

DOI: 10.31636/prmd.v3i2.6

Роль та місце левофлоксацину у лікуванні позагоспітальної пневмонії

Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А., Бабіна Ю. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. Інфекція нижніх дихальних шляхів є третьою причиною смертності у світі та першою причиною смерті в країнах з низьким рівнем доходу. Позагоспітальна пневмонія (ПП) є небезпечною інфекційною патологією, особливо у дітей молодше п'яти років, літніх людей та осіб з ослабленим імунітетом. Антибіотикотерапія є стандартним методом лікування ПП. Однак збільшення використання антибіотиків призвело до розвитку резистентності бактерій та виникнення побічних ефектів у пацієнтів. На сьогодні в клінічній практиці широко використовується новий клас фторхінолонів, що має виражену активність щодо грам(–) збудників, як і ранні фторхінолони, і щодо грам(+) мікроорганізмів, таких як пневмококи та атипіві збудники. Зростаюче занепокоєння щодо пеніцилінорезистентних стрептококових пневмоній привело до інтенсивніших досліджень щодо використання нових хінолонів. У даному огляді літератури представлено дослідження активності левофлоксацину 750 мг, який призначається коротким курсом для лікування важких та середньої важкості ПП. Враховуючи широкий спектр дії левофлоксацину та бактерицидну активність антибіотика, він є потенційно цінною альтернативною терапією для лікування дітей та дорослих із ПП, особливо при тенденції до зростання антибіотикорезистентності пневмокока.

Ключові слова. Позагоспітальна пневмонія, фторхінолони, левофлоксацин

Вступ

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів, позагоспітальна пневмонія залишається досить розповсюдженою та грізною патологією [10, 11], причому зберігає свої лідируючі позиції з причини смертності у світі від інфекційних ускладнень, нарівні зі СНІД, менінгітом, туберкульозом. Очевидно, що найдієвішим інструментом боротьби з позагоспітальною пневмонією є правильно підібрана раціональна емпірична антибіотикотерапія. Проте на даний час ще досі тривають дискусії й проводяться клінічні дослідження на пред-

мет тривалості проведення терапії, комбінації антибіотиків та проблем резистентності.

Позагоспітальна пневмонія – це пневмонія, набута поза межами лікарні чи лікувальних установ. Клінічний діагноз ґрунтується на групі ознак і симптомів, пов'язаних з інфекцією нижніх дихальних шляхів, із наявністю гіпертермії > 38 °С, кашлю, виділення мокротиння, болю в грудях, задишки та ознак інвазії альвеолярного простору. Постійно переглядається етіологія позагоспітальної пневмонії на основі мікробіологічного та клінічного контролю. На сьогодні основним збудником

ПП є *Streptococcus pneumoniae*; відносна частота інших патогенів, особливо атипичних пневмоній, спричинених мікоплазмою та *Legionella spp.*, залежить від місцевих епідеміологічних факторів [18].

Антибіотикотерапія є основою лікування позагоспітальної пневмонії. Відповідне лікування передбачає якнайшвидше почати емпіричну антибіотикотерапію, бажано ≤ 8 годин після постановки діагнозу. Оскільки збудники важко ідентифікувати, емпіричний режим антибіотиків вибирають виходячи з імовірних патогенів і тяжкості захворювання. Схеми антибіотикотерапії обирають згідно з вітчизняними та міжнародними настановами. Проте настанови повинні бути адаптовані до місцевих схем сприйнятливості лікарських препаратів та індивідуальних особливостей пацієнта [4, 15].

Інститут інфекційних хвороб США та Американське торакальне товариство рекомендують наступну схему емпіричної терапії на основі епідеміологічних факторів ризику (табл. 1). Доза левофлоксацину для лікування хворих на тяжку ПП збільшена до 750 мг/добу. Дана рекомендація обґрунтована недостатньою активністю препарату в дозі 500 мг проти *S. pneumoniae* [20], враховуючи, що пацієнти з коморбідними патологіями або яким нещодавно проводили антимікробну терапію, ймовірно мають зараження резистентним *S. pneumoniae* і кишковими грамнегативними бактеріями. Крім того, левофлоксацин у дозі 750 мг/добу рекомендується використовувати при псевдомонадній пневмонії в поєднанні з антипсевдомонадним β -лактамом

(піперацилін-тазобактам, цефепім, імпенем або меропенем) [21].

Роль фторхінолонів у лікуванні позалікарняної пневмонії

На сьогодні в клінічній практиці широко використовується новий клас фторхінолонів, що має виражену активність щодо грам(-) збудників, як і ранні фторхінолони (такі як ципрофлоксацин), а з іншого боку – впливають на грам(+) мікроорганізми, такі як пневмококи та атипичні збудники. Нові фторхінолони також демонструють сприятливі фармакокінетичні властивості, включаючи чудове проникнення в тканини та зручне використання один раз на день. Зростання занепокоєння щодо пеніцилінорезистентних стрептококових пневмоній привело до інтенсивніших досліджень щодо використання нових хінолонів [2].

Найбільш вивченим респіраторним фторхінолоном є левофлоксацин. У вітчизняній та зарубіжній літературі відзначено його високу ефективність та безпеку при гострих синуситах, загостреннях хронічного бронхіту, позалікарняних та нозокоміальних пневмоніях, інфекціях сечостатевого тракту тощо. Крім того, вивчається його ефективність при інфекціях органів малого таза, при туберкульозі для комплексного лікування, а також при виразковій хворобі (для ерадикації *H. pylori*) [1].

Для лікування низки нозологій на сьогодні рекомендовано застосовувати левофлоксацин коротким курсом з призначенням високої дози препарату. У США

Таблиця 1. Емпірична терапія позалікарняної пневмонії

| Група пацієнтів | Рекомендована початкова терапія |
|---|---|
| Раніше здорові пацієнти, які не отримували антибіотиків протягом останніх трьох місяців | Макролід (азитроміцин) або доксициклін |
| Пацієнти з супутніми захворюваннями або вживання антибіотиків протягом останніх 3-х місяців | <i>Надати перевагу:</i> дихальним фторхінолонам (левофлоксацин, геміфлоксацин або моксифлоксацин). <i>Альтернатива:</i> бета-лактамний антибіотик (амоксцилін, амоксицилін / клавуланат, цефуроксим або цефподоксим) плюс макролід |
| Стационарні хворі | <i>Надати перевагу:</i> дихальні фторхінолони. <i>Альтернативні:</i> бета-лактамний антибіотик плюс макролід |
| Фактори ризику щодо <i>P. aeruginosa</i> | Бета-лактамний антибіотик, цефепім, меропенем плюс ципрофлоксацин або левофлоксацин. Або вищеписаний бета-лактамний антибіотик плюс аміноглікозид та азитроміцин. Або вищевказаний бета-лактамний антибіотик плюс аміноглікозид та протипневмококовий респіраторний фторхінолон |
| Фактори ризику метицилінорезистентного золотистого стафілокока | Ванкоміцин, лінезолід або цефтаролін |
| Вірус грипу | Осельтамівір або занамівір |

Комісія з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів (FDA) у 2008 році рекомендувала призначати левофлоксацин у дозі 750 мг 1 р/д протягом 5 днів для дорослих, з метою підвищення бактерицидної активності антибіотика та зниження ризику формування резистентності [3]. У цій статті розглядається фармакологія, фармакокінетика, активність *in vitro*, медикаментозні взаємодії та несприятливі ефекти левофлоксацину з акцентом на його клінічну ефективність і місце в терапії.

Фармакологія

Левофлоксацин – це похідна карбонової кислоти піридону, структурно пов'язана з налідиксовою кислотою та новішими антибактеріальними засобами фторованого хінолону (рис. 1). Офлоксацин, вихідна сполука, являє собою рацемічну суміш ізомерів S(-) та R(+), що є результатом присутності метильної групи в 3-вуглецевому положенні оксазинового кільця. Левофлоксацин відрізняється від офлоксацину тим, що це чистий S (-) ізомер офлоксацину. S(-)-офлоксацин значно активніший проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, ніж R(+)-офлоксацин. Тому він відповідає за

більшість антибактеріальних активностей офлоксацину. Завдяки значному внутрішньоклітинному проникненню левофлоксацин активний як проти внутрішньоклітинних, так і позаклітинних збудників. Активність *in vitro* базувалася на визначенні середньої мінімальної інгібуючої концентрації (MIC), необхідної для пригнічення росту у 90 % тестованих штамів (MIC₉₀).

Порівняно з іншими фторхінолонами, левофлоксацин подібний або дещо потужніший *in vitro* проти грампозитивних організмів, ніж офлоксацин, або ципрофлоксацин, з 2 до 4 разів нижчим MIC₉₀ значенням. Хоча порівняльна грамнегативна активність мінлива, левофлоксацин, як правило, має значення MIC₉₀ на 50 % нижчі, ніж у офлоксацину, і на 50 % вищі, ніж у ципрофлоксацину, щодо *Enterobacteriaceae* та інших грамнегативних збудників [6].

У дослідженні *in vitro* ЛФ володіє клінічно важливим дозозалежним постантибіотичним ефектом по відношенню як до грампозитивних, так і до грамнегативних мікроорганізмів, більш тривалим порівняно з ципрофлоксацином (табл. 2) [7]. Період напіввиведення ЛФ складає 6–7 год, а постантибіотичний ефект у відношенні основних респіраторних патогенів зберігається протягом 2–3 год; це дозволяє ефективно

Таблиця 2. Порівняльна активність ципрофлоксацину та левофлоксацину *in vitro* (MIC₉₀, мг/л) (за Blondeau J. M., 1999)

| Мікроорганізми | Ципрофлоксацин | ЛФ |
|-----------------------------------|----------------|--------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 0,125–0,5 | 0,06 < 0,5 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 0,03 | 0,06 < 0,5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> : | | |
| β-лактамаза + | 0,015–0,03 | 0,03–0,47 |
| β-лактамаза – | 0,015–0,03 | 0,03–0,32 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0,25 | 0,12–0,25 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 0,03–0,25 | < 0,015–0,25 |
| <i>Morganella morganii</i> | 2 | 2 |
| <i>Neisseria spp.</i> | 0,004 | 0,008 |
| <i>Proteus spp.</i> | < 0,015–0,03 | 0,03– < 0,5 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 0,025–4 | 0,5– > 4 |
| <i>Serratia spp.</i> | 1 | 2 |
| <i>Citrobacter spp.</i> | < 0,015 | < 0,015 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 2–64 | 0,5–2 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> : | | |
| MSSA | 0,5–1 | 0,25 |
| MRSA | 32–128 | 4 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 8 | 0,25 |

| Мікроорганізми | Ципрофлоксацин | ЛФ |
|---------------------------------|----------------|-----------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | |
| PSSP | 1–2 | 0,25–0,5 |
| PRSP | 1–2 | 0,25–0,5 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1–2 | 0,25 |
| <i>Chlamidia pneumoniae</i> | 1–2 | 0,25–0,05 |
| <i>Chlamidia trachomatis</i> | 2 | 0,25–0,5 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 0,12 | 0,03 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 0,78–8 | НД |

застосовувати препарат 1 раз на добу. Постантибіотичний ефект нових ФХ, а саме – ЛФ, по відношенню до *L. pneumophila* значно вищий порівняно з макролідами [8].

ЛФ виділяється переважно нирками (90 %) шляхом клубочкової і канальцевої фільтрації та частково виводиться з жовчю [8]. У сечі створюється висока концентрація ЛФ, що значно перевищує МІК₉₀ для патогенних мікроорганізмів, які викликають інфекції сечовивідних шляхів [7]. Після одноразового прийому ЛФ у дозі 500 мг концентрація препарату в сечі більше ніж у 50 разів перевищує концентрацію в плазмі крові [9].

Механізми дії та резистентності

Усі фторовані та нефторовані хінолони загалом характеризуються принципово спільним механізмом дії. Їх мішенню є бактеріальні топоізомерази (топоізомераза IV і ДНК-гіраза) – ферменти, що беруть участь у процесі реплікації ДНК шляхом формування просторової структури бактеріальної молекули. Кожен із ферментів складається з чотирьох субодиниць. Так, ДНК-гіраза складається з двох субодиниць *gyrA* і двох субодиниць *gyrB* (гени *gyrA* і *gyrB*). Топоізомераза IV – із субодиниць *parC* і *parE* (гени *parC* і *parE*). Основна функція ДНК-гірази полягає в підтримці негативної суперспіралізації бактеріальної хромосоми. Топоізомераза IV здійснює розділення батьківської хромосоми на дві дочірні після завершення процесу реплікації.

Хінолони, володіючи низькою афінністю до вільних молекул топоізомераз або ДНК, виявляють високу спорідненість до комплексу “ДНК – фермент”. Ділянка зв’язування хінолонів з комплексом “ДНК – фермент” отримав назву “хінолонової кишені”. У формуванні “хінолонової кишені” беруть участь всі субодиниці ферменту і молекула ДНК. Оскільки топоізомерази виконують різні функції, то для пригнічення життєдіяльності мікробної клітини досить інгібувати актив-

ність тільки одного ферменту, активність другого може зберігатися. Ця особливість пояснює той факт, що для всіх хінолонових препаратів можна виділити первинну і вторинну мішень дії [4]. Первинною мішенню є той фермент, до якого даний хінолон проявляє найбільшу спорідненість і який в результаті пригнічується в першу чергу.

Із механізмом дії хінолонів пов’язаний основний механізм стійкості до цих препаратів, що виявляється в зниженні їх афінності до комплексу “ДНК – фермент”. Зниження афінності виникає в результаті спонтанних мутацій, які призводять до амінокислотних замінів в ділянках поліпептидних ланцюгів ДНК-гірази чи топоізомерази IV, що входять до складу “хінолонової кишені”. У ході проведених досліджень встановлено, що ДНК-гіраза грамполозитивних бактерій, на відміну від грамнегативних, менш чутлива до інгібуючого впливу фторхінолонів, а основною мішенню препаратів у грамполозитивних мікроорганізмів є топоізомераза IV [5].

Спектр антимікробної активності

Левовфлоксацин володіє широким спектром антимікробної активності, включаючи грамполозитивні (*St. pneumoniae*, *St. aureus*, *St. pyogenes*) та грамнегативні (*Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Ps. aeruginosa*) мікроорганізми. Потрібно відзначити високу активність по відношенню до пневмококів, стійких до пеніциліну та інших антибіотиків. Згідно з клінічними дослідженнями, рівень резистентності пневмокока до левофлоксацину за останні 10 років у світі залишається низьким ($\leq 1\%$) [6]. Крім того, левофлоксацин, на відміну від інших препаратів фторхінолонової групи, володіє активністю щодо атипичних збудників (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*) (табл.3). За активністю проти *Mycobacterium tuberculosis* левофлоксацин переважає офлоксацин та ципрофлоксацин.

Таблиця 3. Спектр антибактеріальної активності левофлоксацину

| Грамположитивні мікроорганізми | Грамнегативні мікроорганізми | | Атипові мікроорганізми |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <i>Enterococcus faecalis</i> | <i>Enterobacter cloacae</i> | <i>Salmonella</i> spp. | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>E. aerogenes</i> | <i>Shigella</i> spp. | <i>Proteus mirabilis</i> |
| <i>S. epidermidis</i> | <i>E. agglomerans</i> | <i>Acinetobacter anitratus</i> | <i>P. vulgaris</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>E. sakazakii</i> | <i>A. baumannii</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Str. pyogenes</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>A. calcoaceticus</i> | <i>Ps. fluorescens</i> |
| <i>Str. agalactiae</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Bordetella pertussis</i> | <i>Citrobacter diversus</i> |
| <i>Str. viridans</i> | <i>H. parainfluenzae</i> | <i>Morganella morganii</i> | <i>C. freundii</i> |
| <i>Clostridium perfringens</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Providencia rettgeri</i> | <i>Helicobacter pylori</i> |
| <i>Mycobacterium</i> spp. | <i>K. oxytoca</i> | <i>P. stuartii</i> | <i>Yersenia</i> spp. |
| | <i>Moraxella catarrhalis</i> | <i>Serratia marcescens</i> | |

Клінічна ефективність левофлоксацину

Нині левофлоксацин дозволений для використання в терапії дорослих хворих на пневмонію, гострі бактеріальні загострення хронічного бронхіту, гострий верхньощелепний синусит, гострий пієлонефрит, інфекції сечостатевої системи, інтраабдомінальні інфекції, місцеві інфекційні ускладнення шкіри та м'яких тканин.

Як відомо, фторхінолони належать до АМП з концентрацією залежною бактерицидною активністю. Звідси очевидно, що високі дози цього класу препаратів будуть супроводжуватися підвищенням таких предикторів швидкої бактеріальної ерадикації, як C_{max}/MIC , що перешкоджає, у свою чергу, селекції медикаментозностійких збудників [12, 14]. Ймовірно, найвідомішим із проведених до теперішнього часу досліджень, присвячених оцінці ефективності й безпеки АМП у хворих на позаликарняну пневмонію, є дослідження *L. M. Dunbar* і співавт. [13], в ході якого порівнювалися два режими емпіричної терапії у 528 дорослих хворих з важким та середньої важкості перебігом захворювання (PSI III–IV класи ризику): левофлоксацин 750 мг/добу протягом 5 днів vs. левофлоксацин 500 мг/добу протягом 10 днів. Бактеріологічна та клінічна ефективність порівнюваних режимів терапії визначалась так: 93,2% vs. 92,4% і 92,4% vs. 91,1% відповідно. При цьому в разі високодозової терапії левофлоксацином відзначалася більша частота нормалізації температури тіла на 3-й день лікування (рис. 1).

В ході клінічного дослідження *L. M. Dunbar* і співавт. також було продемонстровано хорошу переносимість та порівнювалась клінічна ефективність високодозового і стандартного режимів дозування левофлоксацину у хворих з позаликарняною пневмонією похилого та старечого віку (≥ 65 років) – 89% і 91,9% відповідно [12, 13, 14].

У дослідженні *Boselli E.* та співавт. було описано внутрішньовенне введення левофлоксацину, 500–750 мг, що вводився один і два рази на день важкохворим пацієнтам, які перебували на ШВЛ та мали позагоспітальну пневмонію важкого ступеня. Враховуючи значення C_{max} та AUC (крива “концентрація – час”), що спостерігалися в досліджуваній популяції, дані дозволили припустити, що оптимальний інтервал дозування та введення для критично хворих пацієнтів, які отримують ШВЛ, з кліренсом креатиніну 40 мл/хв, становить 750 мг один раз на добу, для патогенів зі значеннями MIC 1 мг/л та 500 мг двічі на день, для патогенів зі значеннями MIC 1 мг/л, що перевищують порогові значення C_{max}/MIC 10 або $AUC/MIC > 125$ годин як у сироватці крові, так і внутрішньоальвеолярно [15].

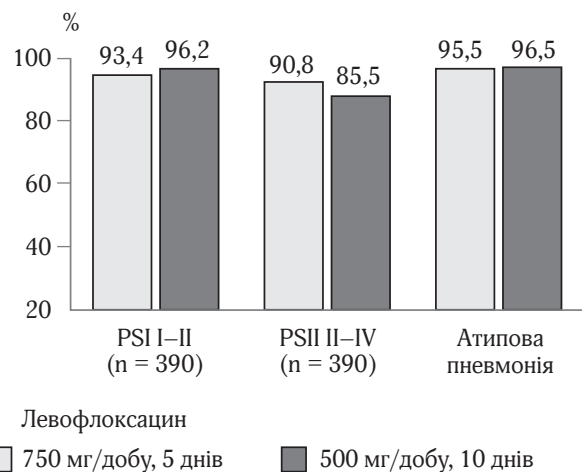


Рис. 1. Порівняльна ефективність (%) високодозового (750 мг/добу) і стандартного (500 мг/добу) режимів дозування левофлоксацину в лікуванні хворих ВП [12, 13]

У статті Shorr A. F. повідомлялось про вивчення ефективності та безпеки 5-денного левофлоксацину 750 мг у порівнянні з 10-денним прийманням левофлоксацину 500 мг у рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому клінічному дослідженні щодо легкої та важкої позагоспітальної пневмонії. У даному дослідженні намагались порівняти безпеку та ефективність схеми короткого курсу левофлоксацину з традиційним дозуванням, оцінюючи згідно з індексом важкості пневмонії (PSI) III–IV класу пацієнтів. Згідно з результатами, із 528 пацієнтів 219 (41,5%) були віднесені до категорії PSI III–IV класу та включені в цей аналіз. Серед клінічно оцінюваних пацієнтів 90,8% (69–76) пацієнтів, які отримували режим 750 мг, досягли клінічного успіху порівняно з 85,5% (71–83), які отримували 500 мг левофлоксацину (табл. 4). Обидва режими добре переносилися і мали майже однакові профілі безпеки. Більша частка пацієнтів у групі лікування 750 мг мала зниження лихоманки (48,4% проти 34,0%; $P_{1/4}$ 0,046) та зменшення виділення гнійної мокротини (48,4% проти 27,5%; $P_{1/4}$ 0,007) на 3-й день терапії.

Показовими є і нещодавно опубліковані результати двох масштабних ретроспективних досліджень, в ході яких продемонстровано перевагу монотерапії левофлоксацином над стандартними напрямками емпіричної антибактеріальної терапії (макроліди, амоксицилін/клавуланат) позалікарняної пневмонії легкого та середньої важкості перебігу в амбулаторних умовах, що особливо наочно було продемонстровано при аналізі результатів лікування хворих старших вікових груп [16]. Клінічну ефективність респіраторних фторхінолонів, у тому числі левофлоксацину, у хворих на позалікарняну пневмонію вдалося продемонструвати і в пізніших дослідженнях на тлі зростаючої стійкості респіраторних патогенів до широкого кола антибіотиків. Так, зокрема, при вивченні факторів ризику 30-денної госпітальної летальності у цієї категорії пацієнтів ($n = 4558$) в період з 1995 по 2014 р., встановлено, що

даний показник мав виразну тенденцію до зниження (з 9,6% у 1995–1999 рр. до 4,1% у 2010–2014 рр.), що пов'язувалося в тому числі із застосуванням левофлоксацину та інших респіраторних фторхінолонів в якості стартової АБТ (летального результату 0,45; 95% ДІ 0,29–0,71) [17].

Навіть попри те, що препарати фторхінолонового ряду давно використовуються в клінічній практиці, левофлоксацин залишається одним із найбільш успішних антибіотиків, що застосовуються для лікування НП. Це підтверджують останні рекомендації 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 з варіантів вибору АБТ у стаціонарі [19].

Висновок

Позалікарняна пневмонія – це поширена інфекція, пов'язана з високим ступенем захворюваності та смертності. *Streptococcus pneumoniae* – найпоширеніший збудник ПП у дорослих та пацієнтів дитячого віку. Стратегії лікування ПП відрізняються за віковими категоріями, і результати терапії залежать від коморбідних станів та тяжкості захворювання. Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин 750 мг) – рекомендуються для амбулаторних хворих із супутніми захворюваннями, станами імунодепресії або попереднім застосуванням антибіотиків та для лікування в стаціонарі. Респіраторні фторхінолони демонструють високу бактерицидну активність проти *S. pneumoniae* і проявляють активність широкого спектра дії проти грамположитивних, грамнегативних та атипичних збудників, ідентифікованих у пацієнтів із ПП. Фторхінолони також володіють хорошими фармакокінетичним та фармакодинамічним профілями. Їх ефективне проникнення в легенево та альвеолярну тканину приводить до високого клінічного та бактеріологічного успіху. Призначення

Таблиця 4. Клінічні показники ефективності проведеної терапії левофлоксацином 750 мг та 500 мг на основі оцінки PSI (індекс важкості пневмонії)

| Клас за PSI | n/N пацієнтів | | 95 % CI* |
|------------------------|---------------|--------------|---------------|
| | 750 mg | 500mg | |
| PSI classes III and IV | 69/76 (90.8) | 71/83 (85.5) | –15.9 to 5.4 |
| PSI classes III only | 44/49 (89.8) | 44/51 (86.3) | –17.2 to 10.2 |
| PSI classes IV only | 25/27 (92.6) | 27/32 (84.4) | –26.1 to 9.6 |

*Двосторонній 95 % CI з корекцією безперервності був розрахований за різницею (левофлоксацин 500 мг/10-денний режим мінус схема левофлоксацину 750 мг/5 днів)

левофлоксацину у дозі 750 мг 1 р/д протягом 5 днів для дорослих підвищує бактерицидну активність антибіотика та знижує ризик формування резистентності.

References

1. Krechikov VA. Levofloxacin: indications are expanding. *Clin. microbiol. and antimicrobial. chemother.* 2004, 3: 282–285.
2. Nesterenko OM, et al. Rationale for the use of levofloxacin 750 mg intravenously for the treatment of severe community-acquired pneumonia in the hospital (literature review). *Emergency medicine.* 2019, 2 (97).
3. Hawkey PM. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:29–35.
4. Huband MD, Cohen MA, Zurack M, Hanna DL, Skerlos LA, Sulavik MC, et al. In Vitro and In Vivo Activities of PD 0305970 and PD 0326448, New Bacterial Gyrase/Topoisomerase Inhibitors with Potent Antibacterial Activities versus Multidrug-Resistant Gram-Positive and Fastidious Organism Groups. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. American Society for Microbiology; 2007 Jan 29;51(4):1191–201. Available from: <https://doi.org/10.1128/aac.01321-06>
5. Ceccherini F, Falciani C, Onori M, Scali S, Pollini S, Rossolini GM, et al. Antimicrobial activity of levofloxacin – M33 peptide conjugation or combination. *MedChemComm* [Internet]. Royal Society of Chemistry (RSC); 2016;7(2):258–62. Available from: <https://doi.org/10.1039/c5md00392j>
6. Prokhorovich EA, Silina EG. Possibilities of clinical application of levofloxacin. *Lechashij vrach.* 2001; 9: 50–53.
7. Babushkina AV. Levofloxacin. Aspects of clinical use. *Ukr. Med. Chasopis*, 2010; 2 (76).
8. Rudenko AV, et al. Etiological diagnosis and clinical status of women with acute pyelonephritis. *Laboratory Diagnostics*, 2013; 4: 33–38.
9. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Sep;386(9998):1097–108. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60733-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60733-4)
10. Chen C-W, Chen Y-H, Cheng I-L, Lai C-C. Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Infection and Drug Resistance* [Internet]. Informa UK Limited; 2019 May;Volume 12:1353–61. Available from: <https://doi.org/10.2147/idr.s193483>
11. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, Tennenberg AM, Kahn JB. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respiratory Medicine* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Dec;100(12):2129–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.019>
12. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. Informa Healthcare; 2004 Apr;20(6):967–967. Available from: <https://doi.org/10.1185/030079904125003935>
13. Sinopalnikov AI. Short courses of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in adults. *Less is better // MS.* 2018; No. 15: 124–130.
14. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Saux M-C, Chassard D, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Critical Care Medicine* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Jan;33(1):104–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000150265.42067.4c>
15. Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D, García-Somoza D, Dorca J, Gudiol F, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Jun;22(6):567.e1–567.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015>
16. Sinopalnikov AI. Levofloxacin: role and place in the treatment of lower respiratory tract infections. *Clin. Med.* 2016; 94 (11): 851–860. DOI <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-851-860>
17. Kolek V. Community pneumonia – fundamentals of diagnosing and treatment. *Inside Lek.* 2017; 63 (7–8): 514–517.
18. 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.
19. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2007 Mar 1;44(Supplement_2):S27–S72. Available from: <https://doi.org/10.1086/511159>
20. Belforti RK, Lagu T, Haessler S, Lindenauer PK, Pekow PS, Priya A, et al. Association Between Initial Route of Fluoroquinolone Administration and Outcomes in Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2016 Apr 5;63(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw209>

Role and place of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia

Dmytriiev D. V., Nazarchuk O. A., Babina Yu. M.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Abstract. Lower respiratory tract infections are the third mortality cause in the world and the first mortality cause in low-income countries. Community-acquired pneumonia (CAP) is a dangerous infectious pathology, especially in children younger than 5 years, elderly people and patients with compromised immunity. Antibiotic therapy is a standard treatment method for CAP. But an increase in antibiotics use caused a development of resistance in bacteria and onset of adverse events in humans. A new class of fluorquinolones is widely used nowadays in clinical practice. They have good activity against Gram-negative bacteria, as early chinolones, as well as against Gram-positive bacteria, such as pneumococci and atypical bacteria. An increasing amount of penicillin-resistant streptococcal pneumonia leads to more intensive studies of the use of new chinolones. In this review the data of 750 mg levofloxacin is presented. It is used in short courses for the treatment of severe and moderate CAP. Taking into account the broad spectrum of activity of levofloxacin and bactericidal activity of this antibiotic, it can be a potential alternative therapy for the treatment of children and adults with CAP, especially with a tendency of an increase in antibiotic resistance of pneumococcus.

Key words: community-acquired pneumonia, fluorquinolones, levofloxacin

Роль и место левофлоксацина в лечении внегоспитальной пневмонии

Дмитриев Д. В., Назарчук О. А., Бабина Ю. М.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Винница

Резюме. Инфекция нижних дыхательных путей является третьей причиной смертности в мире и первой – в странах с низким уровнем доходов. Внегоспитальная пневмония (ВП) является опасной инфекционной патологией, особенно у детей младше пяти лет, людей пожилого возраста и с ослабленным иммунитетом. Антибиотикотерапия является стандартным методом лечения ВП. Но увеличение использования антибиотиков привело к развитию резистентности у бактерий и появлению побочных реакций у пациентов. Сейчас в клинической практике широко используется новый класс фторхинолонов, которые имеют выраженную активность и против грам(–), как и ранние фторхинолоны, и против грам(+) микроорганизмов, таких как пневмококки и атипичные возбудители. Нарастающая обеспокоенность касательно пенициллинрезистентных стрептококковых пневмоний привела к более интенсивным исследованиям использования фторхинолонов. В этом обзоре литературы представлены данные касательно активности левофлоксацина 750 мг, который назначается коротким курсом для лечения тяжелых и среднетяжелых ВП. Учитывая широкий спектр левофлоксацина и бактерицидную активность антибиотика, он является потенциально ценной альтернативной терапией для лечения в детей и взрослых с ВП, особенно при тенденциях увеличения резистентности пневмококка.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, фторхинолоны, левофлоксацин