшей степени,  $C_{max}$ /МПК [12]. В частности, если величина ПФК/МПК превышает 125, то фторхинолон окажется эффективным при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, если больше 30 – то при лечении пневмококковых инфекций.

Например, при использовании левофлоксацина в терапии пневмококковых инфекций величина ПФК/МПК превышает 30, в то время как при лечении ципрофлоксацином, даже в высоких дозах – нет. Поэтому применение ципрофлоксацина в терапии инфекций, вызванных (либо предположительно вызванных) пневмококками – грубая врачебная ошибка – даже в случаях высокой чувствительности пневмококков к этому антибиотику в том или ином регионе.

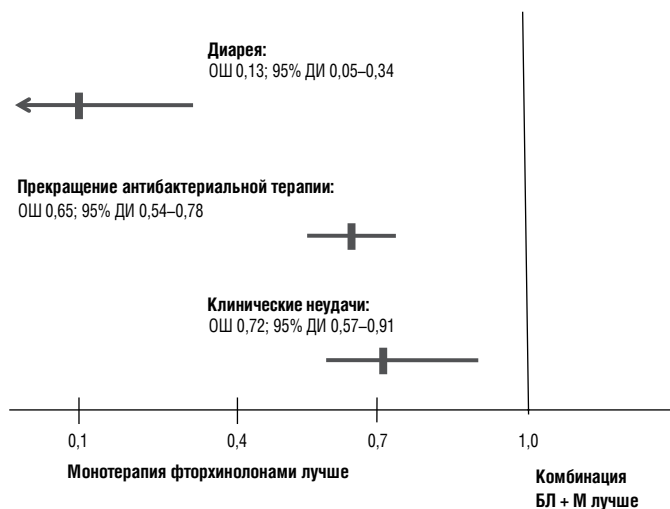
Что касается гемофильных палочек, то показатели ПФК/МПК респираторных фторхинолонов существенно превышают минимально необходимые 125.

Таким образом, утверждение о несоответствии ФК/ФД характеристик респираторных фторхинолонов (левофлоксацина и моксифлоксацина) критериям эффективности вмешательства у больных ВП не соответствует действительности.

**Возражение третье.** Монотерапия фторхинолонами у больных нетяжелой ВП уступает по эффективности комбинации β-лактама и макролида.

В недавнем мета-анализе рандомизированных клинических исследований (РКИ) сравнивали эффективность монотерапии

любим фторхинолоном или макролидом с комбинированной терапией β-лактамом и фторхинолоном или макролидом у взрослых, больных ВП. В окончательный анализ вошло 16 исследований (всего 4809 чел.), выполненных, за единственным исключением, у госпитализированных в терапевтические отделения пациентов [13]. Первичная конечная точка анализа – смертность от всех причин в ближайшие 30 дней – была низкой, а различия между всеми группами сравнения отсутствовали. Вторичными конечными точками исследования были клинические и микробиологические неудачи, прекращение антибактериальной терапии и побочные эффекты. Монотерапия фторхинолонами, по сравнению с комбинацией β-лактама и макролида, ассоциировалась с меньшим риском клинических неудач, прекращения лечения и возникновения диареи (по данным 9 РКИ, рис. 1). Комбинация β-лактама с фторхинолоном, по сравнению с монотерапией фторхинолоном, не приводила к улучшению исходов (данные 3 РКИ).



Примечание. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; БЛ – β-лактамы; М – макролиды.

**Рис. 1.** Сравнительная эффективность монотерапии фторхинолонами и комбинированной антибактериальной терапии β-лактамом и макролидом у больных внебольничной пневмонией

Таким образом, монотерапия фторхинолонами у госпитализированных в терапевтические отделения больных ВП превосходит по эффективности комбинацию β-лактама с макролидом и лучше переносится. Более того, добавление β-лактама к фторхинолону не улучшает исходы заболевания, по сравнению с монотерапией фторхинолоном.

**Возражение четвертое.** Назначение фторхинолонов препятствует своевременной диагностике туберкулеза легких и снижает эффективность противотуберкулезной терапии.

Прежде всего, следует подчеркнуть, что заболеваемость туберкулезом в разных регионах мира различается. К сожалению, в Украине она остается высокой. Высокая она и в ряде расположенных недалеко от Украины стран, например, в Болгарии. Тем не менее, высокодозовые краткие курсы лечения ВП левофлоксацином, в соответствии с действующими международными и национальными рекомендациями, являются адекватными даже в регионах, эндемичных по туберкулезу. В частности

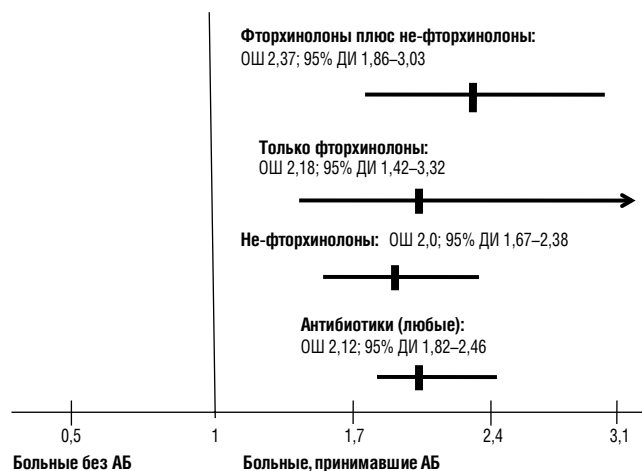
использование фторхинолонов для лечения больных ВП не ограничивается ни в Украине, ни в Европе (а Болгария – член Европейского Союза) [14, 15].

Высокодозовые краткие курсы лечения ВП левофлоксацином не следует использовать у больных при наличии клинического подозрения на туберкулез легких, например, у лиц с длительностью легочной симптоматики свыше двух недель в сочетании с верхнедолевой локализацией инфильтративных изменений на рентгенограммах легких, кашлем, лихорадкой, ночными потами, потерей в весе, образованием полостей в легких, лейкоцитозом  $<12 \times 10^9/\text{л}$ , лимфопенией – без предварительного исключения туберкулеза [16].

Промедление с постановкой диагноза туберкулеза не является чем-то исключительным в клинической практике. Различают задержку с постановкой диагноза туберкулеза, связанную с пациентом (составляет примерно 4 недели и обусловлена несвоевременным обращением за медицинской помощью), и связанную со здравоохранением (приблизительно 3–5 недель) [17]. В мета-анализе четырех исследований установлено, что у больных, получавших фторхинолоны, задержка с постановкой диагноза и началом лечения туберкулеза легких составляла, в среднем, 19 дней, по сравнению с пациентами, получавшими не-фторхинолоновые антибиотики [18]. Однако, хотя авторы намеревались изучить влияние предшествующей антибактериальной терапии по поводу ВП, на самом деле, пациенты, включенные в мета-анализ, получали фторхинолоны и по многим другим показаниям, включая инфекции мочевыводящих путей и раневые инфекции [16, 18].

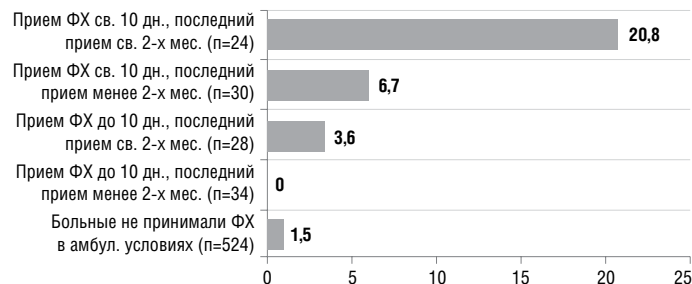
В крупном популяционном исследовании в Британской Колумбии (Канада) проанализированы данные более 1,5 тысяч больных активным туберкулезом легких, принимавших и не принимавших антибиотики на протяжении 6 мес., предшествовавших началу противотуберкулезной терапии. У больных, получавших антибиотики, риск задержки с началом специфического лечения, связанной со здравоохранением, более чем в 2 раза превышал таковой в группе лиц, не принимавших антибиотики. Однако после стратификации по типам антибиотиков, которые принимали пациенты, не выявлено каких-либо различий между не-фторхинолоновыми препаратами, только фторхинолонами и комбинацией фторхинолонов с не-фторхинолонами (рис. 2) [19]. Эти данные свидетельствуют, что промедление с началом противотуберкулезного лечения, скорее всего, связаны с диагностической неопределенностью (сомнениями в диагнозе туберкулеза).

Фторхинолоны играют важную роль в лечении туберкулеза. В исследовании, выполненном в Теннесси (США), проанализирована связь между длительностью и сроками приема фторхинолонов и возникновением резистентности к данному классу препаратов у *Mycobacterium tuberculosis*. Оказалось, что длительность приема фторхинолонов более 10 дней ассоциировалась с возникновением резистентности существенно чаще, чем менее продолжительные курсы. Чаще всего резистентность микобактерий к фторхинолонам отмечалась у больных, принимавших фторхинолоны свыше 10 дней за 60 и более дней до постановки диагноза туберкулеза (рис. 3) [20].



Примечание. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; АБ – антибиотики.

**Рис. 2.** Риск задержки с началом противотуберкулезного лечения после первого контакта больного со службой здравоохранения у больных, принимавших и не принимавших антибиотики в предшествующие 6 месяцев



Примечание. ФХ – фторхинолоны

**Рис. 3.** Резистентность *M. Tuberculosis* к фторхинолонам (%) в зависимости от длительности их приема ( $\leq 10$  дней по сравнению с  $> 10$  дней) и сроков последнего приема ( $\leq 60$  дней по сравнению с  $> 60$  дней) до постановки диагноза туберкулеза

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

1. У больных с инфекциями нижних дыхательных путей, у которых в последующем диагностируют туберкулез, эмпирическое лечение любым антибиотиком может увеличивать время до постановки диагноза туберкулеза.

2. Промедление с постановкой диагноза туберкулеза – распространенное явление, даже в отсутствие эмпирической антибактериальной терапии, включая фторхинолоны.

3. Краткие курсы лечения фторхинолонами (например, 5-дневные) ассоциируются с существенно меньшим риском возникновения резистентности микобактерий к фторхинолонам, чем более продолжительные (свыше 10 дней).

В заключение можно добавить, что, согласно результатам недавних исследований, выполненных в Азии, эмпирическое использование фторхинолонов 1) улучшает выживаемость больных туберкулезом, находящихся в критическом состоянии, у которых заболевание клинически (почти) не отличается от тяжелой пневмонии [21]; 2) не ассоциируется с негативными исходами (в случае продолжительного (7 и более дней) приема до постановки диагноза туберкулеза) у больных с нарушенным иммунитетом (ВИЧ-инфицированные, больные опухолью, циррозом печени, хронической почечной недостаточностью, лица, получающие иммуносупрессивную терапию) [22].

**Возражение пятое.** Лечение фторхинолонами небезопасно.

Прием любого медикамента может вызвать нежелательные лекарственные явления. Но, в целом, респираторные фторхинолоны относятся к безопасным лекарствам. Вот некоторые доказательства:

- анафилактические реакции на фторхинолоны регистрируются с частотой 1,8–2,3 случая на 10 млн дней лечения [23], в частности, на левофлоксацин – 1 случай на 1 млн больных [24];
- риск лекарственного поражения печени при лечении левофлоксацином и другими фторхинолонами (ципрофлоксацин, моксифлоксацин) примерно в 3 раза ниже, чем при лечении тетрациклином, в 60 – эритромицином, кларитромицином и пеницилинами, в 300 – ко-тримоксазолом и амоксициллин/клавуланатом [25];
- дисгликемию при использовании левофлоксацина, цiproфлоксацина и моксифлоксацина регистрируют существенно реже, чем при лечении гатифлоксацином [26].

В недавнем исследовании проанализирована связь между лечением макролидами и фторхинолонами и возникновением кардиальных осложнений у больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения. Анализ проводился *post hoc*, то есть после завершения исследования, в котором ранее было продемонстрировано отсутствие различий в общей смертности при сравнении трех режимов стартовой АБТ: монотерапии  $\beta$ -лактамами, комбинации  $\beta$ -лактама с макролидом и монотерапии фторхинолонами.

Оценивали возникновение или усугубление трех типов кардиальных осложнений: аритмий, сердечной недостаточности и ишемии миокарда. Риск всех кардиальных осложнений при лечении моксифлоксацином и, в особенности, левофлоксацином, был существенно ниже, чем в случае монотерапии  $\beta$ -лактамами (рис. 4). Напротив, при лечении эритромицином он оказался более чем в полтора раза выше, главным образом, вследствие существенного возрастания риска появления или усугубления сердечной недостаточности (отношение шансов (ОШ) 1,89; 95% ДИ 1,22–2,91). При этом риск всех кардиальных осложнений у больных ВП, получавших азитромицин или кларитромицин, не отличался от такового при лечении  $\beta$ -лактамами. Авторы объяснили повышение риска при использовании эритромицина перегрузкой объемом и натрием (95% больных получали этот антибиотик внутривенно), в то время как в Нидерландах, где проводилось исследование, азитромицин и кларитромицин доступны только в лекарственных формах для приема внутрь.

Кроме того, эритромицин может уступать другим макролидам по выраженности противовоспалительного действия, что способно привести к увеличению случаев сердечной недостаточности, если последняя провоцируется главным образом провоспалительными цитокинами. Следует добавить, что в случаях использования левофлоксацина и моксифлоксацина более половины пациентов получали их парентерально [27].

**Возражение шестое.** Высокодозовые краткие курсы левофлоксацина по 750 мг/сутки сроком на 5 дней экономически невыгодны.

Нетрудно подсчитать, что в классическом исследовании, в котором сравнивали эффективность короткого высокодозового (по 750 мг/сутки 5 дней) и традиционного курса лечения больных ВП левофлоксацином (по 500 мг/сутки 10 дней) курсовая доза антибиотика была меньше в случае использования первого из них [1]. В другом цитированном ранее исследовании [5], в котором парентеральная 5-дневная терапия левофлоксацином (по 750 мг/сутки на протяжении 5 дней) сравнивалась со ступенчатой терапией левофлоксацином в стандартной дозе на протяжении 7–14 дней (что, может быть, даже ближе к реальной клинической практике), потребление антибиотика в пересчете на 1 пациента в последней группе было в 1,4 раза выше.

Недавно опубликовано исследование, выполненное в Европе (Нидерланды), в котором три самых популярных режима лечения больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения, сравнивали с точки зрения стоимости и эффективности. Речь идет о монотерапии β-лактамами, фторхинолонами и комбинации β-лактама с макролидом. Авторы не выявили различий между сравниваемыми режимами терапии, однако в абсолютных величинах лечение фторхинолонами обходилось в среднем примерно на 300–400 евро дешевле [28].

При всех различиях в системах здравоохранения в разных странах нет никаких оснований утверждать, что высокодозовые краткие курсы левофлоксацина невыгодны с экономической точки зрения.

Итак, на все шесть перечисленных в рамочном списке возражений получены отрицательные ответы. Однако на пути внедрения высокодозовых кратких курсов левофлоксацина (например, Лефлоцина® 750) в практику лечения госпитализированных больных ВП могут возникнуть еще два препятствия:

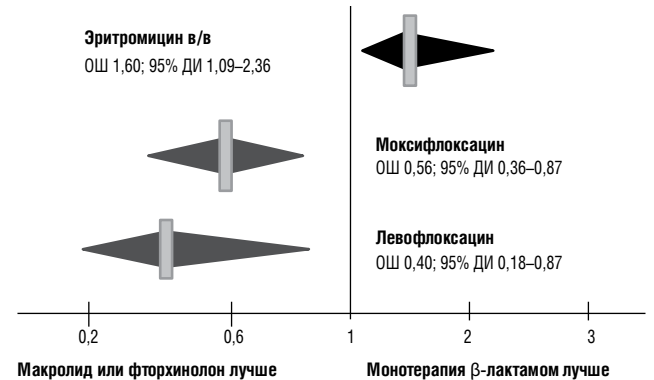
- затруднения с выбором оптимального пути введения препарата (внутривенно или внутрь);
- неспособность определить, в каких именно случаях следует отдавать предпочтение кратким высокодозовым курсам.

Остановимся на них подробнее.

1. Какому пути введения левофлоксацина следует отдавать предпочтение?

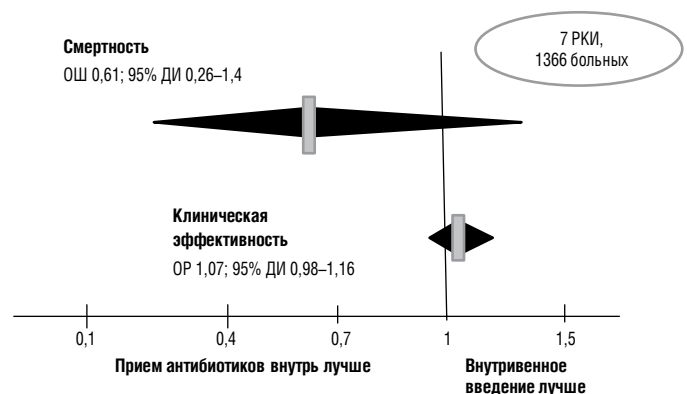
Сопоставив биодоступность лекарственных форм респираторных фторхинолонов для приема внутрь и парентерального введения наводит на мысль о предпочтительности перорального применения этих антибиотиков у госпитализированных больных ВП. Во-первых, лекарственные формы для приема внутрь дешевле форм для парентерального введения. Кроме того, отсутствуют расходы на приобретение соответствующих растворителей, инструментария (шприцев, систем для внутривенных инфузий и др.), на оплату труда медперсонала. Во-вторых, внутривенное введение антибиотиков у больных с обычным уровнем иммунитета, госпитализированных с нетяжелой ВП, не имеет преимуществ перед пероральным приемом ни с точки зрения клинической эффективности, ни по влиянию на смертность (рис. 5) [29].

Аргументы в поддержку этой точки зрения были представлены в недавнем ретроспективном когортном исследовании, в котором проанализированы данные о больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения 340 госпиталей в США с 2007 по 2010 гг. и получавших – внутривенно или внутрь – левофлоксацин или моксифлоксацин [30]. Из 36 405 больных, включенных в окончательный



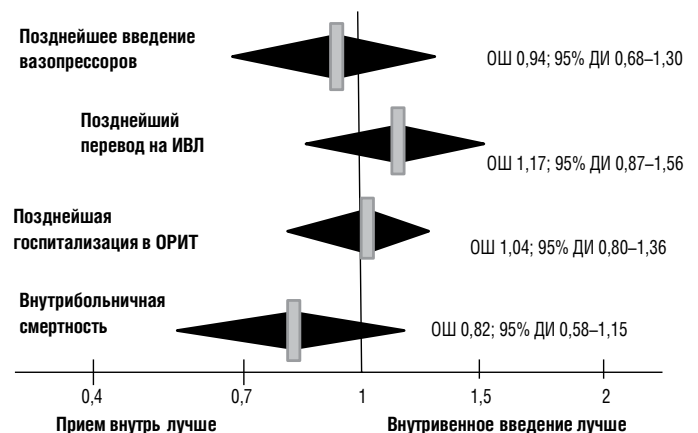
Примечание. ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Рис. 4. Любые кардиальные осложнения у больных внебольничной пневмонией, госпитализированных в терапевтические отделения



Примечание. ОР – относительный риск шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Рис. 5. Сравнительная эффективность внутривенного и перорального введения антибиотиков у больных с обычным уровнем иммунитета, госпитализированных с нетяжелой внебольничной пневмонией



Примечание. ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Рис. 6. Пути введения фторхинолонов и исходы у больных внебольничной пневмонией, госпитализированных в терапевтические отделения

анализ, 94 % изначально получали антибиотики парентерально и только 6 % принимали их внутрь. Авторы не выявили различий между пероральным и внутривенным введением фторхинолонов, ни по внутрибольничной смертности, ни по длительности пребывания в



стационаре, ни по количеству позднейших переводов в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), искусственной вентиляции легких, введении вазопрессоров (рис. 6). Таким образом, среди госпитализированных больных, получавших фторхинолоны по поводу ВП, не выявлено связи между первоначальным путем введения антибиотиков и исходами заболевания. Авторы пришли к заключению, что большинству больных можно назначать фторхинолоны внутрь без риска ухудшения симптоматики.

В действующих американских и европейских рекомендациях по лечению больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения, допускается возможность пероральной АБТ. Но именно что допускается. В частности, эксперты IDSA/ATS (Американского общества инфекционистов/Американского торакального общества) рекомендуют начинать лечение большинства госпитализированных пациентов с внутривенного введения антибиотиков, хотя некоторые больные без факторов риска тяжелой пневмонии могут получать лечение внутрь, в особенности антибиотиками с высокой биодоступностью, такими как фторхинолоны [31].

В этой рекомендации следует обратить внимание на два обстоятельства: «некоторые больные» и «без факторов риска тяжелой пневмонии». Почему госпитализированным больным с ВП антибиотики почти всегда назначают парентерально (по крайней мере, на начальном этапе лечения)? При внутривенном введении 100 % введенной дозы быстро поступает в системный кровоток (т.е. 100 % биодоступность) вне зависимости от приема пищи, отклонений в функционировании пищеварительного тракта, приема других медикаментов и прочее. Биодоступность большинства антибиотиков в лекарственных формах для приема внутрь менее 100 %, хотя у респираторных фторхинолонов она сопоставима с таковой в формах для парентерального введения. На преимущественный выбор парентерального пути введения антибиотиков могут влиять такие факторы: 1) наличие некоторых сопутствующих заболеваний (например, инфекционного эндокардита); 2) нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте (синдром мальабсорбции; тяжелая/стойкая тошнота и рвота; наличие назогастрального зонда и отсасывание через него содержимого желудка; документированная кишечная непроходимость; затруднения при глотании или нарушения сознания; шок и др.); 3) настроенность больного.

С факторами риска тяжелой пневмонии дело обстоит сложнее. Они не были четко прописаны в рекомендациях IDSA/ATS. В упомянутой выше работе, в которой не было выявлено связи между первоначальным путем введения фторхинолонов и исходами у больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения [30], тяжесть течения заболевания оценивали по таким параметрам как перевод в ОРИТ, искусственная вентиляция легких, введение вазопрессоров. Однако больные с нетяжелой ВП, которые могут лечиться в терапевтических отделениях, представляют собой неоднородную группу пациентов. В Европе наибольшей популярностью для оценки риска неблагоприятных исходов у больных ВП пользуется шкала CURB-65, которая включает в себя нарушения психического статуса, повышение уровня (азота) мочевины в крови и другие признаки. Пациенты с впервые выявленными отклонениями в психическом статусе или повышением концентрации (азота) мочевины могут сохранять способ-

ность принимать антибиотики внутрь и не нуждаться в переводе в ОРИТ, однако риск неблагоприятных исходов у них будет выше, чем у больных без соответствующих нарушений [32]. Более того, любая шкала, какой бы она ни была полезной и удобной, всегда представляет собой некое упрощение, по сравнению с реальной клинической практикой, и «абсолютизирует» отдельные клинические признаки – нередко в ущерб другим. Например, у больных с двусторонней пневмонией или с невысокой сатурацией (насыщением) крови кислородом риск неблагоприятных исходов а priori будет выше, чем, соответственно, у пациентов с односторонней ВП или более высокой сатурацией, однако ни первый, ни второй признаки не являются компонентами CURB-65.

Одними из ожидаемых преимуществ от назначения фторхинолонов внутрь является сокращение сроков пребывания больных ВП в стационаре (ввиду отсутствия необходимости в переводе пациентов с парентерального на пероральный прием медикаментов и связанных с этим обстоятельством задержек) и уменьшение расходов на лечение. Однако ни одно из этих предполагаемых преимуществ не нашло подтверждения в обсуждаемом исследовании [30]. Одинаковая стоимость лечения больных ВП разными лекарственными формами фторхинолонов объясняется, по-видимому, существенными отличиями американской системы здравоохранения от отечественной: за рубежом основные расходы на лечение связаны с госпитализацией, а не со стоимостью медикаментов.

Подведем итоги. Госпитализированным больным с нетяжелой ВП фторхинолоны могут назначаться внутрь только при соблюдении следующих условий: 1) отсутствуют сопутствующие заболевания, при которых требуется внутривенное введение антибиотиков (например, инфекционный эндокардит); 2) отсутствуют отклонения в функционировании пищеварительного тракта (синдром кишечной мальабсорбции, стойкая тошнота или рвота и т.д.); 3) больной настроен, а врач не возражает против приема антибиотиков внутрь. Во всех же остальных случаях (т.е. у подавляющего большинства пациентов) стартовая антибактериальная терапия фторхинолонами должна назначаться парентерально.

2. В каких именно случаях при лечении госпитализированных больных ВП следует отдавать предпочтение кратким высокодозовым курсам левофлоксацина по 750 мг/сутки сроком на 5 дней?

Два основных условия – это отсутствие клинического подозрения на туберкулез и отсутствие указаний на непереносимость фторхинолонов в анамнезе. Других жестких ограничений нет. Однако, учитывая общемировую тенденцию рассматривать фторхинолоны в качестве альтернативных средств, приоритетными кандидатами будут пациенты с ВП, которые принимали β-лактамы по любому поводу на протяжении трех месяцев, предшествовавших нынешнему заболеванию пневмонией, и лица с анамнестическими указаниями на непереносимость β-лактамов (аллергические реакции и другие нежелательные лекарственные явления).

**Заключение.** Высокодозовые краткие курсы лечения левофлоксацином больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения, ни в чем не уступают β-лактамам (в комбинации с макролидами или без них). Начинать лечение лучше с внутривенного введения препарата (например, Лефлоцин® 750). В последующем возможны как продолжение внутривенного введения левофлоксацина, так и перевод на ступенчатую терапию.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список использованной литературы

- High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm / L. M. Dunbar, R. G. Wunderink, M. P. Habib [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, No. 6. – P. 752–760.
- Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens / L. M. Dunbar, M. M. Khashab, J. B. Kahn [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20, No. 4. – P. 555–563.
- Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia patients / A. F. Shorr, M. M. Khashab, J. X. Xiang [et al.] // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100, No. 12. – P. 2129–2136.
- A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged  $\geq 65$  years with community-acquired pneumonia / A. F. Shorr, N. Zadeikis, J. X. Xiang [et al.] // Clin. Ther. – 2005. – Vol. 27, No. 8. – P. 1251–1259.
- A randomized, open, multicenter clinical study on the short course of intravenous infusion of 750 mg of levofloxacin and the sequential standard course of intravenous infusion/oral administration of 500 mg of levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia / T. Zhao, L.-A. Chen, P. Wang [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2016. – Vol. 8, No. 9. – P. 2473–2484.
- WHO Model List of Essential Medicines. 20th List (March 2017). – Доступно по адресу: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (посещение 12.03.2019)
- Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011–2012 / R. Dumke, C. Schnee, M. W. Pletz [et al.] // Emerging Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21, No. 3. – P. 426–434.
- Principi N. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae: its role in respiratory infection / N. Principi, S. Esposito // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – Vol. 68. – P. 506–511.
- Дзюблик Я. О. Пневмококова інфекція: стан проблеми в світі та в Україні / Я. О. Дзюблик // Укр. хіміотер. журнал – 2010. – № 1–2. – С. 22–27.
- Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–2013 in Ukraine / Y. Feshchenko, A. Dzyublik, T. Pertseva [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2016. – Vol. 71, Suppl. 1. – P. i63–i69.
- Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Ukraine and the Slovak Republic / D. Torumkuney, T. Pertseva, E. Bratus [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2018. – Vol. 73, Suppl. 5. – P. v28–v35.
- Березняков И. Г. Краткий справочник по эмпирическому использованию антибиотиков с лечебной и профилактической целью. Издание 2 / И. Г. Березняков. – К.: ТОВ НВП Інтерсервіс, 2018. – 224 с.
- Raz-Pasteur A. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with  $\beta$ -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis / A. Raz-Pasteur, D. Shasha, M. Paul // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2015. – Vol. 46, No. 3. – P. 242–248.
- Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. – К.: Національна медична академія наук України, 2016. – 108 с.
- Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17, Suppl 6. – P. 1–24.
- Community-acquired pneumonia and tuberculosis: differential diagnosis and the use of fluoroquinolones / R. F. Grossman, P.-R. Hsueh, S. H. Gillespie [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 18. – P. 14–21.
- Lange C. Advances in the diagnosis of tuberculosis / C. Lange, T. Mori // Respiriology. – 2010. – Vol. 15. – P. 220–240.
- Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / T. C. Chen, P. L. Lu, C. Y. Lin [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 15. – P. e211–e216.
- Is the delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis related to exposure to fluoroquinolones or any antibiotic? / M. Wang, J. M. Fitzgerald, K. Richardson [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15. – P. 1062–1068.
- Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure / R. A. Devasia, A. Blackman, T. Gebretsadik [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 365–370.
- Empirical use of fluoroquinolones improves the survival of critically ill patients with tuberculosis mimicking severe pneumonia / Y. T. Tseng, Y. C. Chuang, C. C. Shu [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol. 16. – P. R207.
- Impact of fluoroquinolone exposure prior to tuberculosis diagnosis on clinical outcomes in immunocompromised patients / J. Y. Lee, H. J. Lee, Y. K. Kim [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2016. – Vol. 60, No. 7. – P. 4005–4012.
- Blayac J. P. Fluoroquinolones and anaphylaxis / J. P. Blayac, D. Hillaire-Buys, V. Pinzani // Therapie. – 1996. – Vol. 51. – P. 417–418.
- Scherer K. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones // K. Scherer, A. Bircher // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2005. – Vol. 5. – P. 15–21.
- Andrade R. J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care / R. J. Andrade, P. M. Tulkens // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66. – P. 1431–46.
- Drug-induced hypoglycaemia. An update / C. Ben Salem, N. Fathallah, H. Hmouda [et al.] // Drug Saf. – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 21–45.
- Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial / D. F. Postma, C. Spironi, C. H. van Werkhoven [et al.] // BMC Inf. Dis. – 2019. – Vol. 19. – P. 17.
- Cost-effectiveness of antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: results from a cluster randomized cross-over trial / C. H. van Werkhoven, D. F. Postma, M.-J. J. Manger [et al.] // BMC Inf. Dis. – 2017. – Vol. 17. – P. 52.
- Marras T. K. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis / T. K. Marras, C. Nopmaneejumruslers, C. K. Chan // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116. – P. 385–393.
- Association between initial route of fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community-acquired pneumonia / R. K. Belforti, T. Lagu, S. Haessler [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 63, No. 1. – P. 1–9.
- Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. S27–72.
- Henriksen D. P. Fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community acquired pneumonia: a case of confounding by indication? / D. P. Henriksen, M. Brabrand // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 63, No. 5. – P. 706.

## Резюме

### Високодозові короткі курси левофлоксацину для лікування хворих на позалікарняні пневмонії: аналіз аргументів «за» і «проти»

I. Г. Березняков

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

Короткі високодозові курси левофлоксацину по 750 мг/добу терміном на 5 днів є ефективним, безпечним та економічно вигідним методом лікування хворих на позалікарняну пневмонію, які госпіталізовані в терапевтичні відділення. Левофлоксацин доцільно вводити внутрішньовенно протягом всього курсу лікування, або використовувати ступінчасту терапію. Пріоритетними кандидатами на проведення коротких високодозових курсів левофлоксацину по 750 мг/добу терміном на 5 днів є пацієнти, які приймали  $\beta$ -лактами з будь-якого приводу в попередні 3 місяці, та пацієнти, в яких немає переконливих підстав підозрювати туберкульоз легень.

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, левофлоксацин 750 мг/добу, короткі високодозові курси, госпіталізовані хворі

## Summary

### High-dose levofloxacin short courses for the treatment of patients with community-acquired pneumonia: an analysis of the pros and cons

I. G. Berezyakov

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

Short high-dose levofloxacin 750 mg a day for 5 days courses are an effective, safe and cost-effective treatment for patients with community-acquired pneumonia who are hospitalized in therapeutic departments. Levofloxacin should be injected intravenously throughout the course of treatment, or sequential therapy should be used. Priority candidates for a short high-dose courses of levofloxacin 750 mg a day for 5 days are patients who have taken  $\beta$ -lactams for any reason in the preceding 3 months and who have no convincing reason to assume pulmonary tuberculosis.

**Key words:** community-acquired pneumonia, levofloxacin 750 mg/day, short course of high dose, hospitalized patients