

Ю.И. Фещенко
А.Я. Дзюблик

Институт фтизиатрии и
пульмонологии, Киев

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИИ

Ключевые слова: инфекции нижних дыхательных путей, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, антибиотикоустойчивость, резистентность, левофлоксацин.

Резюме. Приведены данные о механизмах резистентности и распространенности антибиотикоустойчивых штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в различных регионах мира. Отмечено, что применение левофлоксацина в течение 9 лет способствовало появлению лишь незначительного количества устойчивых к нему штаммов. Учитывая это, данный антибиотик в настоящее время является препаратом выбора в большинстве случаев при инфекциях нижних дыхательных путей.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), среди которых самыми распространенными являются внебольничная пневмония (ВП) и бактериальные обострения хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), продолжают занимать одно из лидирующих мест в структуре инфекционной патологии человека [1]. Эти заболевания могут вызывать многочисленные бактериальные возбудители, однако чаще — *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. В последние годы во всех странах мира отмечается значительный рост устойчивости данных возбудителей к антибактериальным препаратам [2–4]. Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим ответом на использование антибиотиков, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов. Инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, отличаются длительным течением, повышением частоты госпитализации и увеличением продолжительности пребывания больного в стационаре, ухудшением прогноза для пациентов [5].

Существуют как общие, так и региональные тенденции развития антибиотикорезистентности, на которые ориентируются при разработке стратегии и тактики лечения больных с ИНДП. К сожалению, в Украине пока нет достоверных сведений об антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, что

связано с большим числом проблем, основной из которых является отсутствие стандартизованных рекомендаций по тестированию возбудителей, включающих методики определения чувствительности, используемые среды и критерии интерпретации полученных результатов. Поэтому пока целесообразно учитывать данные, полученные в других странах и, в первую очередь, у наших ближайших соседей: России, Венгрии, Словакии и Польше.

Особую тревогу специалистов вызывает повышение резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, поскольку такие штаммы довольно часто могут быть устойчивыми и ко многим другим антибактериальным препаратам.

В соответствии с критериями, рекомендованными Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS), штаммы *S. pneumoniae*, для которых значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина составляют от 0,1 до 1 мг/л, считаются умереннорезистентными, а ≥ 2 мг/л — резистентными к пенициллину. Все эти штаммы объединяют в группу «нечувствительных» изолятов.

Основной механизм устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину заключается в появлении мутантной ДНК в генах, кодирующих пенициллинсвязывающие белки (ПСБ) [6]. Модификация ПСБ может приводить к развитию резистентности не только к пеницилинам, но и другим β -лактамам антибиотикам,

например, цефалоспорином. В ряде случаев наблюдается перекрестная резистентность между этими группами антибиотиков. Р. Appelbaum [7] было установлено, что цефалоспорины более узкого спектра действия, такие, как цефалотин, и некоторые цефалоспорины II поколения, например цефамандол и цефокситин, неактивны в отношении пневмококков с промежуточным (МПК от 0,1 до 1 мг/л) и высоким (МПК ≥ 2 мг/л) уровнем устойчивости к пенициллину.

Распространенность резистентных пневмококков к антибактериальным препаратам существенно отличается в различных странах и даже в пределах одной страны. Так, по суммарным данным, полученным в Alexander Project в 1999 г. [8], в Южной Африке с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину выделяли 54,5% штаммов пневмококков, а с высоким — 24,8%. В то же время в Кении эти показатели значительно отличались. С промежуточным и высоким уровнем резистентности высевали соответственно 46,7 и 1,4% штаммов пневмококка. Наиболее высокие показатели устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину выявлены в Гонконге. При этом 6% штаммов имели промежуточный и 73,8% — высокий уровень резистентности. В других регионах Азии также определяли достаточно высокие показатели устойчивости пневмококка к пенициллину, однако более низкие, чем в Гонконге. Так, например, в Японии 23,6 и 39,9% штаммов были соответственно умеренно резистентными и резистентными, в Сингапуре — соответственно 16,5 и 36,1%, в Саудовской Аравии — 44 и 17,9% штаммов.

Столь же вариабельной оказалась чувствительность пневмококков к пенициллину и в Европе. Наиболее высокие уровни резистентности возбудителя в 1999 г. были зарегистрированы во Франции (17,2% умеренноустойчивых и 45,3% резистентных штаммов), Испании (9,9 и 37,4% соответственно), Венгрии (24,4 и 11,8% соответственно), Словакии (15,5 и 15,5% соответственно) и Польше (5 и 17,2% соответственно).

Наряду с этим в некоторых странах, например Германии, Англии и Чехии, устойчивость пневмококков к пенициллину была невысокой (соответственно 0,8 и 3,9%; 5,9 и 7,8%; 1 и 2%). В России резистентность пневмококков к β -лактамным антибиотикам не является существенной проблемой. Лишь 7,5% штаммов возбудителя, выделенных из носоглотки у здоровых детей дошкольного возраста, находящихся в организованных коллективах (Москва, Смоленск, Ярцево), являлись умеренноустойчивыми к пенициллину [9]. По данным же многоцентрового исследования ПеГАС-1, умереннорезистентные к пенициллину штаммы *S. pneumoniae* составили 7% и штаммы с МПК пенициллина ≥ 2 мг/л — 2%. Все штаммы с промежу-

точной устойчивостью к пенициллину были чувствительны к амоксициллин/клавуланату.

В США в 1999 г. выделяли 12,9% штаммов *S. pneumoniae* с промежуточным и 28,1% — с высоким уровнем резистентности [8]. Проведенные в этой стране многоцентровые национальные исследования с ноября 1994 г. по апрель 1995 г. [10], а затем с ноября 1997 г. по апрель 1998 г. [11] по мониторингу антибиотикорезистентности пневмококков свидетельствовали об увеличении количества штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, на 8,3%.

В Мексике были отмечены еще более высокие, чем в США, показатели устойчивости пневмококка к пенициллину: соответственно 27,6 и 24,9% являлись умереннорезистентными и резистентными. В Бразилии же были выделены 30,2% штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину и из них лишь 1,3% изолятов имели высокий уровень устойчивости.

Важное практическое значение имеют и сведения об устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам, поскольку эта группа антибиотиков считается препаратами выбора при лечении ИНДП легкой и средней степени тяжести. При этом резистентность, по данным Alexander Project (1999) [8], колебалась от 0,5% в Кении до 82,2% в Гонконге. В Европе макролидорезистентные пневмококки обнаружены в Чехии в 2%, Польше — в 6,7%, Словакии — в 11,3%, Греции — в 25%, Италии — в 31,4%, Испании — в 57,1% и Франции — в 58,1% случаев. В России резистентность к макролидным антибиотикам была выше, чем к пенициллину, и составила 4,4–4,6% [9]. Установлено также, что от 39,1 до 43,5% штаммов пневмококков с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину были резистентны к макролидам.

В США в 1999 г. устойчивыми к макролидам являлись 32,7% штаммов, в Мексике — 21,5% и Бразилии — 4% штаммов пневмококка [8].

По суммарным данным, полученным в Alexander Project [12], частота резистентных к ко-тримоксазолу пневмококков значительно выше у штаммов, высокоустойчивых к пенициллину, по сравнению с чувствительными изолятами. Так, в 1996 г. к ко-тримоксазолу были устойчивы 17,6% пневмококков, чувствительных к пенициллину, 45,6% изолятов, имеющих промежуточную устойчивость к пенициллину, и 82,7% пневмококков, высокорезистентных к пенициллину. Тревожной является низкая активность ко-тримоксазола против штаммов *S. pneumoniae* в России [9]. Общий уровень устойчивости пневмококков к ко-тримоксазолу составляет 53,4% и в различных регионах колеблется от 43,8 до 70,9%, значительно превосходя показатели в США (11%) и в Европе в целом (25%). В Венгрии к ко-тримоксазолу устойчивы 30,4% пенициллиночувствительных и 68,4% пенициллинорезистентных изолятов, в Испании — 28,6% пенициллиночувствительных пневмокок-

ков и 82,2% штаммов с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину.

Несомненно важным является и то, что во многих регионах мира отмечают достаточно высокие уровни резистентности к тетрациклину. Так, в России в 2000 г., по данным исследования ПеГАС-1, резистентность *S. pneumoniae* к данному антибиотику составила 27,1%.

Основной механизм резистентности *H. influenzae* к β -лактамам заключается в продукции β -лактамаз, которые гидролизуют аминопенициллины, а также цефалоспорины I поколения. Остальные β -лактамные антибиотики сохраняют, как правило, высокую активность. Более 90% β -лактамазопозитивных штаммов *H. influenzae* продуцируют плазмидные TEM-1 β -лактамазы. Помимо плазмидной резистентности приблизительно у 8% штаммов устойчивость к β -лактамам обусловлена синтезом хромосомной β -лактамазы ROB-1 [13].

Однако резистентность *H. influenzae* к β -лактамам может быть связана не только с продукцией β -лактамаз. В последнее время стали появляться данные о штаммах гемофильной палочки, устойчивых к ампициллину и амоксициллину и не продуцирующих β -лактамазы [14]. Такие микроорганизмы получили название BLNAR (β -lactamase-negative ampicillin-resistance). Их устойчивость связана с изменением ПСБ или снижением проницаемости наружной клеточной мембраны, в результате чего они становятся резистентными к ингибиторозащищенным пенициллинам и отдельным цефалоспорином [15].

В 1995 г. появилось первое сообщение о штаммах *H. influenzae*, продуцирующих β -лактамазы, отличавшихся резистентностью к амоксициллин/клавуланату и поэтому обозначенных как BLPACR (β -lactamase-producing and amoxicillin-clavulanate-resistant) [16]. Возможные объяснения этого феномена — гиперпродукция β -лактамаз TEM-1 и ROB-1, продукция измененных β -лактамаз, устойчивых к действию клавулановой кислоты, а также β -лактамаз нового типа, которые эффективно не подавляются клавуланатом, выработка измененных ПСБ в дополнение к продукции типичных β -лактамаз TEM-1 и ROB-1.

По данным исследования PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin), проведенного в 20 странах мира в 1999–2000 гг., в среднем 10–15% штаммов *H. influenzae* продуцируют β -лактамазы [4]. Наиболее высокие уровни β -лактамазопозитивных штаммов этого возбудителя были выявлены в Северной Америке (28,7%), Мексике (23,7%), Саудовской Аравии (24,7%), Сингапуре (24%), Гонконге (20%). В то же время в Бразилии высевали 18,6% β -лактамазопозитивных штаммов *H. influenzae*, в Кении — 13,5%, в Южной Африке — 7%, в Японии — 8%, а в Европе — 12,3%. Распро-

страненность β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* на европейском континенте колеблется в широких пределах: от 41,6% во Франции [17] до 0,3% в России [18].

Значительный интерес представляют исследования, проведенные в России, по изучению чувствительности к антибиотикам *H. influenzae*, выделенных из носоглотки у здоровых детей, находящихся в организованных коллективах [18]. Результаты таких исследований свидетельствуют, что технически простая процедура взятия назофарингеальных мазков позволяет определять уровень носительства *H. influenzae* у населения и чувствительность выделенных штаммов к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам. При исследовании чувствительности этого возбудителя основное внимание уделяют β -лактамным антибиотикам, активность же макролидных антибиотиков определяют реже. Это связано с определенными трудностями при определении чувствительности *H. influenzae* к макролидам.

По данным Л.С. Страчунского и соавторов [18], у 44% здоровых детей, посещавших организованные коллективы, была выделена *H. influenzae*. Резистентность *H. influenzae*, включая штаммы с промежуточным уровнем устойчивости, составила к ампициллину 2,1%, к амоксициллин/клавуланату — 0,6%, к цефаклору — 0,6%. Резистентных к кларитромицину штаммов авторы не выявили. При этом 81,3% гемофильных палочек оказались чувствительными к данному макролиду, а остальные — умеренно устойчивыми. Из тестируемых антибиотиков наиболее высокая частота резистентности *H. influenzae* выявлена к ко-тримоксазолу (20,9%). Эти данные практически не отличались от данных, полученных в США (20,2%) [19]. В Центрально-Африканской Республике резистентность к ко-тримоксазолу составила 12,3% [20], а в других странах мира, по данным Alexander Project (1996–1997), она колебалась от 1,4 до 50% [21].

Таким образом, представленные данные о резистентности двух основных возбудителей ИНДП к антибактериальным препаратам выбора свидетельствуют о чрезвычайной важности этой проблемы, которая имеет огромное социально-экономическое значение, и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Поэтому очень актуальным является поиск новых подходов к лечению больных с ИНДП, особенно вызванных резистентными штаммами *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Одним из таких подходов является применение новых антибактериальных препаратов, обладающих высокой активностью в отношении этих возбудителей. В последние годы в мире были созданы новые препараты фторхинолонового ряда с более выраженной антибактериальной активностью в отношении респираторных патогенов, эффективные и в отношении антибиотикорезистентных штам-

мов, с улучшенной фармакокинетикой, фармакодинамикой, безопасные в применении. В данную группу антибиотиков входит и левофлоксацин (Таваник производства компании «Авентис Фарма», Франция), являющийся «респираторным» фторхинолоном III поколения [5].

Левофлоксацин обладает хорошей фармакокинетикой. Он быстро всасывается после приема внутрь, достигая максимальных концентраций в крови (2,8 и 5,2 мг/л при приеме 250 и 500 мг) через 1–2 ч. Абсолютная биодоступность левофлоксацина после приема внутрь составляет около 100%, причем прием пищи существенно не влияет на фармакокинетику антибиотика. Левофлоксацин имеет большой объем распределения (90–110 л) и низкий показатель связывания сывороточными белками (30–40%). Препарат хорошо проникает в жидкости и ткани организма, концентрации в которых во многих случаях выше сывороточных. Высокие концентрации антибиотика обнаруживают в легких, слизистой оболочке бронхов, а также в мокроте. Левофлоксацин хорошо проникает в клетки макроорганизма, накапливаясь в них в концентрациях, намного превышающих внеклеточные концентрации: в полиморфноядерных лейкоцитах уровень препарата в 3 с лишним раза выше внеклеточных, а в альвеолярных макрофагах — в 4–10 раз. Препарат достаточно медленно выделяется из организма — период полувыведения составляет 6–8 ч, что обеспечивает возможность его введения 1–2 раза в сутки. Антибиотик экскретируется преимущественно почками: около 85% за 24 ч [2, 22].

Левофлоксацин, как и все фторхинолоны, действует бактерицидно благодаря ингибированию ферментов класса топоизомераз — ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV. Эти ферменты выполняют строго определенные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации: ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели.

Левофлоксацин *in vitro* высокоактивен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в том числе пенициллино- и эритромицино-резистентных штаммов пневмококка и β -лактамазопозитивных штаммов *H. influenzae*. При этом его активность не менее чем в 2 раза выше по сравнению с офлоксацином. Кроме того, левофлоксацин обладает высокой активностью в отношении атипичных возбудителей, включая *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* и *Legionella spp.*

Ведущим механизмом устойчивости возбудителей к левофлоксацину является модифи-

кация мишеней — двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*), топоизомераза IV — из двух *parC* и двух *parE* субъединиц. Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме.

Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех хинолонов можно выделить первичную и вторичную мишень действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство. Хинолонов, которые бы проявляли абсолютно одинаковое сродство к обоим топоизомеразам, не существует.

У грамотрицательных бактерий наибольшее сродство хинолоны проявляют к ДНК-гиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия. У грамположительных бактерий для большинства хинолонов, в том числе левофлоксацина, первичной мишенью действия является топоизомераза IV.

Основным механизмом устойчивости к хинолонам является изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов. Аминокислотные замены, в свою очередь, приводят к снижению сродства хинолонов к ферментам и повышению МПК препаратов. Частота возникновения мутаций, вероятно, мало зависит от воздействия хинолонов, однако формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. В подавляющем большинстве случаев устойчивость формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью действия хинолонов, МПК препаратов обычно повышается в 4–8 раз, а антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие хинолонов на микроорганизм продолжается, то возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, повышение МПК еще в 4–8 раз. У штаммов бактерий с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обеих топоизомераз.

Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность

же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных. Частота спонтанных мутаций, приводящая к развитию резистентности к фторхинолонам, у микроорганизмов очень низкая: $10^{-9} - 10^{-11}$ [22].

В последние годы появилось много данных о широком распространении среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов устойчивости, связанной с активным выведением хинолонов из микробной клетки (efflux). У штаммов с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам этот механизм часто сочетается с модификацией мишеней.

Благодаря сложному механизму антибактериального действия и низкой частоте спонтанных мутаций у микроорганизмов, устойчивость к левофлоксацину развивается очень медленно. Это подтверждается результатами многочисленных исследований, проведенных в различных странах мира, по изучению распространенности левофлоксацинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Так, в США в 1999–2000 гг. при исследовании 550 изолятов *S. pneumoniae* устойчивость к левофлоксацину выявлена всего в 0,9% случаев. В то же время 12,2% штаммов были умеренно-резистентными и 26% — резистентными к пенициллину. Среди исследованных 290 штаммов *H. influenzae* ни одного устойчивого к левофлоксацину не обнаружено [23].

Результаты исследования SENTRY [24], проведенного в 20 госпиталях 12 стран Европы (апрель 1997 г. — апрель 1998 г.), также продемонстрировали высокую чувствительность пневмококков к левофлоксацину. При этом всего 0,2% пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae* были резистентными к левофлоксацину, а среди пенициллиноустойчивых — 2,3 %. Все штаммы *H. influenzae* оказались чувствительными к этому фторхинолону.

По данным исследования ПРОТЕКТ [4], распространенность левофлоксацинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* в 20 странах мира составила менее 2%. Причем в 13 странах (Франция, Испания, Аргентина, Италия, Турция, Польша, Португалия, Бразилия, Швеция, Швейцария, Великобритания, Австрия и Австралия) резистентность пневмококков к левофлоксацину зарегистрирована не была. В 5 странах (Япония, США, Мексика, Канада, и Германия) уровень устойчивости *S. pneumoniae* не превышал 1–2%. И лишь в 2 странах выявлена более высокая резистентность: в Южной Корее — 3,5% и Гонконге — 16%. Во всех странах мира, где проводилось это исследование, выделенные штаммы *H. influenzae* оказались чувствительными к левофлоксацину.

В России, по данным многоцентрового исследования, проведенного в различных регионах в 2000–2001 гг. научно-методическим центром Минздрава РФ по мониторингу антибиотикорезистентности и НИИ антимикробной хи-

миотерапии (г. Смоленск), все выделенные штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* были чувствительными к левофлоксацину.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что почти девятилетний период применения в клинической практике левофлоксацина не привел к появлению резистентных штаммов *H. influenzae* и вызвал лишь незначительное повышение резистентности *S. pneumoniae*.

Высокая эффективность левофлоксацина при ИНДП была доказана в ряде крупных клинических исследований [25–29]. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном в 9 странах, было установлено, что при пероральном приеме левофлоксацина в дозе 500 мг один раз в сутки и в дозе по 500 мг дважды в сутки на протяжении 7–10 дней удалось достичь излечения соответственно у 84,2 и 80,2% больных с внебольничной пневмонией легкого и среднетяжелого течения. При использовании же препарата сравнения (амоксциллин/клавуланат в дозе по 625 мг три раза в сутки) излечение отмечено у 85,7% больных, а бактериологический эффект — соответственно в 95, 93,3 и 94,3% случаев. На основании полученных данных был сделан вывод об одинаковой эффективности трех использованных режимов лечения [27].

В опубликованном С. Fogarty и соавторами [29] сообщении о результатах открытого многоцентрового исследования отмечено, что применение левофлоксацина в дозе 500 мг один раз в сутки у 271 взрослого больного с внебольничной пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, позволило добиться положительных результатов лечения в 96,3% случаев.

В сравнительном рандомизированном исследовании, результаты которого опубликованы Т. File и соавторами [25], у больных с внебольничной пневмонией с нетяжелым течением использовали левофлоксацин внутрь (в дозе 500 мг один раз в сутки) и цефтриаксон парентерально (в дозе 1–2 г один раз в сутки) с последующим переводом части пациентов на прием цефуроксима аксетила (в дозе 500 мг два раза в сутки). Клинический успех при первом режиме терапии был достигнут в 96%, а при втором — в 90% случаев.

В пяти клинических исследованиях, проведенных у больных с внебольничной пневмонией, анализировали эффективность левофлоксацина (в дозе 500 мг один или два раза в сутки) в сравнении с амоксициллином (3 г/сут), амоксициллин/клавуланатом (1500 мг/сут) и цефтриаксоном (1–4 г/сут с макролидом или без него). Положительные результаты лечения левофлоксацином в среднем были достигнуты в 93,5%, а препаратами сравнения — в 90% случаев. У тех пациентов, у которых отмечалась бактериемия, клинический успех составил

86,2% для левофлоксацина и 84,4% — для антибиотиков сравнения.

S. Norby и соавторы [26] оценили эффективность ступенчатой терапии левофлоксацином у больных с внебольничной пневмонией с тяжелым течением. В этом многонациональном, многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании левофлоксацин (в дозе 500 мг дважды в сутки) вначале применяли внутривенно, а с 3–5-го дня — внутрь. В качестве препарата сравнения использовали цефтриаксон в дозе 4 г внутривенно один раз в сутки. Клиническая эффективность обоих режимов оказалась одинаковой — 76 и 75% соответственно.

Высокая эффективность левофлоксацина подтверждена и при бактериальных обострениях ХОЗЛ. В сравнительном рандомизированном исследовании было установлено, что применение левофлоксацина у пациентов с ХОЗЛ в период обострения позволило достичь клинического улучшения в 94,6% случаев, а при использовании цефуроксима аксетила — в 92,6% случаев. Микробиологическая эрадикация патогенов достигнута у 97,4% больных при лечении левофлоксацином и у 94,6% больных — цефуроксимом аксетилом. При этом микробиологическую персистентность отмечали в 2 раза чаще при назначении цефуроксима аксетила (3,7 и 6,8% соответственно). Такие результаты получены при более коротком режиме терапии левофлоксацином [30].

В многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность левофлоксацина и цефаклора в лечении больных с обострением хронического обструктивного бронхита. При этом было установлено, что клинический успех при обоих режимах терапии оказался приблизительно одинаковым, в то время как бактериальная эрадикация достигнута в 94 и 87% случаях соответственно. В тех случаях, когда обострение было обусловлено *H. influenzae*, эрадикация возбудителя отмечена в 100% случаев при применении левофлоксацина и только в 71% — при использовании цефаклора [31].

Таким образом, представленные данные наглядно демонстрируют высокую активность *in vitro* левофлоксацина в отношении *S. pneumoniae* (как пенициллиночувствительных, так и пенициллинорезистентных штаммов) и *H. influenzae* (как β -лактамазонегативных, так и β -лактамазопозитивных штаммов). В настоящее время в большинстве стран мира выявлено незначительное количество штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к левофлоксацину и другим «респираторным» фторхинолонам. Результаты микробиологических исследований нашли полное подтверждение и в клинике. В связи с этим в новых рекомендациях Американского торакального общества [32], явившихся не только продолжением предыдущих, но и вобравших в

себя критический анализ современных данных, включая рекомендации Американского общества инфекционных болезней [33], Канадского общества инфекционных болезней/Канадского торакального общества [34] по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, а также рекомендаций Центров по контролю и профилактике заболеваний (США) [35], «респираторным» фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин) уделено большое внимание. Эти антибиотики рекомендуют как препараты выбора у амбулаторных больных с внебольничной пневмонией при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых/бронхолегочных заболеваний (застойная сердечная недостаточность, ХОЗЛ) и/или других «модифицирующих» факторов (факторов риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae* или грамотрицательных бактерий). Левофлоксацин и моксифлоксацин также являются препаратами выбора у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией с наличием факторов риска развития синегнойной инфекции, за исключением тех, которые нуждаются в лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

«Респираторные» фторхинолоны заняли важное место и во многих международных и национальных рекомендациях по лечению пациентов с бактериальными обострениями ХОЗЛ. При этом применение левофлоксацина и моксифлоксацина особо показано пациентам с ХОЗЛ при наличии сопутствующих заболеваний; при обострениях ХОЗЛ 4 раза и более в предшествующем году; при длительном анамнезе заболевания и выраженной бронхообструкции [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю.І. (ред.) (2000) Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю на Україні. Київ, 35 с.
2. Фещенко Ю.І., Яшина Л.А., Горovenko Н.Г. (2001) «Респираторный» фторхинолон левофлоксацин (Таваник), представитель новых фторхинолонов в лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей. Укр. хіміотерапевт. журн., 2: 7–12.
3. Faustova M., Reztsova Y., Solodub T. et al. (1999) Sensitivity of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from respiratory patients. Clin. Microb. Infect., 5: 274.
4. Felmingham D. (2002) Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTEKT global surveillance study. J. Infect., 44(Suppl. A): 1–8.
5. Стрaчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, 384 с.
6. Laible G., Spratt B., Hakenbeck R. (1991) Interspecies recombinational events during the evolution of altered PBP 2 genes in penicillin-resistant clinical isolates of *S. pneumoniae*. Mol. Microbiol., 5: 1993–2002.

7. Appelbaum P. (1995) New prospects for antibacterial agents against multidrug-resistant pneumococci. *Microb. Drug Resist.*, 1: 43–48.
8. The Alexander Project (1999) Latest susceptibility data from community-acquired lower respiratory tract infections. GlaxoSmithKline (data on file).
9. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решецько Г.К. и др. (1999) Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, 1(1): 31–39.
10. Doern G., Brueggemann A., Holley H., Rauch A. (1996) Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40: 1208–1213.
11. Doern G., Brueggemann A., Huynh H. et al. (1999) Antimicrobial resistance with *streptococcus pneumoniae* in the United States, 1997–98. *Emerg. Infect. Dis.*, 5: 757–765.
12. Felmingham D., Washington J. (1999) The Alexander Project Group trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens — findings of the Alexander Project 1992–1996. *J. Chemother.*, 11(suppl. 1): 5–21.
13. Groot R., Dzliic-Danilovic G., Kligeren B. et al. (1991) Antibiotic resistance in *H. influenzae*: mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. *Eur. J. Pediatr.*, 150: 534–546.
14. Jones R., Jacobs M., Washington J. et al. (1997) A 1994–95 survey of *H. influenzae* susceptibility to ten orally administered agents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 27: 75–83.
15. Burry A., Fuchs P., Pfaller M. (1993) Susceptibility of β -lactamase-producing and nonproducing ampicillin-resistance strains of *H. influenzae* to ceftibuten, cefaclor, cefuroxime, cefotaxime and amoxicillin-clavulanat acid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 14–18.
16. Ishiwada N., Kuruki H., Ishiwada N. et al. (1998) Characteristics of β -lactamase-producing and amoxicillin-clavulanat-resistant strains of *H. influenzae* isolated from pediatric patients. *J. Infect. Chemother.*, 4: 112–115.
17. Talon D., Estavoyer J., Dupont M. et al. (1998) Phenotypic and genotypic characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the nasopharyngeal specimens of children in day-care centers in eastern France. *Proceedings of the 38th ICAAC*, Sept. 24–27, San Diego, 1998, California, p. 122.
18. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решецько Г.К. и др. (2002) Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, 4(1): 33–41.
19. Faden H., Doern G., Wolf J., Blocker M. (1994) Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy implications for the management of otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 13: 609–612.
20. Antibiotic resistance among nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* — Bangui, 1995 (1997) *MMWR*, 46: 62–64.
21. Felmingham D., Gruneberg R., the Alexander Project Group (2000) The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *JAC*, 45: 191–203.
22. Пагейская Е.Н., Яковлев В.П. (1998) Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. ЛОГАТА, Москва, 352 с.
23. Koeth L., Jacobs M., Bajaksouzian S. et al. (2002) Comparative *in vitro* activity of gemifloxacin to other fluoroquinolones and non-quinolone agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1999–2000. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 19: 33–38.
24. Schmitz F., Verhoef J., Fluit A., The SENTRY PARTICIPANTS GROUP (1999) Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9,682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 12: 311–318.
25. File T., Segreti J., Dunbar L. (1997) A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41: 1965–1972.
26. Norby S., Petermann W., Willcox P. (1998) A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand. J. Infect. Dis.*, 30: 397–404.
27. Carbon C., Ariza H., Rabie W. (1999) Comparative study of levofloxacin and amoxycillin-clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.*, 5: 724–732.
28. Leophonte P., Veyssier P. (1999) Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia. *Presse Med.*, 28: 1975–1979.
29. Fogarty C., Greenberg R., Dunbar L. (2001) Effectiveness of levofloxacin for adult community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: integrated results from four open-label, multicenter, phase III clinical trials. *Clin. Ther.*, 23: 425–439.
30. Nacamori Y., Tsuboi E., Narui K. et al. (1992) Sputum penetration of levofloxacin and its clinical efficacy in patients with chronic lower respiratory tract infections. *Jpn. J. Antibiot.*, 45: 548–556.
31. Habib M., Gentry L., Rodriguez-Gomez et al. (1998) Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 7: 107–109.
32. Niederman M., Mandell L., Anzueto A. et al. (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Resp. Care Med.*, 163: 1730–1754.
33. Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al. (2000) Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.*, 31: 347–382.
34. Mandell L., Marrie T., Grossman R. et al. (2000) Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.*, 31: 383–421.
35. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. A report from the drug resistance *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group (2000) *Arch. Intern. Med.*, 160: 1399–1408.

**АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ
ОСНОВНИХ
ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ
НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ
І МОЖЛИВОСТІ
ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ
У ЇЇ ПОДОЛАННІ****Ю.І. Фещенко,
О.Я. Дзюблик**

Резюме. Наведені дані про механізми резистентності і поширеності антибіотикостійких штамів *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* у різних регіонах світу. Відзначено, що застосування левофлораксацину протягом 9 років призвело до появи лише незначної кількості стійких до нього штамів. Враховуючи це, даний антибіотик на сьогодні є препаратом вибору в більшості випадків при інфекціях нижніх дихальних шляхів.

Ключові слова: інфекції нижніх дихальних шляхів, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, антибіотикостійкість, резистентність, левофлораксин.

**ANTIBIOTIC RESISTANCE OF LOWER
RESPIRATORY TRACT COMMON PATHOGENS
AND THE METHODS OF ITS OVERCOMING
USING LEVOFLOXACIN****Yu.I. Feshchenko, A.Ya. Dzyublik**

Summary. The mechanisms of resistance and the prevalence of antibiotic resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* throughout the world are presented. It is emphasized that 9-year use of levofloxacin caused only insignificant appearance of resistant strains. Considering this fact, the antibiotic is nowadays a remedy of choice in majority of cases of lower respiratory tract infections.

Key words: lower respiratory tract infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, antibiotic resistance, resistance, levofloxacin.

Адрес для переписки:

Фещенко Юрий Иванович
03680, Киев-110, спуск Протасов Яр, 7
Институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского АМН Украины