

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**О. Комисарова**, кандидат медицинских наук<sup>1</sup>,  
**Р. Абдуллаев**, доктор медицинских наук<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>МГМСУ, <sup>2</sup>ЦНИИТ РАМН  
**E-mail:** okriz@rambler.ru

*Левифлоксацин (Таваник) обладает спектром антибактериальной активности и благоприятными фармакокинетическими свойствами. В настоящем обзоре рассматриваются возможности применения левифлоксацина в лечении больных туберкулезом.*

**Ключевые слова:** фторхинолоны, туберкулез, лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза.

С учетом значительного нарастания во всем мире заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом [19] большое значение в современной физиатрии приобретает внедрение в практику новых и эффективных лекарств для лечения больных туберкулезом.

В настоящее время в лечении многих инфекций широко применяются антибактериальные препараты группы фторхинолонов (ФХ), которые обладают широким антимикробным спектром и благоприятными фармакокинетическими свойствами. ФХ также оказывают бактерицидный эффект в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ). В последние годы в связи с увеличением числа больных первичным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ предложено при подозрении на МЛУ-туберкулез (при контакте с больными МЛУ-туберкулезом) у впервые выявленных больных изначально (до получения данных о чувствительности МБТ) применять режимы химиотерапии, включающие препараты группы ФХ. Такая тактика позволяет значительно повысить эффективность лечения этого контингента больных, что делает использование ФХ в лечении МЛУ-туберкулеза актуальным [4]. Однако побочные реакции, вызываемые ими, могут ограничить возможности проведения полноценного курса противотуберкулезной химиотерапии. С этой точки зрения среди ФХ оптимальен левифлоксацин, который сочетает высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности [1, 28, 48].

Препарат разработан в конце 1980-х годов в Японии и предложен для применения после многократных клинических испытаний, проведенных в Европе, Америке, странах Азии [2, 29]. В России левифлоксацин зарегистрирован и разрешен для применения в 2000 г. под торговым названием Таваник (Group sanofi-aventis, Франция). В отличие от других новых ФХ, которые получены путем химического синтеза, левифлоксацин, являясь левовращающим оптическим изомером офлоксацина, был выделен из его рацемической формы. Офлоксацин является рацематом, состоящим из правовращающего микробиологически неактивного изомера (D-изомер) и левовращающего изомера (L-изомер), обладающего высокой антимикробной активностью, которая и определяла свойства офлоксацина как противомикробного препарата.



Острый  
цистит  
Простатит



Пневмония

Острый  
синусит



Лекарственно-  
устойчивый  
туберкулез



Раневая  
инфекция



Хронический  
бронхит



**ТАВАНИК®**  
(левифлоксацин)

оригинальный фторхинолон для эффективной терапии широкого круга инфекций

sanofi aventis  
Пыльное - здоровое

Представительство акционерного общества «Санofi-авентис груп» (Франция),  
 Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi-aventis.ru

RULEV10.01.01  
 Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Выделенный L-изомер (левофлоксацин) оказался в 2 раза активнее, чем офлоксацин [2, 21, 24].

Механизм бактерицидного действия левофлоксацина основан на ингибировании бактериальной топоизомеразы IV и ДНК-гиразы, ферментов, необходимых для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации микробной ДНК многих бактерий, в том числе и МБТ. При блокаде одного из 2 ферментов репликация ДНК становится невозможной [1, 5, 41, 42].

В опытах *in vitro* установлено, что минимальная бактерицидная концентрация (МБК) левофлоксацина для различных штаммов МБТ с разной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам составляет от 0,5 до 1,0 мкг/мл [12, 17, 20, 43–45]. Для сравнения: МБК офлоксацина для различных штаммов МБТ составляет 2 мкг/мл, ломефлоксацина – 4 мкг/мл, гемифлоксацина – 8 мкг/мл, травофлоксацина – 64 мкг/мл [18, 44].

Левофлоксацин оказывает бактерицидное действие по отношению к МБТ, расположенным как внутриклеточно, так и внеклеточно [39, 45]. При этом в терапевтических дозах не отмечено токсического эффекта перапарата на клеточные элементы легочной ткани (максимально переносимая концентрация более чем в 10 раз превышает терапевтическую) [17]. В эксперименте на мышах установлено, что бактерицидное действие левофлоксацина на лекарственно-резистентные штаммы МБТ повышается в присутствии изониазида и пипразинамида и снижается в комбинации с рифампицином [17].

Левофлоксацин имеет ряд существенных преимуществ, к которым можно отнести его благоприятную фармакокинетику. При приеме препарата внутрь натощак биодоступность приближается к 100% [30]. Фармакокинетические характеристики левофлоксацина носят дозозависимый характер и при приеме препарата внутрь и внутривенном введении практически не различаются. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1,1–1,5 ч [24, 36]. При применении препарата в дозе 200 мг максимальная его концентрация ( $C_{max}$ ) в крови составляет 3,4 мкг/мл, площадь под кривой концентрации – время (AUC) – 69,0 мкг·ч/мл, период полувыведения препарата ( $T_{1/2}$ ) – 5,8 ч, объем его распределения (Vd) – 58,5 л [30, 40]. При приеме препарата в дозе 500 мг  $C_{max}$  колеблется от 5,1 до 7,06 мкг/мл, AUC составляет в среднем 73,3 мкг·ч/мл,  $T_{1/2}$  – 6,44 ч, Vd – 93 л [24–26, 30, 36]; при дозе препарата 750 мг наблюдаются следующие фармакокинетические параметры:  $C_{max}$  5,7 – 12,5 мкг/мл, AUC – 85,4 мкг·ч/мл,  $T_{1/2}$  – 6,7 ч [26, 38], и, наконец, при дозе 1000 мг  $C_{max}$  составляет 9,2 мкг/мл, AUC – 103,6 мкг·ч/мл,  $T_{1/2}$  – 7,45 ч [27, 30].

Левофлоксацин не только распределяется в плазме крови, но и активно накапливается в тканях организма. По данным J. Conte [26], после приема препарата в дозе 1000 мг максимальная его концентрация в альвеолярных макрофагах (AM) составляет 51,8 мкг/мл, что существенно выше минимальной бактерицидной концентрации для МБТ. При этом период полувыведения препарата в AM составляет 14,3 ч, что 2 раза выше, чем в плазме крови. С учетом того, что постбиотическое действие препарата продолжается в 2–3 раза дольше периода полувыведения, его применяют 1 раз в сутки [16, 27].

Левофлоксацин метаболизируется только на 5%. Почками выводится 80–85% препарата, что дает возможность

лечить мочевые инфекции (в том числе туберкулез мочеполовых органов), а также позволяет применять его у пациентов с нарушениями функции печени [30, 32, 35, 36, 48].

Одним из преимуществ левофлоксацина являются его хорошие переносимость и безопасность. Левофлоксацин проявил себя как наиболее безопасный ФХ с низким уровнем гепатотоксичности, патологического влияния на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Наиболее часто нежелательные реакции наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея), однако они встречаются гораздо реже, чем у других ФХ. По данным ряда авторов, увеличение дозы левофлоксацина до 1000 мг/сут не приводит к росту числа побочных эффектов, а их вероятность не зависит от возраста пациента [2, 31, 37].

Многочисленные исследования показали хорошую клиническую эффективность и безопасность левофлоксацина при лечении инфекций органов дыхания, мочеполовых органов, хирургических, а также генерализованных инфекций [3, 7, 13–15, 21–23, 33]. В литературе имеется ряд экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению эффективности левофлоксацина при туберкулезной инфекции. Так Б.И. Вишнеvский и соавт. [5, 6] изучали активность левофлоксацина в отношении 92 штаммов МБТ (в том числе *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv-M, H37Rv-ГИСК, Academia, *Mycobacterium bovis-bovinus* 8, *Mycobacterium bovis* BCG, 2 штамма *Mycobacterium fortuitum*). Большинство МБТ были полирезистентны к противотуберкулезным препаратам или обладали МЛУ. Авторы установили, что 97,8% исследованных штаммов были чувствительны к левофлоксацину и только 2 штамма МБТ, выделенные у больной, получавшей ципрофлоксацин, оказались устойчивы к левофлоксацину [5, 6].

В.Г. Макиевой [10] изучена эффективность левофлоксацина (500 мг внутрь 1 раз в сутки) в комплексе с противотуберкулезными препаратами при лечении 40 больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с МЛУ к противотуберкулезным препаратам (1-я группа). Во 2-ю (контрольную) группу вошли 40 больных с идентичными клинико-рентгенологическими и лабораторными данными, которые не получали левофлоксацин. Микробиологические исследования, проведенные через 3 мес лечения, показали, что по микроскопии мокроты прекращение саитловыведения у больных 1-й и 2-й групп составляло соответственно 60 и 37,5%, а после 6-месячного лечения – 87,5 и 70%. При посеве негативация мокроты через 3 мес лечения произошла у 52,5% больных 1-й и у 22,5% – 2-й группы, а через 6 мес лечения – соответственно у 90 и 77,5% больных. Закрытие каверн в легких через 6 мес лечения было достигнуто у 42,5% больных 1-й и только у 22,5% – 2-й группы. В процессе 6-месячного лечения развития вторичной лекарственной резистентности МБТ к левофлоксацину не установлено. Автор делает вывод, что применение левофлоксацина в режиме комбинированной терапии позволяет повысить эффективность этиотропного лечения больных туберкулезом легких.

По данным Г.Б. Соколовой [18], применение левофлоксацина в дозе 500 мг/сут в сочетании с основными и резервными противотуберкулезными препаратами позволяет значительно повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких с выделением лекарственно-устойчивых МБТ. Кроме того, по данным автора,

применение левофлоксацина при эндобронхиальной патологии (ультразвуковая ингаляция в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня) в сочетании с пероральным приемом других противотуберкулезных препаратов обеспечивало полное излечение туберкулеза бронхов.

Л. Richeldi и соавт. [43] применили левофлоксацин в дозе 1000 мг/сут у 4 больных с МЛУ МБТ; при этом получен положительный клинико-рентгенологический результат. Несмотря на длительное применение препарата (9–24 мес), авторы не наблюдали побочных реакций.

По данным О.Б. Лорана и соавт. [9], включение левофлоксацина в стандартный режим химиотерапии через 2 мес приводит к прекращению бактериовыделения у 96% ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.

Исследования Е. Shigetoh и соавт. [46] также подтвердили высокую эффективность левофлоксацина у больных с МЛУ-туберкулезом.

О повышении эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ при включении в режим химиотерапии левофлоксацина свидетельствуют также результаты других исследований [8, 11, 34, 47].

Таким образом, литературные данные показывают, что левофлоксацин (Таваник) обладает широким спектром антибактериальной активности и благоприятными фармакокинетическими свойствами. Особый интерес фтизиатров к левофлоксацину связан с тем, что препарат оказывает бактерицидный эффект по отношению ко многим штаммам МБТ.

Поскольку одной из наиболее острых проблем фтизиатрии остается лечение больных с первичным лекарственно-устойчивым туберкулезом, использование у них левофлоксацина является актуальным. Клинические исследования подтверждают высокую эффективность лечения этой категории больных при использовании левофлоксацина.

Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

#### LEVOFLOXACIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

**O. Komisarova**, Candidate of Medical Sciences; **R. Abdullayev**, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry; <sup>2</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences  
*Levofloxacin has a spectrum of antibacterial activity and good pharmacokinetic properties. The present review considers the possibilities of using levofloxacin in the treatment of patients with tuberculosis.*

**Key words:** fluoroquinolones, tuberculosis, drug resistance, Mycobacterium tuberculosis.

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

**В. Николенко**, кандидат медицинских наук<sup>1</sup>,  
**И. Фельдблом**, доктор медицинских наук, профессор<sup>1</sup>,  
**Н. Воробьева**, доктор медицинских наук, профессор<sup>1</sup>,  
**Л. Молчанова**<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, <sup>2</sup>Центральная поликлиника № 2, Пермь  
**E-mail:** vvn73@yandex.ru

*С учетом распространенности пневмококковой инфекции пациентам с патологией органов дыхания, проживающим в Перми, проведена иммунизация полисахаридной поливалентной пневмококковой вакциной Пневмо 23 в сочетании с противогриппозной вакциной Гриппол, что способствовало значимому снижению заболеваемости.*

**Ключевые слова:** респираторный тракт, вакцина Пневмо 23, реактогенность, эффективность иммунизации.

Пневмококковая инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, остается одной из актуальных проблем современной медицины; в последние годы заболеваемость при этой нозологии в мире составляет 15–24 на 100 тыс. населения. По данным отечественных и зарубежных авторов [4, 10], пневмококк – наиболее частая причина внебольничной пневмонии, обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), развития осложнений при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Повышенное внимание к острой и хронической патологии респираторного тракта связано с ростом заболеваемости, смертности, трудностями своевременной диагностики и существенным экономическим ущербом [1, 2, 5]. Обострения, возникающие 1–4 раза в год, приводят к значительным финансовым затратам, ухудшают качество жизни больных, вызывают неуклонное медленное прогрессирование заболевания, приводящее к тяжелой дыхательной недостаточности, служат основной причиной обращений за медицинской помощью, а также госпитализации [2, 9].

При хронических поражениях органов дыхания ключевое место занимают бактериальные возбудители: *S. pneumoniae*, а также *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые выделяются из мокроты и бронхиального секрета в 40–50% случаев [1, 4].

С 1987 г. с целью профилактики пневмококковой инфекции во многих странах мира применяется полисахаридная пневмококковая вакцина Пневмо 23. С 2006 г. она рекомендована пациентам с поражением дыхательного тракта, в 2007 г. включена в рекомендации по диспансеризации лиц, страдающих этими заболеваниями, в России [7]. Отечественные публикации с анализом влияния Пневмо 23 на частоту и тяжесть обострений хронической патологии респираторного тракта в трудоспособном возрасте свидетельствуют о положительном влиянии вакцинации Пневмо 23 при персистирующем аллергическом и хронич-