

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

А. Г. Захаренко

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по направлению образования
«Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 615.281.9(075.9)
ББК 52.817.211.1я78
З-38

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии Гомельского государственного медицинского университета Е. И. Михайлова; каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Захаренко, А. Г.

З-38 Клиническая фармакология фторхинолонов : учебно-методическое пособие / А. Г. Захаренко. – Минск : БГМУ, 2025. – 46 с.

ISBN 978-985-21-2039-5.

Приведены данные по классификации, фармакокинетике, фармакодинамике фторхинолонов, межлекарственному взаимодействию, показаниям и противопоказаниям к их применению, нежелательным эффектам и их профилактике. Рассмотрены вопросы развития резистентности микроорганизмов к фторхинолонам, на основании этих данных приводятся рекомендации по их применению в клинической практике на сегодня.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Клиническая фармакология», повышения квалификации врачей терапевтического и хирургического профиля, врачей — клинических фармакологов, клинических ординаторов и врачей-интернов.

УДК 615.281.9(075.9)
ББК 52.817.211.1я78

ISBN 978-985-21-2039-5

© Захаренко А. Г., 2025
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ — антибактериальная терапия

ВП — внегоспитальная пневмония

ДИ — доверительный интервал

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИДП — инфекции дыхательных путей

ИКМТ — инфекции кожи и мягких тканей

ИМП — инфекции мочевых путей

МПК — минимальная подавляющая концентрация

НДП — нижние дыхательные пути

НЯ — нежелательные явления

ОР — относительный риск

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с

ФХ — фторхинолоны

ХОБЛ — хронический обструктивный бронхит легких

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Фторхинолоны — большая группа антимикробных средств класса хинолонов — ингибиторов ДНК-гиразы. Это высокоактивные синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия, характеризующиеся хорошими фармакокинетическими свойствами, высокой степенью проникновения в ткани и клетки, включая клетки макроорганизма и бактериальные клетки.

Хинолоны — синтетические антибактериальные препараты. Существует 4 поколения этих препаратов, причем хинолоны последних 3 поколений имеют свойства фторированных (ФХ) (табл. 1).

Таблица 1

Классификация хинолонов

| I поколение (хинолоны) | II поколение | III поколение | IV поколение |
|-------------------------------|---|------------------------------|-------------------------------|
| Налидиксовая кислота | Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин | Левифлоксацин, спарфлоксацин | Моксифлоксацин, гатифлоксацин |

История хинолонов началась с внедрения в медицинскую практику в 1962 г. налидиксовой кислоты. Нефторированные препараты класса хинолонов (налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота, оксолиниевая кислота) применяются в клинике с начала 60-х гг. Эти препараты имеют ограниченный спектр действия (преимущественно в отношении Enterobacteriaceae), невысокую биодоступность и применяются в основном при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций (бактериальные энтероколиты, дизентерия).

Принципиально новые соединения удалось получить путем введения атома фтора в 6-е положение молекулы хинолина. Наличие атома фтора (одного или нескольких) и различных групп в разных позициях определяет особенности антибактериальной активности и фармакокинетических свойств препаратов. Препараты группы ФХ внедрены в клиническую практику в начале 80-х гг., и сегодня они занимают одно из ведущих мест в химиотерапии различных бактериальных инфекций. Эволюция хинолонов представлена на рис. 1.



Рис. 1. Эволюция хинолонов (P. Ball, 2000, с дополнениями)

Основными направлениями в развитии хинолонов как класса антибактериальных препаратов были расширение спектра и повышение уровня антибактериальной активности. Первым важным шагом в этой области был синтез фторированных производных (ФХ). Хинолоны и ранние ФХ (II поколение) характеризовались активностью преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий. Следующим важным шагом в развитии этой группы антибактериальных препаратов стало создание соединений с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий.

Хинолоны I поколения имеют узкий спектр активности и в настоящее время утратили свое значение. Фторхинолы обладают более широким спектром бактерицидного действия вследствие ингибирования топоизомеразы II типа (ДНК-гиразы). Фторхинолы III–IV поколения, кроме того, ингибируют топоизомеразу IV типа. Фторхинолы II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин), напротив, имеют широкие показания для клинического применения: они высокоактивны в отношении грамотрицательной флоры, но обладают недостаточной антипневмококковой активностью. Фторхинолы

III поколения (левофлоксацин, спарфлоксацин) отличаются повышенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных возбудителей. Фторхинолы IV поколения (моксифлоксацин, гатифлоксацин) характеризуются повышенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных возбудителей, а также анаэробов.

Для практических целей среди всех ФХ часто выделяют группу респираторных препаратов, проявляющих высокую активность в отношении ДНК-гиразы грамположительных бактерий и, как следствие, высокую антибактериальную активность в отношении этих микроорганизмов. С клинической точки зрения основное значение имеет повышение активности в отношении пневмококков. Из ФХ, доступных на рынке Российской Федерации и Республики Беларусь, в указанную группу включают левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин. В настоящее время используется более простая и удобная в клинической практике классификация ФХ, предложенная С. В. Яковлевым:

1. I поколение (80-е гг.):
 - ципрофлоксацин (Ципробай);
 - офлоксацин (Таривид, Заноцин);
 - пефлоксацин (Абактал);
 - ломефлоксацин (Максаквин);
 - норфлоксацин (Норилет, Нолицин).
2. II поколение (90-е гг.), респираторные ФХ:
 - левофлоксацин (Таваник);
 - моксифлоксацин (Авелокс);
 - гемифлоксацин (Фактив).

Использование ФХ у детей, как правило, запрещено, так как есть опасность нарушения роста хрящей, доказанная в эксперименте. В контролируемых исследованиях по эффективности и безопасности ФХ было отмечено, однако, что выраженная артропатия у детей и подростков после приема ФХ (за исключением пефлоксацина) наблюдается чаще, чем при применении других антибиотиков, и проявляется в основном в виде артралгий. Тем не менее в отсутствие длительных наблюдений за последствиями применения этих препаратов у детей рекомендации большинства стран ограничивают применение ФХ. Детям ФХ назначают в случае неэффективности других антибиотиков с доказательством эффективности действия ФХ на выделенный возбудитель.

Свойства ФХ, позволившие им занять ведущие позиции в арсенале современных антибактериальных средств:

- уникальный механизм действия среди антимикробных средств — ингибирование фермента бактериальной клетки (ДНК-гиразы);
- высокая степень бактерицидной активности;

- широкий спектр антимикробного действия, включающий грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии (некоторые препараты активны также в отношении анаэробов), микобактерии, хламидии, микоплазмы;
- хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или их превышающие;
- длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта, что определяет их редкое дозирование (один или два раза в сутки);
- доказанная в контролируемых клинических исследованиях высокая эффективность при лечении внебольничных и госпитальных инфекций практически любой локализации (верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящей системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальной, гинекологической, печени и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, глаз, центральной нервной системы, заболеваний, передающихся половым путем);
- возможность применения в качестве эмпирической терапии при тяжелых инфекциях в стационаре;
- хорошая переносимость препаратов и небольшая частота побочных эффектов.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ, РЕЗИСТЕНТНОСТИ И СПЕКТР АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Все ФХ и нефторированные хинолоны, несмотря на некоторые нюансы, характеризуются принципиально общим механизмом действия.

Их мишенью являются бактериальные топоизомеразы (топоизомераза IV и ДНК-гираза), ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы бактериальной ДНК на различных этапах ее репликации.

Каждый из ферментов состоит из 4 субъединиц. Так, ДНК-гираза состоит из 2 субъединиц *gyrA* и 2 субъединиц *gyrB* (гены *gyrA* и *gyrB*), топоизомераза IV — из субъединиц *parC* и *parE* (гены *parC* и *parE*). Основная функция ДНК-гиразы заключается в поддержании отрицательной суперспирализации бактериальной хромосомы. Топоизомераза IV осуществляет разделение родительской хромосомы на 2 дочерние после завершения процесса репликации.

С механизмом действия хинолонов связан основной механизм устойчивости к этим препаратам, проявляющийся в снижении их аффинности к комплексу ДНК – фермент.

Основная причина снижения чувствительности бактерий (прежде всего пневмококка) к ФХ состоит в одиночной мутации генов *parC* и *parE*, кодирующих ДНК-топоизомеразу IV и/или генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих

ДНК-гиразу. Еще одним потенциальным механизмом приобретенной резистентности является активный эффлюкс антибиотика из микробной клетки (мутация генов *texR* и *nfxB*).

По данным многолетнего мониторинга резистентности пневмококков к ФХ в России (исследование ПеГАС I–IV), установлено, что все респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных штаммов *Streptococcus pneumoniae*. В 1999–2013 гг. все штаммы ($n = 2849$) были чувствительны к левофлоксацину независимо от устойчивости к другим классам препаратов, а МПК антибиотика для 90 % исследованных штаммов (МПК₉₀) не превышала 1 мг/л.

Только один штамм *S. pneumoniae* с высокой МПК₉₀ левофлоксацина (8 мг/л) был получен в 2004–2005 гг. При этом МПК₉₀ моксифлоксацина и гемифлоксацина у этого штамма соответствовали 2 и 0,125 мг/л соответственно и располагались в диапазоне умеренной резистентности. Здесь важно подчеркнуть, что среди всех ФХ относительно невысокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных пневмококков обладал цiproфлоксацин; уровень устойчивости к нему варьировал от 16,1 % в 1999–2003 гг. до 7,8 % в 2006–2009 гг. Одним из основных аргументов против широкого применения ФХ при респираторных инфекциях является вероятность быстрой селекции устойчивости среди *S. pneumoniae*.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Фторхинолоны — препараты широкого спектра действия с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных бактерий, а также хламидий и микоплазм.

Наиболее выраженной активностью ФХ обладают в отношении грамотрицательных бактерий, главным образом *Enterobacteriaceae*, в отношении которых их активность сравнима с цефалоспоридами III–IV поколений. Очень высокой чувствительностью к ФХ до недавнего времени обладали *N. Gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, менее чувствительны *Acinetobacter* spp. Препараты оказывают выраженное действие и на другие грамотрицательные бактерии (*C. jejuni*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp.), в том числе *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы. *P. aeruginosa* обычно умеренно чувствительна к ФХ, среди которых наиболее активны цiproфлоксацин и левофлоксацин. В отношении грамотрицательных бактерий наибольшей активностью обладают цiproфлоксацин и офлоксацин.

Активность ФХ в отношении грамположительных бактерий менее выражена, чем в отношении грамотрицательных. Стрептококки менее чувстви-

тельны к ФХ, чем стафилококки. В последние годы синтезированы новые препараты группы ФХ, проявляющие более высокую активность в отношении грамположительных бактерий, прежде всего пневмококков, что позволило выделить их в отдельную подгруппу и характеризовать как препараты II поколения, в отличие от препаратов I поколения.

Ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин активны в отношении различных микобактерий. Все ФХ обладают активностью в отношении хламидий и микоплазм, легионелл, причем препараты I поколения — умеренной, препараты II поколения — высокой.

Анаэробные бактерии устойчивы или умеренно чувствительны к ФХ, поэтому при лечении больных со смешанной аэробной и анаэробной инфекцией (например, интраабдоминальная и гинекологическая инфекции) ФХ целесообразно сочетать с метронидазолом или линкозамидами. Следует отметить, что некоторые новые ФХ (моксифлоксацин) обладают хорошей активностью в отношении анаэробов, включая *Clostridium* spp. и *Bacteroides* spp., что позволяет применять их при смешанных инфекциях в режиме монотерапии.

В последние годы в большинстве регионов мира, в том числе в России, отмечено значительное увеличение частоты встречаемости устойчивых к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего пневмококка. Это требует пересмотра рекомендаций по применению антибиотиков при лечении инфекций в амбулаторной практике. В 2017 г. вышло два основополагающих документа по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации и документ ВОЗ (20-й пересмотр перечня жизненно необходимых лекарственных препаратов с рекомендациями по выбору антибиотиков при амбулаторных инфекциях).

Выделено 5 основных положений:

1. В рекомендациях антибиотики разделены на 3 линии, или группы, по приоритету назначения.

2. Антибиотиком первой линии при амбулаторном лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей является амоксициллин.

3. Макролиды следует рассматривать как препараты второй линии терапии при респираторных инфекциях; их назначение обоснованно только при невозможности назначения пенициллинов; азитромицин не рекомендован для лечения респираторных инфекций из-за экологической небезопасности и риска кардиотоксичности.

4. ФХ являются антибиотиками резерва, они не рекомендованы для лечения острых неосложненных инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике.

5. Антибиотик должен быть надлежащего качества и использоваться в надлежащей лекарственной форме.

ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ФХ с успехом применяются при лечении различных инфекций. В многочисленных контролируемых исследованиях показана высокая клиническая эффективность ФХ при инфекциях практически любой локализации (как внебольничных, так и госпитальных).

Препараты I поколения главным образом следует применять при госпитальных инфекциях. Их значение при внебольничных инфекциях дыхательных путей ограничено из-за невысокой активности в отношении наиболее частого возбудителя *S. pneumoniae*. Наиболее хорошо изученными препаратами являются ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин. Ципрофлоксацин обладает достаточно высокой природной активностью в отношении *P. aeruginosa*, сравнимой с активностью наиболее активных в отношении этого микроорганизма препаратов — цефтазида и меропенема. В то же время настораживает отчетливая тенденция, наблюдаемая в последние годы, роста частоты устойчивых штаммов *P. aeruginosa* в ОРИТ к ФХ. Отличительные особенности и клиническое применение ранних ФХ представлены в табл 2.

Таблица 2

Отличительные особенности и клиническое применение ранних ФХ

| Препараты | Отличительные особенности | Область клинического применения |
|----------------|--|--|
| Ципрофлоксацин | Наиболее высокая активность <i>in vitro</i> против грамотрицательных бактерий (<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>). Двойной путь элиминации (моча и желчь). Взаимодействие с теофиллином. Применение внутрь и парентерально | Базовый ФХ — различные инфекции (в основном госпитальные). Инфекции в ОРИТ. Кишечные инфекции. Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> |
| Офлоксацин | Наиболее высокая активность против микоплазм, хламидий. Высокая биодоступность при приеме внутрь (100 %). Выведение с мочой. Не взаимодействует с теофиллином. Применение внутрь и парентерально | Различные инфекции (в основном госпитальные). Применение без коррекции дозы при печеночной недостаточности. Возможность применения при туберкулезе. Препарат выбора при урогенитальном хламидиозе |

| Препараты | Отличительные особенности | Область клинического применения |
|---------------|--|---|
| Пефлоксацин | Высокая биодоступность при приеме внутрь (100 %). Метаболизируется в печени. Возможность применения внутрь и парентерально. Проникает через гематоэнцефалический барьер | Менингит, вызванный грамотрицательной флорой. Инфекции печени и желчевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции. Назначение при почечной недостаточности без коррекции дозы |
| Ломефлоксацин | Выведение с мочой. Применение внутрь | Инфекции мочевыводящих путей. Возможность применения при туберкулезе |
| Норфлоксацин | Высокие концентрации в моче и кишечнике. Плохо проникает в другие ткани и жидкости. Применение внутрь | Инфекции мочевыводящих путей. Кишечные инфекции |

Ранние ФХ (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) являются препаратами выбора при лечении различных инфекций мочевыводящих путей, в том числе госпитальных. Хорошее проникновение указанных препаратов в ткань предстательной железы делает их практически безальтернативными средствами при лечении бактериального простатита. Но работы последних лет, начиная с 2020 г., по изучению резистентности основных возбудителей урологических инфекций говорят о возросшей резистентности к ФХ. Так, резистентность кишечной палочки (внегоспитальные штаммы) к ципрофлоксацину составляет 30–70 %. Такие же данные получены и в отношении норфлоксацина, поэтому его не включают в международные рекомендации по лечению острого цистита. Ципрофлоксацин около 20 лет назад в дозе 500 мг однократно внутрь излечивал острую свежую гонорею, сейчас устойчивы более 98 % штаммов гонококков, и весь класс утратил значение в лечении данного заболевания.

Как было отмечено, ранние ФХ нецелесообразно применять при внебольничных респираторных инфекциях, за исключением ВП, вызванных легионеллой. В то же время при госпитальной пневмонии эти препараты имеют важное значение, так как высокоактивны против наиболее актуальных возбудителей (*Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*), причем в ОРИТ при пневмонии, связанной с ИВЛ, предпочтение следует отдавать ципрофлоксацину, обладающему наиболее выраженной природной активностью против синегнойной

палочки (в связи с тем, что в ОРИТ нашей страны частота резистентных к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* превышает 30 %, этот препарат следует назначать только в случае установленной чувствительности микроорганизма). В отделениях хирургического и неврологического профиля высокоэффективны при госпитальной пневмонии офлоксацин и пефлоксацин.

Важное значение ранние ФХ имеют при интраабдоминальных хирургических инфекциях. В рекомендуемых ранее схемах АБТ перитонита в качестве средств 1-го ряда обычно указывались цефалоспорины II–III поколений в сочетании с линкозамидами или метронидазолом. В связи с глобальным ростом устойчивости госпитальных штаммов *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином III поколения в последние годы ФХ в сочетании с метронидазолом все чаще рекомендуются в качестве средств 1-го ряда. Эффективность различных препаратов ранних ФХ при интраабдоминальных инфекциях сравнима. При инфекциях печени и желчевыводящих путей, по всей видимости, предпочтение следует отдавать пефлоксацину, концентрации которого в желчи высокие.

ФХ также рекомендуются у больных с панкреонекрозом для профилактики инфицирования. Степень пенетрации ФХ в различные ткани происходит путем пассивной диффузии и обусловлена их физико-химическими свойствами: липофильностью, значением рКа и связыванием с белками плазмы. Перспективными ФХ при интраабдоминальных инфекциях являются следующие препараты: левофлоксацин и моксифлоксацин.

ФХ обычно не рекомендуются при инфекциях центральной нервной системы в связи с невысокой пенетрацией в спинномозговую жидкость, однако при менингите, вызванном грамотрицательными бактериями, устойчивыми к цефалоспорином III поколения, значение ФХ возрастает. В этом случае предпочтительнее использовать пефлоксацин.

Наличие у некоторых ФХ (ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина) двух лекарственных форм позволяет проводить ступенчатую терапию с целью уменьшения стоимости лечения. В связи с высокой биодоступностью офлоксацина и пефлоксацина дозы этих препаратов при внутривенном и пероральном применении одинаковы. У ципрофлоксацина биодоступность ниже, поэтому при переходе с парентерального введения на прием внутрь с целью поддержания терапевтических концентраций в крови следует увеличить пероральную дозу препарата (например, внутривенно 100 мг → внутрь 250 мг; внутривенно 200 мг → внутрь 500 мг).

Препараты II поколения ФХ характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных инфекций, и прежде всего *S. pneumoniae*. В связи с этим левофлоксацин, моксифлоксацин могут назначаться при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Высокая активность этих препаратов в отношении основных возбудителей урогенитальных инфекций (хла-

мидиоз, микоплазмоз) позволяет с высокой эффективностью применять их при заболеваниях, передающихся половым путем. Эти препараты занимают ведущее место при лечении гинекологических инфекций малого таза (учитывая частое сочетание грамположительных или грамотрицательных бактерий с атипичными микроорганизмами — хламидиями и микоплазмами). Некоторые препараты II поколения ФХ, такие как моксифлоксацин, обладают очень широким спектром антимикробной активности и включают также анаэробные микроорганизмы. Учитывая это, данные препараты стали средствами выбора при эмпирической терапии тяжелых инфекций в стационаре — ВП тяжелого течения, пневмонии, связанной с ИВЛ, сепсиса, смешанных аэробно-анаэробных интраабдоминальных и раневых инфекций.

Респираторные ФХ высокоэффективны в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, оказывают бактерицидное действие и обладают выраженным постантибиотическим эффектом, который в среднем равен 2 ч. Все респираторные ФХ имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать их 1 раз в сутки, характеризуются высокой биодоступностью и быстрой абсорбцией. Антимикробное действие ФХ зависит от создаваемых концентраций антибиотика, при этом наилучшим фармакодинамическим параметром, коррелирующим с эрадикацией бактерий, является отношение AUC (не связанной с белками фракции антибиотика) к МПК. Надежным предиктором эрадикации *S. pneumoniae* является отношение свободной AUC/МПК ≥ 25 . У левофлоксацина, моксифлоксацина и гемифлоксацина этот показатель составляет 40, 96 и 97–127 соответственно.

Респираторные ФХ обладают высокой тканевой пенетрацией, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов и жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрации, существенно превосходящие МПК чувствительных к ним возбудителей респираторных инфекций.

Резистентность актуальных для инфекций дыхательных путей микроорганизмов к респираторным ФХ во всем мире, за исключением ряда стран Юго-Восточной Азии, остается невысокой. Так, в Европе более 97 % штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к респираторным ФХ, а в России до настоящего времени было выделено лишь по одному штамму с умеренной резистентностью к левофлоксацину и моксифлоксацину. До настоящего времени в Российской Федерации не было выделено ни одного штамма *H. influenzae*, резистентного к респираторным ФХ.

История создания и последующего клинического применения ФХ является показательной иллюстрацией того, что по мере расширения спектра и усиления антимикробного действия возрастает и частота серьезных НЯ, что послужило причиной изъятия отдельных препаратов с фармацевтического рынка (грепафлоксацин, тровафлоксацин, клинафлоксацин и др.). У левофлоксацина и моксифлоксацина есть лекарственные формы как

для перорального, так и для парентерального применения, что позволяет их использовать в режиме ступенчатой терапии, например, у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением пневмонии. Гемифлоксацин доступен только лишь для перорального приема, что ограничивает его применение при нетяжелых формах заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ

ВП. Ежегодное число пациентов с ВП в России превышает 1,5 млн человек, а смертность от этого инфекционного заболевания в 2003 г. составила 31 случай на 100 тыс. населения, причем наибольшие ее показатели регистрируются у мужчин трудоспособного возраста. Несомненным лидером в этиологической структуре ВП следует считать *S. pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50 % всех случаев заболевания. Существенное значение у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии имеют также атипичные возбудители (хламидии, микоплазмы и легионеллы), суммарно являющиеся этиологически значимыми в 8–30 % случаев. У амбулаторных пациентов старше 60 лет и/или имеющих сопутствующую патологию существенную роль могут играть *H. influenzae*, *S. aureus* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Последний круг возбудителей характерен и для пациентов с пневмонией нетяжелого течения, госпитализированных в отделения общего профиля. Тяжелое течение ВП, наряду с другими патогенами, могут обуславливать легионеллы или синегнойная палочка.

В этиологии ВП преимущественное значение имеет *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50 % случаев заболевания. Атипичные микроорганизмы — *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* — ответственны за развитие 8–30 % случаев ВП. К типичным возбудителям относятся *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, ответственные за 3–5 % случаев ВП. Реже встречаются случаи заболевания, ассоциируемые с другими энтеробактериями и неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами. Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии. У пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение, в этиологии ВП преобладают пневмококки, на долю *Chlamydomphila* и *Mycoplasma pneumoniae* суммарно приходится порядка 25 % случаев. Напротив, последние не имеют существенного значения в этиологии тяжелой ВП, требующей лечения в ОРИТ. В то же время у этой категории больных возрастает роль *Legionella spp.*, а также *S. aureus* и грамотрицательных энтеробактерий.

АБТ ВП должна проводиться сразу после установления диагноза заболевания, задержка с началом антибиотикотерапии ведет к ухудшению прогноза заболевания. В подавляющем большинстве случаев антибиотик назначается эмпирически, что требует знания спектра наиболее вероятных возбудителей и локальной эпидемиологии резистентности.

При выборе конкретного антибиотика необходимо учитывать следующие факторы: антимикробную активность в отношении потенциальных возбудителей ВП, высокую биодоступность с учетом возрастных особенностей пациента, приемлемый профиль безопасности, оптимальный режим дозирования (кратность приема не превышает 2 раз в сутки, в противном случае возрастает риск невыполнения режима лечения), минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Среди пациентов с нетяжелой ВП (лечение в амбулаторных условиях) выделяют 2 группы, которые различаются между собой по этиологической структуре и тактике АБТ. В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в последние 3 месяца антибактериальные препараты, т. е. пациенты без так называемых факторов риска терапевтической неудачи. В качестве средств выбора в данной ситуации рекомендуются амоксициллин или современные макролидные антибиотики. Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β -лактамовых антибиотиков или при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*).

Во вторую группу включены пациенты, получавшие в последние 3 месяца антибактериальные препараты и больные сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела, курение). Учитывая вероятность участия в этиологии заболевания грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами антибиотикорезистентности), а также ко-инфекции, пациентам данной группы рекомендовано проведение комбинированной терапии: защищенный аминопенициллин + макролид. Также возможно применение респираторных ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин).

У пациентов, госпитализированных в отделение общего профиля, рекомендуется проведение комбинированной терапии (β -лактамы + макролид), так как наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении атипичных микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Назначение респираторных ФХ в режиме ступенчатой терапии показано: в случае неэффективности проводимой терапии, при наличии факторов риска антибиотикорезистентных микроорганизмов (пожилой возраст, сопутствующая патология, иммуносупрессия и пр.), пациентам с факторами риска грамотрицательных энтеробактерий,

при проводимом ранее лечении β -лактамами антибиотиками, при пневмонии у пациентов, проживающих в домах престарелых.

Больным с тяжелым течением заболевания рекомендуются проведение комбинированной терапии (β -лактамы внутривенно + макролид внутривенно) либо парентеральные формы респираторных ФХ в комбинации с цефалоспоридами III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим).

Наибольшие трудности при лечении ВП возникают в случае присутствия антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, при тяжелом течении пневмонии (роль *S. aureus* и семейства Enterobacteriaceae), а также у больных пожилого и старческого возраста. Именно в вышеуказанных ситуациях наиболее часто отмечаются неэффективность АБТ, развитие осложнений заболевания, высокая летальность. Стоит отметить, что, согласно имеющимся современным данным, клинически значимый уровень резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину наблюдается у штаммов с МПК не менее 4 мг/л. Важно, что согласно результатам отдельных исследований резистентность к макролидам и ФХ (ципрофлоксацин) может быть причиной терапевтической неудачи, в то же время случаев неэффективности терапии ВП новыми ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), обусловленной антибиотикорезистентностью, не зарегистрировано. Практически все выделенные за 10 лет (1999–2009 гг.) в исследованиях ПеГАС пневмококки (99,9–100 %), в том числе и полирезистентные штаммы (2006–2009 гг. — 133 штамма (17,9 %)), были чувствительны к респираторным ФХ (левофлоксацину). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* в России в 1999–2009 гг. (исследование ПеГАС I–III)

| Антибиотик | ПеГАС I, 1999–2003 гг. (<i>n</i> = 791), % | ПеГАС II, 2004–2005 гг. (<i>n</i> = 913), % | ПеГАС III, 2006–2009 гг. (<i>n</i> = 715), % |
|---------------------------------------|---|--|---|
| Пенициллин | 90,3 | 91,9 | 88,8 |
| Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат | 99,9 | 99,7 | 99,6 |
| Азитромицин | 91,9 | 93,6 | 92,7 |
| Кларитромицин | 92,0 | 93,6 | 92,7 |
| Левифлоксацин | 100 | 99,9 | 100 |
| Ко-тримоксазол | 68,3 | 59,2 | 61,0 |
| Тетрациклин | 72,7 | 70,4 | 75,4 |

Примечание: *n* — количество штаммов.

Необходимо отметить, что единственным классом антимикробных препаратов (АМП), перекрывающим всех значимых возбудителей ВП у любой категории пациентов (амбулаторной и госпитализированной), являются как раз респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие высокой активностью по отношению к классическим и атипичным возбудителям заболевания вне зависимости от наличия или отсутствия устойчивости к другим классам препаратов.

Активность респираторных ФХ, в том числе и левофлоксацина, по отношению к пневмококкам, резистентным к пенициллинам и макролидам, β -лактамазопродуцирующей гемофильной палочке и атипичным внутриклеточным патогенам не раз была продемонстрирована и в зарубежных исследованиях. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о способности левофлоксацина, наряду с некоторыми другими респираторными ФХ, сохранять активность по отношению к *H. influenzae* находящейся в биопленке независимо от толщины последней.

Высокая эффективность респираторных ФХ (равная, по данным метаанализа, для левофлоксацина и моксифлоксацина соответственно 94 и 93,9 %) была показана для терапии ВП в амбулаторных условиях и в стационаре. В этой связи указанные ситуации требуют преимущественного назначения респираторных ФХ. При наличии факторов риска *P. aeruginosa* препаратом выбора является левофлоксацин или ципрофлоксацин.

Перспективы применения респираторных ФХ связаны с рядом исследований, в которых было показано, что применение данных препаратов сопровождается меньшей по сравнению с другими режимами антибиотикотерапии неэффективностью лечения. Очевидно, что применение респираторных ФХ обуславливает лучший исход заболевания за счет своей высокой активности в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, включая атипичные микроорганизмы (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila*), а также вследствие выраженной антипневмококковой активности, включая лекарственно-устойчивые штаммы данного микроорганизма. В этом отношении интересными являются данные исследования, показавшего, что применение левофлоксацина у пациентов с тяжелой пневмококковой пневмонией сопровождается более коротким временем достижения клинической стабильности, чем АБТ цефтриаксоном.

Обострение ХОБЛ. Она является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения ввиду широкой распространенности с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных и смертности. Важнейшим фактором, определяющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни больных и величину экономических затрат, является частота обострений. Пациенты с ХОБЛ переносят от 1 до 4

и более обострений в течение года, при этом в более чем половине случаев требуется лечение в условиях стационара.

В подавляющем числе случаев (75–80 %) обострение ХОБЛ имеет инфекционную природу. Основными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Реже из образцов мокроты больных ХОБЛ выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Удельный вес атипичных возбудителей — *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* — в развитии обострений составляет около 5 %.

Порядка 30 % обострений ХОБЛ имеют вирусную природу. Чаще всего выявляют риновирусы (20–25 %), реже — вирусы гриппа (3–10 %). Кроме всего прочего, доказано, что вирусная инфекция служит «проводником» развития обострения более чем в 50 % случаев.

Тяжесть обострения ХОБЛ коррелирует с типом инфекционного агента. У пациентов с легким обострением ХОБЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение ОФВ₁, частые обострения в течение года, курьезы) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa*. Факторами риска синегнойной инфекции являются выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 35 %); бронхоэктатическая болезнь, хроническое гнойное отделяемое, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты, недавняя госпитализация (продолжительность ≥ 2 дней в течение прошлых 90 дней), частое применение антибиотиков (≥ 4 курсов в течение года).

Эмпирическая антибиотикотерапия инфекционного обострения ХОБЛ предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом распространенности механизмов приобретенной устойчивости к различным классам антибиотиков. С учетом вышеперечисленных требований в лечении инфекционного обострения ХОБЛ применяются β -лактамы, макролиды и респираторные ФХ. Эволюция отношения к вышеперечисленным классам антибиотиков берет свое начало с метаанализа, выполненного I. Siempos et al. (2007), в ходе которого проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, респираторных ФХ и амоксициллина/клавуланата в терапии обострения ХОБЛ. В результате метаанализа все перечисленные антибиотики продемонстрировали сравнимую клиническую эффективность, при этом было отмечено, что использование респираторных ФХ характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами, тогда как прием амоксициллина/клавуланата сопровождался наиболее высокой частотой развития НЯ по сравнению с другими препаратами.

Очевидно, что в настоящий момент времени наиболее важным критерием эффективности антибиотикотерапии при ХОБЛ является длительность периода между обострениями. С этой точки зрения наибольшие перспективы связаны с применением именно респираторных ФХ, что доказано в целом ряде клинических исследований. Наличие у данной группы антибиотиков высокой бактерицидной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, включая лекарственно-устойчивые штаммы *S. pneumoniae*, обеспечивает максимальную степень эрадикации возбудителей обострения ХОБЛ. Важной особенностью респираторных ФХ является способность оказывать бактерицидное действие на покоящиеся формы бактерий, формирующих биопленки. Подобный эффект продемонстрирован в отношении *H. influenzae* и *P. aeruginosa* (для левофлоксацина).

Российскими экспертами в настоящее время предлагается следующий подход к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ: антибиотиками выбора у пациентов с простым/неосложненным обострением ХОБЛ (нечастые (< 4) обострения заболевания в течение 12 месяцев, возраст до 60 лет, отсутствие серьезной сопутствующей патологии, незначительные или умеренные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ1 \geq 50 % от должных значений)) являются амоксициллин, современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) и цефуроксима аксетил. Напротив, в группе пациентов, переносящих осложненное обострение ХОБЛ, рекомендуется применение респираторных ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или ингибиторозащищенных пенициллинов. К обостренным осложнениям ХОБЛ относят наличие \geq 1 признака: возраст пациента \geq 60 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких (ОФВ1 < 50 % от должных значений), и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек с нарушениями их функции и др.), и/или \geq 4 обострений в течение 12 месяцев, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикостероидов или антибиотиков в предшествующие 3 месяца. Присутствие же факторов риска синегнойной инфекции (ОФВ1 < 35 % от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина.

ПРОБЛЕМА КОМПЛАЕНТНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Важной особенностью респираторных ФХ является возможность их однократного приема в сутки, что обеспечивает высокую комплаентность пациентов. Известно, в том числе на примере лечения инфекций дыхательных путей, что наибольший комплаенс наблюдается при однократном приеме антибиотика, напротив, более частый режим дозирования антибиотика ведет к нередким отклонениям от врачебных предписаний. Возможность применения респираторных ФХ короткими курсами (≤ 5 дней) при нетяжелой ВП, неосложненном обострении ХОБЛ также приводит к улучшению комплаентности пациентов.

Одним из наиболее изученных, ставшим уже классическим представителем респираторных ФХ, является левофлоксацин, спектр активности которого включает многих грамположительных, грамотрицательных и некоторых атипичных внутриклеточных возбудителей. Результаты качественных клинических исследований демонстрируют его высокую эффективность в терапии ряда актуальных инфекций, а уникальные фармакокинетические характеристики, заключающиеся в практически полной биодоступности и относительно длительном периоде полувыведения ($T_{1/2}$), позволяют проводить экономически более выгодную пероральную или ступенчатую терапию. Возможность однократного приема препарата также обуславливает высокую комплаентность пациентов.

Отсутствие механизмов развития перекрестной устойчивости с другими классами АМП делает возможным применение респираторных ФХ для терапии инфекций, вызванных некоторыми резистентными возбудителями, например ИДП, вызванных пневмококками, резистентными к пенициллинам и макролидам, или ИМП, вызванных резистентными к β -лактамам энтеробактериями. Важным фактором является и хороший профиль безопасности респираторных ФХ (обусловленный низким уровнем метаболизма), что делает возможным их применение у широкой группы пациентов, в том числе с наличием сопутствующих заболеваний.

Инфекции верхних дыхательных путей. Несмотря на известную анатомическую и этиологическую общность инфекционной патологии дыхательных путей, спектр возбудителей последних имеет определенные различия и особенности, исключающие возможность обобщенного подхода к вопросу выбора АБТ. Высокая социальная значимость респираторных инфекций, обусловленная их повсеместной распространенностью, частотой и тяжестью, предъявляет высокие требования к эффективности и безопасности АМП, назначаемых при риносинусите, ВП и инфекционном обострении ХОБЛ.

Принимая во внимание риски хронизации и нередкоую возможность развития серьезных орбитальных и внутричерепных осложнений острого риносинусита, особенно актуальным становится вопрос об адекватной стартовой терапии данного заболевания. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Министерства здравоохранения России в многоцентровом исследовании SSSR, к наиболее частым возбудителям острого риносинусита относятся *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, β -гемолитические стрептококки не группы А, *S. pyogenes*, а также *S. aureus*. Частота их выделения из максиллярного синуса у взрослых пациентов составила 47; 23,8; 12,9; 4,8 и 4,8 % соответственно (суммарно — 93,3 %). Указанные микроорганизмы наиболее часто выявляли в монокультуре, а также в относительно редких ассоциациях.

Авторами была определена чувствительность к антибиотикам пневмококков и гемофил как наиболее частых (70,8 %) возбудителей риносинусита. Общей тенденцией являлось сохранение сравнительно высокой *in vitro* активности аминопенициллинов (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат), макролидов (кларитромицин, азитромицин) и респираторных ФХ (левофлоксацин) в отношении пневмококков. На фоне практически 100%-ной чувствительности к вышеуказанным препаратам *S. pneumoniae* продемонстрировал резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу на уровне 28,2 и 41,6 % соответственно. Следует отметить, что независимо от устойчивости к другим классам препаратов респираторные ФХ были активны по отношению к пневмококкам в 100 % случаев.

Картина чувствительности *H. influenzae* к АМП оказалась не столь благоприятна. Так, резистентность к амоксициллину вследствие возможной продукции микроорганизмом β -лактамаз составила 9 %. Высокую активность в отношении гемофильной палочки продемонстрировали ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат), современные макролиды (азитромицин), а также респираторные ФХ (левофлоксацин), причем активность последних вновь составила 100 %. Устойчивость гемофильной палочки к ко-тримоксазолу достигла уровня 25,4 %.

По данным систематического обзора и метаанализа, эффективность всех респираторных ФХ в лечении риносинусита примерно одинакова между собой и препаратами сравнения (цефуросимом, кларитромицином, амоксициллином/клавуланатом). Последнее обусловлено прежде всего дизайном исследований, направленных на демонстрацию эквивалентности. Клиническая эффективность левофлоксацина в терапии риносинусита закономерно высока и достигает, по некоторым данным, 92,7 %.

Важной особенностью инфекционных заболеваний является отсутствие стабильной картины чувствительности патогенов к АМП, вследствие

чего антибиотики относятся к уникальному классу лекарственных средств, эффективность которых может динамически меняться со временем. Прямым отражением резистентности возбудителей к эмпирически назначенным АМП является возможная клиническая неэффективность АБТ, влекущая известные социальные последствия и экономические потери.

Представленные выше национальные и международные данные по чувствительности бактериальных возбудителей ИДП констатируют существующий высокий уровень устойчивости микроорганизмов к ко-тримоксазолу и тетрациклину наряду с минимальным или нулевым уровнем резистентности по отношению к респираторным ФХ. В подтверждение этого большое количество сравнительных исследований демонстрирует как минимум эквивалентную эффективность данного класса АМП с β -лактамами и макролидами в терапии инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Длительное время использование ФХ при респираторных инфекциях лимитировалось их природной невысокой активностью в отношении основного «виновника» ИДП — пневмококка. Открытие респираторных ФХ сняло эту проблему, решив попутно еще несколько насущных задач выбора адекватной АБТ. Высокая активность респираторных ФХ в отношении атипичных возбудителей, всевозрастающая этиологическая роль грамотрицательных и полирезистентных микроорганизмов сделали данный класс АМП уникальным в смысле наличия достаточного спектра активности для успешной монотерапии практически любой внебольничной инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей. Вышеперечисленные свойства респираторных ФХ наряду с хорошим профилем безопасности и преимуществами высокой комплаентности делают их отдельных представителей (левофлоксацин, моксифлоксацин) высоко и обоснованно востребованными для терапии ИДП в качестве препаратов выбора.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

В обзоре PRAC EMA 2018 г. на основании соотношения польза/риск применения ФХ выделено 4 категории показаний для назначения ФХ (табл. 4).

Категория 1 — вновь выявленная проблема безопасности значительно не изменяет существующее соотношение польза/риск, никаких изменений в показаниях к применению ФХ не требуется.

Категория 2 — вновь выявленная проблема безопасности требует ограничения применения ФХ по данным показаниям.

Категория 3 — вновь выявленная проблема безопасности изменяет соотношение польза/риск в сторону преобладания риска, эти показания должны быть удалены.

Категория 4 — показания, которые считаются слишком широкими или неправильно сформулированы. Требуется изменение формулировки (например, показание «инфекции нижних дыхательных путей» изменяется на «внебольничную пневмонию», «острый бронхит» и т. д. (категории 1–3)) или удаление этих показаний.

Таблица 4

Категории показаний для назначения фторхинолонов (Н. Б. Лазарева и соавт., 2019)

| Категория 1 польза > риск, показано назначение | Категория 2 польза = риск, ограничить применение | Категория 3 риск > польза, удалить показание |
|---|---|--|
| Пульмонология | | |
| ВП. Пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями. Хронические легочные инфекции, вызванные <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , у взрослых пациентов с муковисцидозом. Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе или бронхоэктазах | Инфекционное обострение ХОБЛ, включая хронический бронхит: – инфекционное обострение ХОБЛ, в том числе хронический бронхит; – острые обострения хронического бронхита; – обострение ХОБЛ | Нозокомиальная пневмония, острый бронхит |
| Оториноларингология | | |
| Хронический синусит. Злокачественный наружный отит | Острый бактериальный синусит: – острый синусит; – острый бактериальный синусит. Острый средний отит | Фарингит, тонзиллит, ларингит, наружный отит, предоперационная подготовка при хроническом холестеатомном отите и хроническом отите, распространенном до костей |

Что касается показаний, попадающих под категорию 1, эксперты PRAC посчитали, что польза ФХ превышает риски, в частности, выявленный риск возникновения длительных, инвалидизирующих и потенциально необратимых побочных лекарственных реакций. Однако в отношении пefлоксацина PRAC считает, что некоторые из этих показаний должны быть ограничены, в частности, должно быть ограничено применение пefлоксацина при синусите и муковисцидозе.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

ВП (категория 1) была и остается основным показанием к применению в первую очередь респираторных ФХ [23].

На протяжении многих лет основными группами препаратов для лечения ВП были β -лактамы антибиотики и макролиды. С появлением ципрофлоксацина и в последующем респираторных ФХ новые препараты стали рассматриваться как альтернативные средства для лечения ВП при неэффективности или непереносимости стартовой терапии. С повышением резистентности основных возбудителей ВП к макролидам и β -лактамам антибиотикам роль препаратов резерва стала увеличиваться.

В проекте клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с ВП (2018) респираторные ФХ являются препаратами:

– первой линии — у госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП и при наличии факторов риска резистентной флоры, в составе комбинированной терапии у госпитализированных пациентов как при наличии, так и в отсутствие факторов риска;

– второй линии — у амбулаторных пациентов с факторами риска резистентной флоры и у госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП без факторов риска.

Респираторные ФХ не показаны амбулаторным пациентам без факторов риска резистентной флоры.

Госпитализированным больным тяжелой ВП с факторами риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* также возможно назначение ципрофлоксацина и левофлоксацина.

Острый бронхит без сопутствующей патологии является нецелесообразным. Пожилые ослабленные пациенты с сопутствующими заболеваниями больше подвержены факторам риска развития НЯ при использовании ФХ, поэтому в случае необходимости назначения АБТ следует избегать назначения данной группы препаратов.

ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Обострение ХОБЛ характеризуется усилением одышки, повышением выработки и увеличением объема мокроты, усилением кашля и изменением характера мокроты (появлением гнойной мокроты). Наиболее часто у пациентов с ХОБЛ в течение года регистрируется от 2 до 4 эпизодов обострений. Более 60 % обострений ХОБЛ вызвано вирусной или бактериальной инфекцией.

В метаанализе D. J. Vollenweider et al., охватившем 16 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, были продемонстрированы

достоверные преимущества антибиотикотерапии у госпитализированных пациентов с тяжелым обострением. У пациентов с легким или умеренным обострением эффект был не столь очевиден. У пациентов с тяжелым обострением риск неэффективности терапии был достоверно ниже в группе, получавшей антибиотикотерапию (ОР = 0,77; 95%-ный ДИ = 0,65–0,91). Смертность была статистически значимо ниже при лечении антибиотиками у пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии (ОР = 0,21; 95%-ный ДИ = 0,06–0,72), но не у госпитализированных пациентов в целом (ОР = 1,02; 95%-ный ДИ = 0,37–2,79). Продолжительность пребывания в стационаре (в днях) была одинаковой в группах антибиотикотерапии и плацебо, за исключением пациентов в отделении интенсивной терапии, где использование антибиотиков способствовало статистически значимому сокращению продолжительности пребывания в стационаре (средняя разница — 9,6 дня; 95%-ный ДИ = 12,84 ... –6,36).

Частота возникновения НЯ была выше в группе антибиотиков (ОР = 1,53; 95%-ный ДИ = 1,03–2,27).

Метаанализ J. A. Wedzicha et al. включал исследования по применению антибиотиков у пациентов с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях. Было выявлено, что антибиотикотерапия снижает риск неэффективности лечения (27,9 против 42,2 %; ОР = 0,67; 95%-ный ДИ = 0,51–0,87) и увеличивает период до следующего обострения.

В большинстве случаев этиология острого бронхита связана с вирусной инфекцией, не требующей назначения АБТ, что отражено в клинических рекомендациях по лечению острого бронхита у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации (2016).

J. Macfarlane et al. в 1994 г. выделили из образцов мокроты *S. pneumoniae* Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis у 45 % пациентов с острым бронхитом, но эти микроорганизмы могут высеиваться и при колонизации ротоглотки у здоровых людей. Согласно современным данным и в соответствии с европейскими рекомендациями, использование антибиотиков для лечения острого бронхита у взрослых пациентов увеличивает период до следующего обострения (разница медиан — 73 дня, $p = 0,015$). Однако эффективность терапии наблюдалась у большинства пациентов в группе плацебо (58 %). Применение антибиотиков сопровождалось увеличением частоты случаев НЯ (14,6 против 7,6 %; ОР = 1,84; 95%-ный ДИ = 0,95–3,57), хотя большинство из них были легкими. Авторы пришли к выводу, что при принятии решения о лечении антибиотиками обострения ХОБЛ следует тщательно взвешивать соотношение польза/риск. Пациенты с гнойной мокротой, вероятно, выиграют от лечения антибиотиками; тяжесть заболевания также следует учитывать. Хотя ФХ достигают высоких концентраций в тканях легких, риск развития резистентности к ФХ и НЯ позволяют сделать вывод о том, что соотношение

польза/риск остается неизменным только при тяжелых обострениях хронического бронхита и ХОБЛ или в тех случаях, когда другие терапевтические варианты неэффективны или неприемлемы. Использование ФХ неоправданно при обострениях легкой и умеренной степени тяжести с возможностью альтернативных вариантов лечения. Поэтому использование хинолонов при обострении бронхита и ХОБЛ должно ограничиваться пациентами, у которых считается нецелесообразным использовать другие антибактериальные средства для лечения этих инфекций. В целом соотношение польза/риск при обострениях хронического бронхита и ХОБЛ считается положительным только у пациентов, у которых нет альтернативных вариантов лечения.

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с ХОБЛ (2018) указано, что, так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ, важно определить показания к назначению АБТ при развитии обострений. Назначение АБТ рекомендуется пациентам с обострением ХОБЛ при усилении одышки, увеличении объема и повышении степени гнойности мокроты или при наличии 2 из 3 перечисленных признаков.

У пациентов с подобными сценариями обострений ХОБЛ антибиотики обладают наибольшей эффективностью, поскольку причиной таких обострений является бактериальная инфекция.

АБТ также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких. Для улучшения диагностики и подходов к терапии обострений ХОБЛ рекомендуется использование биомаркеров, таких как прокальцитонин и С-реактивный белок.

Предполагаемый спектр респираторных патогенов, играющих этиологическую роль в обострении ХОБЛ, и, соответственно, выбор эмпирической АБТ зависят от степени тяжести ХОБЛ и наличия факторов риска.

Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*

Ципрофлоксацин и левофлоксацин обладают активностью в отношении *P. aeruginosa*, их применение в составе комбинированной терапии возможно при тяжелой ВП у госпитализированных пациентов и при нозокомиальной пневмонии с факторами риска инфекции *P. aeruginosa*, муковисцидозе и бронхоэктазах.

К факторам риска нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными возбудителями, относят предшествующее применение антибиотиков с лечебной или профилактической целью, длительность госпитализации, перевод из другого стационара.

Клиническая фармакология: высокий уровень антибиотикорезистентных микроорганизмов в отделении по данным микробиологического мониторинга.

Муковисцидоз. ФХ обычно используются для лечения инфекций легких у больных муковисцидозом. Пациенты с муковисцидозом подвержены инфицированию патогенными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus* и *H. influenzae*, и оппортунистическими бактериями, включая *P. aeruginosa*. Хорошая пероральная биодоступность и широкий антимикробный спектр активности, в том числе антипсевдомонадные свойства, делают ФХ привлекательными для лечения инфекций легких у данной группы пациентов.

В ряде исследований ранее сообщалось о результатах схем эрадикации острой инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом, многие из которых включали цiproфлоксацин.

Так, N. H. Valerius et al. сообщили о хронизации инфекции *P. aeruginosa* у 14 % пациентов, получавших терапию колистином внутривенно и цiproфлоксацином перорально в течение 3 недель, по сравнению с 58 % пациентов, получавших плацебо ($p < 0,05$).

M. M. Treggiari et al. в исследовании EPIC изучали эффективность добавления цiproфлоксацина к терапии ингаляционным тобрамицином в режиме циклической терапии (замена терапии каждые 3 месяца) и терапии, основанной на культуральном исследовании (назначение антибиотикотерапии при определении *P. aeruginosa* в мокроте). Было отмечено отсутствие разницы между указанными режимами терапии, а также отсутствие достоверной разницы между группами пациентов, получавших в дополнение к терапии ингаляционным тобрамицином цiproфлоксацин или плацебо. В случае хронизации инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом эрадикация невозможна, и основная терапия направлена на коррекцию нутритивного статуса, профилактику осложнений и назначение активного лечения, включающего антибиотикотерапию, в случае обострения заболевания.

Бронхоэктазы. У пациентов с бронхоэктазами, так же как и у пациентов с муковисцидозом, повышен риск инфицирования *P. aeruginosa* и цiproфлоксацин/левофлоксацин наряду с антисинегнойными β -лактамами, аминогликозидами и полимиксинами являются препаратами выбора. В метаанализе 4 исследований, в которых оценивалась терапия ФХ с β -лактамами (2 исследования, 3 пациента с бронхоэктазами) и аминогликозидами по сравнению с полимиксинами (2 исследования, 55 пациентов), было выявлено преимущество ФХ перед β -лактамами антибиотиками по частоте эрадикации возбудителя (OR = 20,09; 95%-ный ДИ = 2,83–142,59; $p > 0,05$).

ФХ обладают активностью в отношении широкого спектра патогенов, вызывающих ИДП. Выявленные в последние годы нежелательные побочные реакции вынуждают ограничить применение ФХ при таких состояниях, как острый бронхит, обострение ХОБЛ, ВП нетяжелого течения без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Однако остаются неизменными преимущества применения ФХ при тяжелых обострениях

ХОБЛ, тяжелой ВП с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями, при этиотропной терапии инфекций НДП, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, включая *P. aeruginosa*, чувствительными к ципрофлоксацину, инфекций НДП у пациентов с бронхоэктазами и муковисцидозом (Н. Б. Лазарева с соавт., 2019).

ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ДРУГИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Инфекции нижних (цистит) и верхних (пиелонефрит) отделов мочевых путей относятся к группе наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека, требующих проведения адекватной АБТ. Известно, что представители семейства *Enterobacteriaceae* вообще и *E. coli* в частности, являясь зачастую единственным этиологическим агентом, вызывают подавляющее большинство подобных инфекций. Согласно данным исследований, в России чувствительность кишечной палочки, выделенной при неосложненных ИМП, к ФХ достаточно высока и составляет 95,7 %. В то же время резистентность основного уропатогена к ко-тримоксазолу и ампициллину при неосложненных ИМП составляет 21 и 37,1 % соответственно, что не позволяет рекомендовать данные препараты в качестве выбора для АБТ. Таким образом, ФХ наряду с ингибиторозащищенными аминопеницилинами, цефуроксимом, нитрофурантоином и фосфомицином могут быть с успехом использованы для терапии ИМП, что и нашло свое отражение в национальных рекомендациях по выбору АМП при ИМП внебольничного происхождения. Тем не менее в свете глобальной проблемы роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, в целях снижения селективного давления и сохранения активности ФХ по отношению к энтеробактериям следует учитывать абсолютную обоснованность назначения ФХ при ИМП в случае необходимости создания высоких концентраций препарата не только в моче, но и в тканях мочевых путей, т. е. при пиелонефритах. В случае неосложненного цистита первоначальный выбор следует сделать в пользу нитрофуранов или фосфомицина.

Множество сравнительных исследований эффективности ФХ и других классов АМП для терапии ИМП выявили равенство или превосходство первых в той или иной мере. Учитывая возможность проведения коротких 3-дневных курсов терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, не отличающихся по эффективности от 5–7-дневных, но безусловно выигрывающих в фармакоэкономических аспектах и вопросах безопасности, ФХ являются признанными препаратами выбора для терапии инфекций ИМП во всем мире.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОСТАТИТ

Бактериальный простатит относится к инфекциям репродуктивной системы мужчин. Необходимость длительной АБТ (4–12 недель), определенное ограничение трудовой и социальной активности мужчин, беспрецедентная значимость адекватной стартовой терапии обуславливают еще большую необходимость рационального подхода к вопросу выбора АМП. Кишечная палочка, в меньшей степени другие энтеробактерии являются возбудителями данной патологии. Этиологическая роль грамположительных микроорганизмов до сих пор остается неясной и является предметом дискуссий. В последние годы появилось большое количество исследований с доказательством роли атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы) в этиологии хронического простатита. Учитывая высокую эффективность в отношении атипичных возбудителей и пенетрирующую способность в отношении ткани предстательной железы некоторых ФХ, несмотря на увеличение резистентности энтеробактерий к ФХ, они до сих пор остаются препаратами выбора при хроническом бактериальном простатите.

Острый и хронический бактериальный простатит, воспалительный синдром хронической тазовой боли являются показаниями для проведения АБТ. По данным некоторых исследований, в популяции мужчин с диагнозом «хронический простатит» пациенты с хроническим бактериальным простатитом и воспалительным синдром хронической тазовой боли составляют 8,2 и 45,3 % соответственно. Фактически это означает, что, несмотря на непрекращающиеся дискуссии о необходимости АБТ при хроническом простатите, в случае надлежащей диагностики в назначении антибиотиков нуждается каждый второй пациент.

Помимо этиологической направленности терапии, необходимо учитывать наличие гематопростатического барьера и способность патогенов, вызывающих простатит, к образованию биопленки, что практически ограничивает выбор АМП группой ФХ. Тетрациклин и ко-тримоксазол являются альтернативными и менее предпочтительными препаратами. Препарат выбора для лечения обострения хронического бактериального простатита — левофлоксацин в дозе 0,5 г 1 раз в сутки в течение 28 дней (согласно международным рекомендациям). При назначении дозы 0,75 г 1 раз в сутки продолжительность лечения сокращается на 7–10 дней. Среди всех ФХ левофлоксацин максимально концентрируется в ткани предстательной железы. Высокая тканевая концентрация в предстательной железе отмечается у офлоксацина и ципрофлоксацина.

ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Данная группа заболеваний является, пожалуй, наиболее обширной и включает наряду с банальными пиодермиями также вторичные и некротизирующие ИКМТ, зачастую представляющие очень серьезную проблему с непосредственной угрозой для жизни пациента. Круг возбудителей пиодермий ограничен главным образом *S. aureus* и *S. pyogenes*, в то же время в качестве этиологически значимых возбудителей вторичных и некротизирующих ИКМТ также могут выступать энтерококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*. В составе микробных ассоциаций, выделяемых от пациентов, страдающих этими инфекциями, также могут обнаруживаться и анаэробы, такие как *Clostridium spp.* и *V. fragilis*.

АБТ пиодермий как инфекций, вызванных одним возбудителем, может включать один АМП, выбор которого основан на данных локальной резистентности стафилококков и стрептококков к антибиотикам, особую проблему здесь может составлять лишь метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), так как пиогенный стрептококк по-прежнему сохраняет свою 100 %-ную чувствительность к пенициллинам. Терапия вторичных и некротизирующих ИКМТ, часто имеющих полимикробную этиологию, представляет более сложную задачу, для решения которой нужно решить вопрос о необходимости проведения хирургической санации и использовать препараты, активные в отношении как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, в виде моно- или комбинированной терапии.

В России картина резистентности золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка, выделенных при внебольничных инфекциях, является относительно благоприятной. Так, общая частота выявления MRSA, в том числе и от пациентов с ИКМТ, составляет 3,8 %, а чувствительность *S. aureus* к ФХ составляет 93,3 %.

Для терапии вторичных и некротизирующих ИКМТ внебольничного происхождения подходят ингибиторозащищенные пенициллины, комбинации цефалоспоринов II–III поколения без антисинегнойной активности с метронидазолом, а также комбинации ФХ с последним или монотерапия респираторными ФХ с анаэробной активностью (моксифлоксацин и гатифлоксацин). Тяжесть состояния пациентов может обуславливать необходимость парентерального пути введения АМП. В этом свете использование ФХ является предпочтительным с точки зрения возможности экономически более выгодной ступенчатой терапии и перехода на пероральный прием препаратов при нормализации состояния больного.

Интересны данные рандомизированного сравнительного исследования эффективности левофлоксацина и гатифлоксацина для терапии пациентов с фолликулитом, раневой инфекцией, целлюлитом и абсцессами мягких тканей. Эффективность препаратов была достаточно высока и составила 84 и

91 % соответственно, при этом тенденция большей эффективности одного из препаратов не получила статистически значимого подтверждения.

Современные респираторные ФХ, в частности левофлоксацин, являются эффективными препаратами при самом широком круге инфекционных заболеваний человека, что обусловлено соответствующим спектром активности. Благоприятные фармакокинетические показатели наделяют данный класс АМП дополнительными преимуществами высокой комплаентности амбулаторной терапии и экономически выгодной ступенчатой терапии тяжелых инфекций. Эффективность и безопасность респираторных ФХ, подтвержденные результатами множества качественных клинических исследований, проведенных в последние два десятилетия, заслуженно позволяют считать данный класс антибиотиков неоклассикой антимикробной терапии.

При назначении ФХ следует учитывать возможность фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами. Прежде всего данный риск имеется при пероральном приеме ФХ. Ряд препаратов (антациды, соли висмута, кальция, препараты железа) уменьшают биодоступность ФХ, что может привести к снижению эффективности последних. Некоторые ФХ вызывают повышение концентраций теофиллина в крови при их сочетанном назначении. Это характерно для ципрофлоксацина, в меньшей степени — пefлоксацина; в то же время офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин не изменяют фармакокинетику теофиллина.

ФХ являются важнейшими препаратами в современной химиотерапии бактериальных инфекций, что подтверждено длительным опытом их клинического применения. Эти препараты с высокой эффективностью применяются у взрослых при лечении инфекций практически любой локализации. В то же время следует предостеречь врачей в отношении неоправданно широкого или необоснованного назначения ФХ, особенно в амбулаторной практике. В последние годы наблюдается увеличение резистентности микроорганизмов к ФХ. Отмечается повышение частоты выделения устойчивых к ФХ штаммов *P. aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae*, а также снижение чувствительности у некоторых других микроорганизмов. В случае широкого и бесконтрольного применения ФХ в стационаре может довольно быстро снижаться чувствительность к ним госпитальных штаммов микроорганизмов с закономерным снижением клинической эффективности препаратов. В этой связи важным является строгое обоснование назначения ФХ в адекватной дозе в каждом конкретном случае.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ФТОРХИНОЛОНОВ

Всем ФХ свойственны высокая биодоступность при приеме внутрь, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки организма человека, длительная циркуляция в организме, элиминация почечными и внепочечными механизмами. Биодоступность новых ФХ близка к 100 %; пища замедляет, но не снижает их всасываемость. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–3 ч после приема. Они имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в тканях и жидкостях организма, проникают внутрь клеток, в полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги, где их концентрации в 2–12 раз превышают внеклеточные концентрации. Респираторные ФХ достигают высоких концентраций в бронхиальном секрете, что является предпосылкой для эрадикации внеклеточно расположенных возбудителей, а высокие внутриклеточные концентрации важны при пневмонии, вызванной атипичными возбудителями; они связываются с белками плазмы на 20–40 %.

Проникновение левофлоксацина в ткани дыхательных путей представлено на рис. 2.

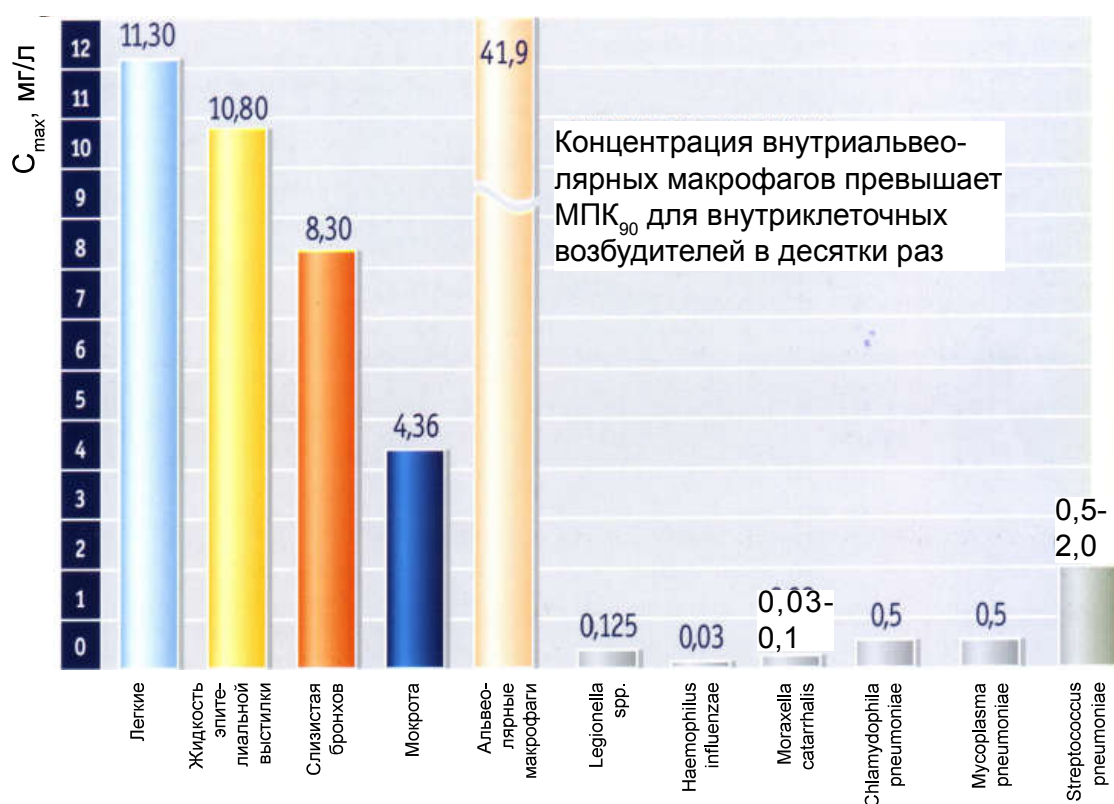


Рис. 2. Проникновение левофлоксацина в ткани дыхательных путей

ФХ проходят через плаценту, проникают в грудное молоко.

Препараты мало подвержены печеночному метаболизму, период полувыведения колеблется от 3–6 (левофлоксацин) до 10–12 ч (моксифлоксацин), что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки. Выводятся через почки и кишечник, при этом почечная элиминация преобладает у левофлоксацина, и при нарушении функции почек период полувыведения значительно увеличивается. При тяжелой почечной недостаточности требуется коррекция доз всех ФХ. При гемодиализе ФХ удаляются в малой степени. С возрастом фармакокинетические параметры ФХ меняются мало, поэтому коррекции доз у пациентов старших возрастных групп не требуется. В то же время у этих пациентов может быть снижена функция почек, что может привести к повышению концентрации антибиотика в крови.

Наименьшим системным эффектом обладает норфлоксацин, наиболее высокие уровни которого отмечаются в кишечнике, мочевыводящих путях и предстательной железе. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через гематоэнцефалический барьер, достигая терапевтических концентраций. Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата: наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно — ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. С калом выводится от 3–4 до 15–28 % принятой дозы. $T_{1/2}$ у различных ФХ колеблется от 3–4 (норфлоксацин) до 12–14 ч (пефлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18–20 ч (спарфлоксацин). При нарушении функции почек наиболее значительно увеличивается период полувыведения офлоксацина, левофлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех ФХ. При тяжелых нарушениях функции печени может потребоваться коррекция дозы пефлоксацина. При гемодиализе ФХ удаляются в небольших количествах (офлоксацин — 10–30 %, остальные препараты — менее).

Все респираторные ФХ имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать их 1 раз в сутки, характеризуются высокой биодоступностью и быстрой абсорбцией.

Клиническая и бактериологическая эффективность ФХ определяется величиной такого интегрального параметра, как отношение АUC/МПК (табл. 5). Минимальные значения этого параметра, при которых наблюдается клиническая и бактериологическая эффективность ФХ при лечении пневмококковых инфекций, составляют 30–40. Традиционные ФХ (ципрофлоксацин, офлоксацин) не обеспечивают таких значений. Для моксифлоксацина (400 мг однократно) этот параметр составляет 200, для левофлоксацина

(750 мг однократно) — 71. Необходимо также отметить, что для предотвращения селекции устойчивости пневмококков к ФХ в процессе терапии значения AUC/МПК должны превышать 100.

Таблица 5

Клиническая и бактериологическая эффективность ФХ

| Параметр | Левифлоксацин | Моксифлоксацин | Гемифлоксацин |
|--|---------------|----------------|---------------|
| Доза, мг | 500 | 400 | 320 |
| Биодоступность, % | 99 | 86 | 70 |
| C_{max} , мкг/мл | 5,08 | 1,16 | 1,19 |
| Время достижения C_{max} препарата в плазме крови, ч | 1,7 | 1,7 | 1,2 |
| Площадь под кривой концентрация – время, мг/ч/л | 48,0 | 15,4 | 7,3–9,0 |
| C_{max} /МПК | 6,2 | > 20 | > 20 |
| AUC/МПК | 40 | 96 | 97–127 |
| Период полувыведения антибиотика, ч | 6,9 | 12,1 | 8,0 |
| Связывание с белками плазмы, % | 31 | 48 | 60 |
| Выведение через почки в неизменном виде, % | 83 | 19 | 27 |

Примечание: AUC — площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} — максимальная концентрация препарата в плазме крови, не связанная с белками фракции антибиотика.

Сравнение ФД/ФК показателей ФХ в отношении *S. pneumoniae* представлено в табл. 6.

Таблица 6

Сравнение ФД/ФК показателей ФХ в отношении *S. pneumoniae**

| АМП (доза) | MIC ₉₀ , мг/л | AUC ₂₄ , мг/ч/л | Free drug, % | Free AUC, мг/ч/л | Free AUC: MIC |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------|------------------|---------------|
| Ципрофлоксацин (750 мг 2 раза) | 1,0 | 40 | 70 | 28 | 28 |
| Левифлоксацин (500 мг 1 раз) | 1,0 | 48 | 70 | 34 | 34 |
| Левифлоксацин (750 мг 1 раз) | 1,0 | 101 | 70 | 70 | 70 |

| АМП (доза) | MIC ₉₀ , мг/л | AUC ₂₄ , мг/ч/л | Free drug, % | Free AUC, мг/ч/л | Free AUC: MIC |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Гатифлоксацин (400 мг 1 раз) | 0,25 | 33 | 80 | 26 | 106 |
| Моксифлоксацин (400 мг 1 раз) | 0,12 | 48 | 50 | 24 | 200 |

*Brian Wispelwey Clinical Infectious Diseases. 2005; 41: S127–S135.

Респираторные ФХ обладают высокой тканевой пенетрацией, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов и жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрации, существенно превосходящие МПК чувствительных к ним возбудителей респираторных инфекций. Сравнительная активность ФХ в отношении некоторых патогенов представлена в табл. 7.

Таблица 7

Сравнительная активность ФХ в отношении некоторых патогенов

| Возбудитель | Геми- флок- сацин | Ципро- флок- сацин | Левो- флок- сацин | Мокси- флок- сацин | Гати- флок- сацин |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Streptococcus pneumoniae | 0,03 | 2,0 | 1,0 | 0,25 | 0,5 |
| Staphylococcus aureus MS | 0,06 | 1,0 | 0,5 | 0,12 | 0,25 |
| Haemophilus influenzae | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,06 | 0,03 |
| Haemophilus parainfluenzae | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,25 | 0,12 |
| Moraxella catarrhalis | 0,015 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,03 |
| Escherichia coli | 0,25 | 0,5 | 0,5 | 0,06 | 0,06 |
| Klebsiella pneumoniae | 0,5 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Mycoplasma pneumoniae | 0,12 | – | 0,5 | 0,12 | 0,25 |
| Legionella pneumophila | 0,015 | 0,03 | 0,015 | 0,125 | 0,03 |

Примечание: MS — метициллин-чувствительный.

Резистентность актуальных для инфекций дыхательных путей микроорганизмов к респираторным ФХ во всем мире, за исключением ряда стран Юго-Восточной Азии, остается невысокой. Так, в Европе более 97 % штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к респираторным ФХ.

Сходную позицию высказали эксперты ЕМА (European Medicines Agency — Европейское агентство лекарственных средств) в октябре 2018 г., рекомендовав ограничить использование ФХ в амбулаторной практике по крайней мере в тех ситуациях, когда возможно применение других классов.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ФТОРХИНОЛОНОВ

История создания и последующего клинического применения ФХ является показательной иллюстрацией того, что по мере расширения спектра и усиления антимикробного действия возрастает и частота серьезных НЯ, что послужило причиной изъятия отдельных препаратов с фармацевтического рынка (грепафлоксацин, trovафлоксацин, клинафлоксацин и др.).

ФХ, одобренные для медицинского применения в 1980-х гг., в настоящее время относятся к числу самых широко используемых антибактериальных препаратов в амбулаторной практике. В США по количеству выписанных рецептов они лидируют среди всех групп антибиотиков, а в России занимают 3-е место, уступая лишь пенициллинам и макролидам. Это обусловлено сочетанием благоприятных фармакологических свойств ФХ, включающих широкий спектр действия, в том числе активность в отношении внутриклеточных возбудителей, хорошие фармакокинетические свойства, обеспечивающие создание высоких концентраций в очагах инфекции различной локализации, и хорошую переносимость. Следует отметить, что в июле 2008 г. FDA впервые внесло особое предостережение относительно ФХ о повышении риска развития тендинита и разрыва сухожилия. В феврале 2011 г. было добавлено особое предостережение по поводу риска усиления выраженности симптомов заболевания у лиц с миастенией. В августе 2013 г. FDA потребовало внести уточнения в маркировку с целью предупреждения о потенциальном риске возникновения необратимой периферической невропатии.

В конце июля 2016 г. на сайте FDA была размещена информация, касающаяся возможного риска развития ряда нежелательных лекарственных реакций, в частности скелетно-мышечных и неврологических, при назначении ФХ, в связи с чем предлагалось воздерживаться от их назначения пациентам с такими заболеваниями, как острый бактериальный синусит, неосложненные инфекции мочевых путей и другие, если есть возможность применения альтернативных схем АБТ. Основанием для этого решения послужили новые данные по безопасности указанных препаратов, полученные в процессе фармаконадзора в США — инвалидизация, ассоциированная с применением ФХ (fluoroquinolone-associated disability — FQAD).

С 1 ноября 1997 г. по 30 мая 2015 г. в базу данных FDA поступило 1122 спонтанных сообщения о предполагаемом развитии FQAD при применении ФХ. Согласно определению экспертов консультативных комиссий FDA, под FQAD понимали НЯ, которые могут вызывать у человека существенные нарушения способности выполнять обычные повседневные функции.

В качестве критериев FQAD рассматривали:

– наличие НЯ со стороны ≥ 2 следующих систем и органов: костно-мышечной, нейропсихической, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи и органов чувств;

– развитие вышеуказанных НЯ у «исходно здоровых» пациентов, т. е. у тех, которые до приема ФХ были способны выполнять все обычные повседневные функции без выраженных ограничений (в анализ в том числе включали пациентов с контролируемыми хроническими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, гипотиреоз или гиперлипидемия);

– персистирование указанных НЯ в течение как минимум 30 дней после отмены ФХ. Особое беспокойство у экспертов вызвало одновременное развитие НЯ со стороны разных систем и органов у одного и того же пациента и их длительное (≥ 30 дней) сохранение после отмены препарата, что может нарушать качество жизни пациентов в большей степени, чем инфекции, для лечения которых назначали ФХ.

Однако абсолютный риск развития инвалидизирующих НЯ при применении ФХ оказался низким. Кроме того, эксперты консультативных комиссий FDA подчеркнули и низкий абсолютный риск развития серьезных НЯ при использовании препаратов этой группы, включая сердечные аритмии, тендинопатии и периферические невропатии. При этом различий в частоте развития инвалидизирующих и серьезных НЯ при применении разных препаратов группы ФХ не выявлено.

Еще раз следует подчеркнуть, что эти данные прежде всего отражают не более высокую «опасность» наиболее широко применяемых ФХ, а огромные масштабы их потребления, позволив не выявить эти крайне редкие НЯ. Общее число назначений ФХ в США за указанный период в докладе консультативных комиссий FDA не приводится, однако если умножить среднее число ежегодных назначений самых широко применяемых препаратов (ципрофлоксацина (17,9 млн) и левофлоксацина (9,5 млн)) на 17 лет, то получится, что на 465 800 000 назначений этих препаратов поступило 156 сообщений об инвалидизирующих НЯ, или 3,3 сообщения на 10 млн назначений.

Согласно обзору безопасности PRAC (Pharma co vigilance risk assessment committee — Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора), EMA (European medicines agency — Европейское агентство лекарственных средств), рекомендуется ограничить системное применение антибиотиков из групп ФХ и хинолонов. Эксперты PRAC рекомендуют медицинским работникам запрещать пациентам прием ФХ при первых проявлениях побочного эффекта. Такие симптомы могут быть связаны, например, с мышцами, сухожилиями или костями (воспаление или разрыв сухожилия, мышечная боль или слабость, боль в суставах или опухоль) или с нервной системой

(покалывания, усталость, депрессия, спутанность сознания, мысли о суициде, нарушения сна, проблемы со зрением и слухом, расстройства вкуса и обоняния). Назначение ФХ в амбулаторной практике следует существенно ограничить, исходя как из неблагоприятного профиля безопасности, так и из концепции параллельного ущерба (нарушение микроэкологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *Clostridium difficile*, риск формирования устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis*).

Данная позиция совпадает с мнением экспертов FDA, призвавших ограничить применение ФХ в амбулаторной практике и исключить назначение этого класса антибиотиков для лечения синусита, бронхита, неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

Сходную позицию высказали эксперты ЕМА в октябре 2018 г., рекомендуя ограничить использование ФХ в амбулаторной практике, по крайней мере, в тех ситуациях, когда возможно применение других классов.

Нежелательные лекарственные реакции ФХ:

- ЖКТ: изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея;
- центральная нервная система: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, нарушения зрения, головокружение, тремор, судороги;
- аллергические реакции: сыпь, зуд, ангионевротический отек;
- фотосенсибилизация (пемфлоксацин, ломефлоксацин);
- гематологические реакции: тромбоцитопения, лейкопения;
- гепатотоксичность: холестатическая желтуха, гепатит;
- кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз;
- псевдомембранозный колит;
- опорно-двигательный аппарат: артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий;
- нефротоксичность: кристаллурия, транзиторный нефрит;
- сердечно-сосудистая система: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, развитие жизнеугрожающих аритмий;
- колебание уровня глюкозы в крови у пациентов с лабильным течением сахарного диабета.

Противопоказания к назначению ФХ:

- гиперчувствительность к ФХ;
- беременность;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет, окончание периода интенсивного роста — для системного применения).

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ

Фторхинолоны I поколения

Ципрофлоксацин (Ципробай, Ципринол, Цифран) является золотым стандартом среди ФХ. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность — 80 %. $T_{1/2}$ — 4–6 ч.

Показания:

- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония);
- инфекции МВП;
- простатит;
- интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами);
- кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез);
- тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- сепсис;
- гонорея (в настоящее время ципрофлоксацин не применяется для лечения гонорреи из-за высокой резистентности гонококков!);
- туберкулез (препарат второго ряда);
- сибирская язва (лечение и профилактика).

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,5–0,75 г каждые 12 ч независимо от еды; при инфекциях МВП — 0,25–0,5 г каждые 12 ч. Внутривенно капельно по 0,4–0,6 г каждые 12 ч (нельзя вводить струйно). Для лечения сибирской язвы — по 0,4 г каждые 12 ч внутривенно; для профилактики — по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1–2 месяцев.

Дети: внутрь 10–15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 1,5 г/сут) независимо от приема пищи; внутривенно капельно 7,5–10 мг/кг/сут в 2 введения (не более 800 мг/сут). Для профилактики сибирской язвы — 10–15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1–2 месяцев.

Формы выпуска: таблетки по 0,25; 0,5 и 0,75 г; флаконы (пластиковые контейнеры) с раствором для инфузий по 0,2 и 0,4 г; глазные капли 0,3 %.

Норфлоксацин (Нолицин), в отличие от других ФХ, создает высокие концентрации только в ЖКТ и мочеполовых путях. Биодоступность — 70 %, $T_{1/2}$ — 3–4 ч.

Показания:

- инфекции МВП (только при чувствительности возбудителя при бакпосеве мочи);
- простатит;
- кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,4 г каждые 12 ч.

Дети: внутрь 10 мг/кг/сут в 2 приема. Назначается за 1 ч до приема пищи или через 2 ч после него.

Формы выпуска: таблетки по 0,4 и 0,8 г; глазные капли (нормакс) 0,3 %.

Офлоксацин (Таривид, Офлоксин, Заноцин) — самый активный среди хинолонов II поколения против хламидий (меньше вызывает персистенцию). Хуже, чем ципрофлоксацин, действует на *P. aeruginosa*. Практически полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность — 95–100 %, $T_{1/2}$ — 5–7 ч.

Показания:

- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония);
- инфекции МВП;
- простатит;
- интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами);
- кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез);
- тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- туберкулез (препарат второго ряда).

Офлоксацин разрешен для лечения урогенитального хламидиоза из всех ФХ I поколения, так как минимально вызывает персистенцию хламидий.

Дозировка. Взрослые: по 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от приема пищи или внутривенно капельно. При инфекциях МВП — 0,2 г каждые 12 ч. Для лечения сибирской язвы — по 0,4 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики — по 0,4 г каждые 12 ч внутрь в течение 1–2 месяцев.

Дети: внутрь 7,5 мг/кг/сут в 2 приема независимо от приема пищи, внутривенно капельно 5 мг/кг/сут в 2 введения.

Формы выпуска: таблетки по 0,2 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,2 г.

Пефлоксацин (Абактал) по активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Всасывается в ЖКТ почти на 100 %. Лучше других ФХ проникает через гематоэнцефалический барьер. $T_{1/2}$ — 9–13 ч. Чаще, чем другие ФХ, может вызывать тендиниты и фотосенсибилизацию.

Показания:

- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония);
- инфекции МВП;
- простатит;
- интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами);
- кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез);
- тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- вторичный бактериальный менингит в нейрохирургии.

Дозировка. Взрослые: первая доза — 0,8 г, далее по 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от приема пищи или внутривенно капельно (только на 5%-ной глюкозе). При инфекциях МВП — 0,4 г каждые 24 ч.

Формы выпуска: таблетки по 0,4 г; ампулы с раствором, содержащим 0,4 г пefлоксацина.

Ломефлоксацин (Максаквин) обладает меньшей антимикробной активностью, чем другие ФХ, особенно в отношении пневмококков. Не действует на *P. aeruginosa*. Имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (около 100 %). $T_{1/2}$ — 7–8 ч. Переносится несколько хуже, чем другие ФХ, в частности, чаще вызывает фотосенсибилизацию.

Показания:

- инфекции НДП (обострение хронического бронхита непневмококковой этиологии);
- инфекции МВП.

Дозировка. Взрослые: внутрь 0,4–0,8 г/сут в один прием независимо от приема пищи.

Формы выпуска: таблетки по 0,4 г; глазные капли.

Фторхинолоны II поколения (респираторные фторхинолоны)

Левифлоксацин (Таваник) представляет собой левовращающий изомер офлоксацина.

Он является основным представителем ФХ II поколения, так называемых респираторных ФХ, отличительным свойством которых является более высокая, чем у ФХ I поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий.

Имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (около 100 %), $T_{1/2}$ — 6–8 ч.

Показания:

- инфекции верхних дыхательных путей (острый синусит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- инфекции МВП;
- острый и обострение хронического простатита;
- ИКМТ;
- сибирская язва (лечение и профилактика).

Дозировка. Взрослые: внутрь и внутривенно (медленно) 0,5 г (в последние годы рекомендуют прием 0,75 г/сут) один раз в день независимо от приема пищи; при остром цистите — 0,5 г один раз в день в течение 5 дней. Для лечения сибирской язвы — по 0,5 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики — по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1–2 месяцев. Обострение

хронического бактериального простатита по 0,5 г 1 раз в сутки 28 дней или в дозе 0,75 г 1 раз в сутки 20 дней.

Формы выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,5 г.

Моксифлоксацин (Авелокс, Моксидей) превосходит ФХ I поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хламидии, микоплазмы).

В отличие от всех других ФХ, хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на *B. fragilis*. Несколько уступает цiproфлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки.

Биодоступность при приеме внутрь — 90 %, $T_{1/2}$ — 12–13 ч.

Показания:

- инфекции верхних дыхательных путей (острый синусит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- ИКМТ.

Не используется для лечения инфекций мочевых путей из-за низкой концентрации в моче.

Дозировка: 0,4 г 1 раз в день внутривенно или внутрь.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The quinolones* / ed. by V. T. Andriole. – 2nd ed. – London : Academic Press, 1998. – 441 p.
2. *Падейская, Е. Н.* Фторхинолоны / Е. Н. Падейская, В. П. Яковлев. – М. : Биоинформ, 1995. – 220 с.
3. *Яковлев, В. П.* Клиническая фармакология фторхинолонов. Клиническая фармакология и терапия / В. П. Яковлев, С. В. Яковлев. – 1994. – Т. 3, № 2. – С. 53–58.
4. *Падейская, Е. Н.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике / Е. Н. Падейская, В. П. Яковлев. – М. : ЛОГАТА, 1998. – 352 с.
5. *Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС–II / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, К. В. Шпынев [и др.] // КМАХ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 33–47.
6. *Синопальников, А. И.* Инфекционное обострение ХОБЛ : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, А. Г. Романовских, С. А. Рачина // Российские медицинские вести. – 2006. – XI, № 1. – С. 4–18.
7. *Возбудители* острого бактериального синусита / Л. С. Страчунский, А. А. Тарасов, А. И. Крюков [и др.] // КМАХ. – 2005. – № 7. – С. 337–349.
8. *Внебольничная* пневмония у взрослых : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – № 8. – С. 54–86.
9. *Чучалин, А. Г.* Пульмонология / А. Г. Чучалин // Белая книга. – М., 2003.
10. *Синопальников, А. И.* Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. – М. : Премьер МТ; Наш Город, 2007. – 352 с.
11. *Научный отчет* о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). – Смоленск, 2010.
12. *Антибактериальная терапия* неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 1 / Н. А. Лопаткин, И. И. Деревянко, Л. С. Страчунский [и др.]. – Смоленск : МАКМАХ, 2002. – С. 156–168.
13. *Козлов, Р. С.* Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей: как принять соломоново решение? / Р. С. Козлов, А. В. Голуб // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2014. – № 16. – С. 18–25.
14. *Рекомендации* европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевыводящих путей и инфекциями мужских половых органов. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. / К. Г. Набер, М. С. Бишоп, Т. Е. Бьерклунд-Йохансен [и др.]. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – С. 352–565.

15. *Сухорукова, М. В.* Этиологическое значение различных микроорганизмов при хронических простатитах : автореф. дис. ... канд. мед. наук: М. В. Сухорукова. – Смоленск, 2006. – 21 с.
16. *Naber, K. G.* Chronic prostatitis — an infectious disease? / K. G. Naber, W. Weidner // JAC. – 2000. – С. 157–161.
17. *Страчунский, Л. С.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов // Смоленск : МАКМАХ, 2007. – С. 94–100.
18. *Белькова, Ю. А.* Пиодермии в амбулаторной практике / Ю. А. Белькова // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – № 7. – С. 255–270.
19. *Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I.* / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, К. В. Шпынев [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 154–166.
20. *Susceptibility of Staphylococcus aureus in the community settings in Russia.* 19th ECCMID / A. Nikulin, A. Dekhnich, N. Ivanchik [et al.]. – Helsinki, 2009. – P. 1077.
21. *Once-daily oral Gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study* / G. A. Tarshis, B. M. Miskin, T. M. Jones [et al.] // Antimicrob. Agents Chemoter. – 2001. – № 45. – С. 2358–2362.
22. *Страчунский, Л. С.* Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии / Л. С. Страчунский, А. В. Веселов, В. А. Кречиков // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2003. – № 5. – С. 19–31.
23. *Лазарева, Н. Б.* Фторхинолы: вопросы эффективности и безопасности применения в пульмонологической практике / Н. Б. Лазарева, Е. В. Реброва, А. Ю. Рязанова, Д. Д. Савинцева // Практическая пульмонология. – 2009. – № 2.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Список сокращений | 3 |
| Общие сведения | 4 |
| Механизмы действия, резистентности и спектр антимикробной активности | 7 |
| Антибактериальная активность | 8 |
| Области клинического применения | 10 |
| Клиническое применение респираторных фторхинолонов | 14 |
| Проблема комплаентности пациентов при лечении инфекций дыхательных путей | 20 |
| Современные взгляды на применение фторхинолонов в пульмонологии | 22 |
| Внебольничная пневмония | 24 |
| Обострение хронической обструктивной болезни легких | 24 |
| Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные <i>P. aeruginosa</i> | 26 |
| Применение фторхинолонов при других инфекционных заболеваниях | 28 |
| Инфекции мочевых путей | 28 |
| Бактериальный простатит | 29 |
| Инфекции кожи и мягких тканей | 30 |
| Фармакокинетика и фармакодинамика фторхинолонов | 32 |
| Вопросы безопасности терапии фторхинолонов | 36 |
| Краткая характеристика некоторых фторхинолонов | 39 |
| Фторхинолоны I поколения | 39 |
| Фторхинолоны II поколения (респираторные фторхинолоны) | 41 |
| Список использованной литературы | 43 |

Учебное издание

Захаренко Александр Геннадьевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Г. Захаренко
Редактор А. В. Лесив
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 10.10.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,32. Тираж 70 экз. Заказ 716.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.