

ВЫСОКОДОЗОВЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ

В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО СИНУСИТА

Анализируются преимущества и недостатки различных классов антибактериальных препаратов, в частности эффективность и безопасность препарата Левофлоксацин (Леволет Р) для лечения острых и обострения хронических заболеваний ЛОР-органов. Рассматривается эволюция методов лечения этими препаратами, подводятся предварительные итоги исследований. Приводятся актуальные сведения об эффективности и удобстве новой дозировки с выраженным терапевтическим результатом.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, Левофлоксацин, Леволет Р 750 мг, инфекции верхних дыхательных путей.

S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., K.I. SAPOVA

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Ministry of Health of the Russian Federation

HIGH-DOSE FLUOROQUINOLONES IN TREATMENT OF ACUTE SINUSITIS

Advantages and disadvantages of the various classes of antibiotics is argued, in particular effectiveness and safety of Levofloxacin (Levolet R) in treatment of acute and of exacerbation of chronic diseases in otolaryngology. The evolution of methods of treatment with these products, summed up the preliminary results of research. Relevant information about the effectiveness and convenience of the new dosing with a pronounced therapeutic result is given.

Keywords: antibiotics, Levofloxacin, Tavanic, upper respiratory tract infection.

В последние годы появилось значительное количество публикаций, посвященных анализу результатов лечения инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей (ВДП) респираторными фторхинолонами.

Респираторными фторхинолами (ФХ) называют группу антибиотиков, используемых для лечения заболеваний дыхательных путей (почему они и называются респираторными). Данный класс антимикробных препаратов был разработан на основе классических фторхинолоновых средств, но они обладают неоспоримыми преимуществами перед своими предшественниками. Это повышенная активность в отношении *S. pneumoniae*, основного возбудителя респираторных инфекций, а также существенная чувствительность в отношении *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Так, классический фторхинолоновый антибиотик ципрофлоксацин в настоящее время обладает крайне низкой активностью в отношении *S. pneumoniae* [1].

В настоящее время группа фторхинолонов в России пополнилась новым аналогом левофлоксацина – препаратом Леволет производства компании Dr. Reddy's.

По химической структуре Леволет является фторхинолоном III поколения и представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина. В химической структуре левофлоксацина существенную роль играют две основные группы: 4-метилпиперазинильная кислота, обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения, и оксазиновое кольцо, обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий, а также удлинение периода полувыведения. Левофлоксацин характеризуется в 2 раза большей активностью, чем офлоксацин [2].

Леволет® Р (левофлоксацин) – фторхинолон, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*. Антибактериальный эффект этого препарата обеспечивает блок ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению суперспирализации и сшивки разрывов ДНК с последующим прекращением ее синтеза. В связи с тем, что возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей высокочувствительны к левофлоксацину, а также принимая во внимание характерную для фторхинолонов быструю всасываемость при приеме внутрь и способность хорошо проникать в слизистую оболочку респираторного эпителия, вовлеченного в воспалительный процесс, левофлоксацин, наряду с другими фторхинолонами, включен в первую линию терапии у больных острыми риносинуситами [3].

В клинике оториноларингологии НАМН Украины изучали клиническую эффективность препарата Леволет® Р. Обследованы в динамике 32 пациента с острым риносинуситом. Возраст больных от 21 до 29 лет. Средний возраст пациентов составил $25,3 \pm 1,2$ года. Продолжительность заболевания – до 2 нед.

Клиническая симптоматика у больных не отличалась разнообразием: боль в проекции околоносовых пазух – у 32 (100,0%), усиливающаяся при смене положения головы, слизисто-гнойные выделения из полости носа – у 32 (100,0%), затруднение носового дыхания – у 32 (100,0%). При объективном обследовании больных, в частности при физикальном осмотре и при передней риноскопии, болезненность при пальпации ОНП определена у 32 пациентов (100%); отечность и гиперемия слизистой оболочки полости носа – у 28 (80,0%) больных; в 11 наблю-

денях (31,4%) пальпировались расширенные и болезненные лимфатические узлы. Также проводили мониторинг общего состояния больных, общий анализ крови, рентгенологическое исследование. Леволет® Р назначали в дозе 500 мг 1 раз в день на протяжении 10 дней.

В результате лечения состояние больных довольно быстро улучшилось. Применение комплексной терапии, включающей этиопатогенетическое лечение Леволетом® Р, обеспечило быстрый клинический эффект. Болевые ощущения исчезли на 3-й день лечения – у 28 (87,5%), а по окончании курса лечения – у 30 (93,8%) обследованных, гнойные выделения купированы к 5-му дню лечения – у 26 (81,3%) из 32 больных, а по окончании курса лечения – у 30 (93,8%); лимфаденопатия исчезла у 32 (100,0%) больных.

В настоящее время группа фторхинолонов в России пополнилась новым аналогом левофлоксацина – препаратом Леволет производства компании Dr. Reddy's

В течение всего курса лечения препарат Леволет® Р отличался относительно хорошей переносимостью. Только у 2 из 32 пациентов (6,3%) отмечались незначительные побочные явления в виде тошноты. Следует отметить, что эти явления были незначительными. Ни одному из пациентов не потребовалось проведения специального лечения в связи с вышеуказанными побочными реакциями и ни один из них не отказался от проводимой терапии. Не зафиксировано ни одного случая фототоксичности, что характерно для препаратов группы фторхинолонов.

Клиническая эффективность и безопасность данного антибиотика послужила основанием для использования препарата Леволет® Р у 20 больных негоспитальной пневмонией, не требующих госпитализации (мужчин – 11, женщин – 9; возраст – от 18 до 62 лет). Леволет® Р назначали в дозе 500 мг 1 раз в сутки с достаточным количеством жидкости. Продолжительность лечения определялась критериями достаточности антибактериального лечения (нормализация температуры тела, отсутствие симптомов интоксикации, одышки, выделения гнойной мокроты, положительными рентгенологическими и лабораторными данными) и составила в среднем от 5 до 7 дней.

В результате у всех пациентов достигнуто клиническое излечение, подтвержденное рентгенологически. Было отмечено отсутствие существенных побочных действий препарата Леволет® Р (в трех случаях отмечалась кратковременная после приема препарата тошнота) [4].

И.Б. Анготоева изучала эффективность препарата Леволет Р для лечения острых риносинуситов и обострения хронических, а также провела оценку безопасности использования препарата Леволет® Р у пациентов, включенных в исследование. В группу вошли 20 человек, из них 7 с диагнозом «острый бактериальный риносинусит» (ОРС) (3 мужчины и 4 женщины) и 13 человек с обострением хронического риносинусита (ХРС) (5 мужчин и 8

женщин) от 19 до 50 лет (средний возраст – 28 лет). Одна пациентка выбыла из исследования по причине развития у нее на третий день тянущих болей по протяжению связок в кистях и ступнях (в дальнейшем этот эффект рассматривался как побочный). У всех пациентов на основании передней риноскопии и оптической эндоскопии зарегистрированы признаки воспаления (отечность, гиперемия носовых раковин, слизистое отделяемое). Грубых деформаций костных структур не выявлено. Наличие патологического (гнойного) секрета выявлено у всех пациентов, что свидетельствует в пользу гнойного процесса. Отек носовых раковин справа во время исходного визита (Т0) отмечен у 100% пациентов. К моменту заключительного визита (Т2) он сохранился у 50% пациентов, это почти в 3 раза меньше, чем на момент первого осмотра ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара). Отек носовых раковин присутствовал у 93% пациентов основной группы до лечения, после лечения он сохранился лишь у 17% пациентов (почти в 5,5 раз меньше, чем на момент Т0), что также статистически значимо отличается от показателей Т0. Полученные данные свидетельствуют об эффективности препарата Леволет® Р в отношении уменьшения отека носовых раковин при ОРС. Во время применения препарата Леволет® Р в течение 10 дней у больных ОРС не было отмечено ни одного случая развития аллергических реакций. У одной пациентки развились диспепсические явления. Удовлетворительно перенесли прием препарата 19 пациентов [5].

В России и странах зарубежья проведено множество исследований, доказывающих приоритетность в использовании препарата Леволет Р по сравнению с другими классами антибактериальных препаратов.

А.И. Крюков с соавт. провели сравнительный анализ эффективности и безопасности препарата Леволет® Р и амоксициллина клавуланата в лечении больных острым бактериальным синуситом. В исследовании участвовали 40 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом «острый синусит». Больные предъявляли жалобы на головную боль, заложенность носа, гнойное отделяемое из носа, повышение температуры тела выше 38 °С и общую слабость. В 17 случаях был выявлен односторонний гайморит справа, в 12 случаях – слева. У 5 пациентов был диагностирован правосторонний гемисинусит, в 3 случаях – левосторонний гемисинусит, в 3 – пансинусит.

В последние годы для лечения ряда инфекций стали с успехом использовать короткие курсы назначения левофлоксацина в высокой дозе – 750 мг 1 раз/сут на протяжении 5 дней

В ходе исследования была проведена рандомизация больных на 2 группы, сходные по возрастному и половому составу: 1-я группа (20 человек) – пациенты, получавшие Леволет® Р по 1 таблетке (500 мг) ежедневно 1 р/сут в течение 10–14 дней. 2-я группа (20 человек) – пациенты, получавшие амоксициллин/клавуланат по 1 таблетке 625 мг 3 р/день на протяжении 10–14 дней.

Всем указанным пациентам проводили антибактериальную терапию, по результатам которой было отмечено выраженное клиническое и бактериологическое улучшение (эрадикация возбудителя или существенное уменьшение его количественного состава) во всех 40 случаях.

Однако в группе пациентов, принимавших Леволет® Р, чистую промывную жидкость при пункции верхнечелюстной пазухи удалось получить в 9 случаях (45%) на 3-и и в 11 случаях (55%) на 4-е сут. При этом клинические данные полностью соответствовали результатам микробиологических методов исследования (полной эрадикации возбудителя удавалось достичь также к 3–4-м сут. соответственно). При этом к указанным срокам значительно улучшалось общее состояние больных, а окончательное разрешение клинической картины заболевания наступало к 5–6-м сут. В группе пациентов, принимавших амоксициллин/клавуланат, чистой промывной жидкости удавалось добиться у 7 пациентов (35%) на 5-е сут. терапии и в 13 случаях (65%) – к 6-м суткам терапии. Полной эрадикации возбудителя по результатам микробиологического исследования удалось добиться также соответственно на 5-е и 6-е сутки терапии у 18 исследованных больных.

На основании проведенных исследований применение препарата Леволет® Р в сравнении с амоксициллином/клавуланатом приводило к значительно более быстрым результатам как в клинической картине заболевания, так и в отношении быстроты бактериальной эрадикации возбудителей. В этой связи необходимо отметить полученный высокий процент положительных результатов терапии Леволетом Р. При этом обращают на себя внимание положительные отзывы пациентов о кратности и форме назначения препарата Леволет® Р в сравнении с амоксициллином/клавуланатом [6].

На основании проведенных исследований применение препарата Леволет® Р в сравнении с амоксициллином/клавуланатом приводило к значительно более быстрым результатам как в клинической картине заболевания, так и в отношении быстроты бактериальной эрадикации возбудителей

В исследовании Frank с соавт. были изучены сравнительная эффективность и безопасность монотерапии левофлоксацином (Леволет® Р) (внутривенно и/или внутрь) и ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным введением цефтриаксона. Клиническая и микробиологическая эффективность терапии были эквивалентными в обеих группах лечения: 94,1% vs 92,3% и 89,5% vs 92,3% при терапии левофлоксацином и азитромицином с цефтриаксоном соответственно. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зарегистрированных в указанных группах пациентов, также достоверно не отличалась (5,3 и 9,3% соответственно) [7].

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, включавшего 753 пациен- та с осложненными инфекциями верхних дыхательных

путей, левофлоксацин проявил сходную с дорипенемом клиническую эффективность и микробиологическую эффективность. В рамках этого исследования пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе назначался левофлоксацин в дозе 250 мг 1 раз/сут внутривенно в течение 3 дней, затем перорально в той же дозе в течение 7 дней. Пациенты 2-й группы получали дорипенем в течение 3 дней в виде внутривенных инфузий по 500 мг 3 раза/сут, затем левофлоксацин внутрь по 250 мг 1 раз/сут в течение 7 дней. Клиническая эффективность в 1-й группе составила 90,2%, во 2-й – 95,1%, микробиологическая эффективность была равна 83,4 и 81,2% соответственно [9].

Несмотря на то что согласно различным исследованиям эффективность препарата близка к эффективности других хинолонов, очевидными преимуществами Леволета Р являются низкий уровень побочных эффектов, хорошая переносимость и возможность однократного суточного приема в дозировке 750 мг.

В последние годы для лечения ряда инфекций стали с успехом использовать короткие курсы назначения левофлоксацина в высокой дозе – 750 мг 1 раз/сут на протяжении 5 дней. Они были предложены для повышения бактерицидной активности этого антибактериального препарата (которая, как отмечено выше, зависит от его концентрации) и снижения риска возникновения антибиотикорезистентности. В США такие курсы официально одобрены для лечения пациентов старше 18 лет с внебольничными пневмониями, острым бактериальным синуситом, а также с осложненными инфекциями верхних дыхательных путей и острым тонзиллитом при сохранении нормальной функции почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин). Эффективность и хорошая переносимость высокодозовых курсов левофлоксацина подтверждена данными клинических исследований.

Майкл Пул с коллегами сравнили использование двух дозировок левофлоксацина при лечении острого бактериального синусита. В общей сложности были рандомизированы 784 пациента, из них 780 пациентов получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и были включены в группу после рандомизации. Левофлоксацин по 750 мг ежедневно в течение 5 дней получили 389 пациентов, а левофлоксацин по 500 мг в течение 10 дней – 391 пациент.

Долгосрочные исходы в отношении клинического эффекта и микробиологической эрадикации при визите по завершении исследования были между 2 группами лечения сходными. Долгосрочное клиническое излечение или улучшение было выявлено при терапии левофлоксацином по 750 мг в 94,1% (127/135) случаев против 93,1% (121/130) случаев при терапии левофлоксацином по 500 мг. Долгосрочная микробиологическая эрадикация/предположительная эрадикация выявлена у 94,1% (127/135) пациентов при терапии левофлоксацином по 750 мг и у 94,6% (123/130) при терапии левофлоксацином по 500 мг. У 2 пациентов в группе лечения по 500 мг была диагностирована клиническая неэффективность, но при визите по завершении исследования в повторно полученных образцах выявлена стойкая эрадикация

исходно выявленного возбудителя. Долгосрочная частота клинического рецидивирования также была сходной между группами лечения (5,9% (8/127) против 6,9% (9/123) соответственно).

Курс лечения левофлоксацином по 750 мг в течение 5 дней оказался столь же эффективным, как и курс лечения левофлоксацином по 500 мг в течение 10 дней. Учитывая преимущества короткого курса терапии высокой дозой антибиотиков, включая снижение риска развития устойчивости, можно утверждать, что схема лечения левофлоксацином по 750 мг в течение 5 дней эффективна и безопасна [10].

Выполнено многоцентровое открытое неинтервенционное (наблюдательное) пострегистрационное когортное исследование с участием взрослых пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, которые получали препарат Леволет® Р в качестве этиотропной терапии в рутинной клинической практике. Проанализированы материалы обследования и лечения 476 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $40,5 \pm 0,5$ года), которым в условиях 35 исследовательских центров Европы по поводу хронического полипозного риносинусита был назначен левофлоксацин (Леволет® Р) внутрь в дозе 500 мг один раз в сутки в течение 28 дней в 270 случаях и в дозе 750 мг 1 р/сут в течение 10 дней – 206 человек.

76 (1,3%) пациентов не завершили 28-дневный курс терапии, среди которых только один (0,2%) из-за развития нежелательного побочного явления. Таким образом, показатель комплаентности составил 68,7% (доверительный интервал 95,3–99,5). 10-дневный курс препарата Леволет® Р завершили 180 человек (показатель комплаентности составил 96,1%). При оценке общих результатов терапии по шкале IMOS в большинстве – 474 (99,6%) – анкет врачи отметили положительный эффект от лечения. При этом они определяли состояние пациентов как «полное выздоровление» и «значительное улучшение» у 192 (40,3%) и 249 (52,3%) пациентов соответственно. Не зарегистрировано ни одного человека, состояние которого ухудшилось при приеме препарата, у двух (0,4%) состояние не изменилось, у 33 (6,9%) улучшение было незначительным.

Проведенное исследование подтверждает данные и доказывает высокую эффективность, безопасность и переносимость 28-дневного курса применения лекарственного средства Леволет® Р. Несмотря на то что левофлоксацин может привести к улучшению состояния больных хроническим полипозным риносинуситом при назначении 500 мг/сут на протяжении 28 дней, было доказано, что пероральный прием этого препарата по 750 мг/сут на протяжении 10 дней позволяет добиться лучших результатов, в частности уровня комплаентности. При этом пациенты хорошо переносили лечение и крайне редко отказывались от лекарства из-за нежелательных побочных явлений [11].

В работе японских исследователей оценивалась эффективность и безопасность перорального приема левофлоксацина при лечении острого неосложненного риносинусита в дозировках 500 мг 2 р/сут 7 дней и 750 мг 1 р/сут в течение 5 дней. Обследование пациентов проводилось через 3 дня после завершения лечения препаратом и спустя 3 мес. Клиническая эффективность стандартной дозировки левофлоксацина составила 91,9%, а 5-дневный курс приводил к эрадикации возбудителя в 95,8% случаев. Спустя 3 мес. рецидив инфекции был отмечен у 17,4% пациентов, принимавших препарат в первой группе, и у 5,6% использовавших 5-дневный курс [12].

Исходя из вышеприведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Леволет® Р по своим свойствам является эффективным при лечении больных с острыми и обострением хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Его эффективность составляет 93,8–100%.
2. Левофлоксацин хорошо переносится больными и обладает минимальными побочными эффектами (6,3%), что свидетельствует о терапевтической ценности препарата Леволет® Р.
3. Доказана эффективность препарата Леволет® Р (левофлоксацина) по сравнению с другими классами антибактериальных препаратов, используемых в лечении данной патологии.
4. Длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки с дозировкой 750 мг на протяжении 5 дней.



ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010, 12(4): 329–41.
2. Горпинченко И.И. Изучение эффективности использования препарата Леволет (левофлоксацин) у больных острым риносинуситом. *Здоровье Украины*, 2011, 2: 137–140.
3. Корнеев И.А. Применение препарата Леволет Р у пациентов с острым риносинуситом в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 5: 28–30.
4. Лещенко С.И. Применение левофлоксацина в практике пульмонолога. *Український пульмонологічний журнал*, 2009, 4: 54–57.
5. Анготоева И.Б. Эффективность и безопасность препарата Леволет для пациентов с острым бактериальным риносинуситом и обострением хронического гнойного риносинусита. *Фарматека. Поликлиника*, 2011, 10(223): 60–64.
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А. Исследование эффективности и безопасности левофлоксацина и амоксициллина клавуланата у больных острым бактериальным синуситом. *Медицинский Совет*, 2014, 15: 6–9. DOI:10.21518/2079-701X-2014-15-6-9.
7. Maezawa K, Yajima R, Terajima T, Kizu J, Hori S. *Journal of Infections*, 2013 October, 19(5): 996–998.
8. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Закариева А.Н. Анализ эффективности различных антибактериальных препаратов при остром экссудативном гайморозтмоидите. *Лечебное дело*, 2010, 3: 44–48.
9. Zhang ZC, Jin FS, Liu DM et al. Safety and efficacy of levofloxacin for the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis in European patients. *European Journal of Otorhinolaryngology*, 2012, 14(6): 870–874.
10. Poole M. A Trial of High-Dose, Short-Course Levofloxacin for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2006, 134: 10–17.
11. Paglia M, Peterson J, Fisher AC et al. Safety and efficacy with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic respiratory tract infections. *Curr. Med. Res Opin.*, 2010, 26(6): 1433–1441.