

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ БАКТЕРИАЛЬНОГО РИНОСИНУСИТА

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев острые воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух имеют вирусную природу, присоединение бактериальной инфекции значительно отягощает течение заболевания, ведет к развитию рецидивирующих и хронических форм. Вопрос подбора адекватной системной антибактериальной терапии при остром риносинусите является актуальным в ежедневной практике оториноларинголога, а невнимательность и ошибки при этом ведут не только к неудаче в конкретном клиническом случае, но и к глобальным эпидемиологическим последствиям, таким как рост антибиотикорезистентности и распространение устойчивых штаммов в популяции. Наряду с традиционными антибиотиками пенициллинового ряда, цефалоспорины и макролидами, свою нишу в этиотропном лечении бактериальных риносинуситов нашли респираторные фторхинолоны. В статье подробно рассматриваются особенности применения группы фторхинолонов в ЛОР-практике, а также конкретно левофлоксацин как наиболее популярный в нашей стране и изученный представитель группы.

Ключевые слова: бактериальный риносинусит, клинические рекомендации, рекомендательные документы, этиотропная терапия, пневмококковая инфекция, антибиотикорезистентность, комплаенс, левофлоксацин.

V.P. SOBOLEV, PhD in medicine, E.I. PETROVA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

RECENT OPTIONS IN MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

Despite the fact that in the majority of cases rhinosinusitis is known to be viral, bacterial infections still play their role. Bacterial etiology for sinonasal pathology usually means more severe condition, chronic forms and frequent recurrence. Treatment of acute bacterial rhinosinusitis with systemic antibiotics is a challenging question. Unappropriate use of systemic antibiotics not only leads to individual treatment failure, but also causes global epidemiologic issues such as antibiotic resistance. The article reviews the role of respiratory fluoroquinolones in medical treatment of patients with moderate to severe bacterial rhinosinusitis.

Keywords: bacterial rhinosinusitis, treatment guidelines, reference documents, etiotropic treatment, pneumococcus infection, antibiotic resistance, compliance, levofloxacin.

ВСТУПЛЕНИЕ: О СОВРЕМЕННОЙ РОЛИ СИСТЕМНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ

Острый синусит (который принято также называть риносинуситом, помня о неотделимости слизистых оболочек околоносовых пазух и полости носа друг от друга) – одно из самых частых заболеваний в мире, остается таковым на протяжении многих лет, несмотря на все открытия и достижения в современной клинической медицине. Не являясь, как правило, состоянием, угрожающим жизни пациента, он существенно влияет на качество жизни, ведет к временной потере трудоспособности и в конечном счете к многомиллионному экономическому ущербу для здравоохранения страны и всего мира.

Известно, что подавляющее большинство случаев риносинусита (до 95%) связано с вирусной инфекцией, протекает в легкой форме и не требует назначения какой-либо терапии, кроме симптоматической [1, 2]. Наиболее распространенные острые инфекционные заболевания респираторного тракта не являются достаточно серьезным основа-

нием для назначения системных антибактериальных препаратов. Однако в ряде случаев вирусная природа патологического процесса сменяется бактериальной – активизируется сапрофитная или присоединяется патогенная микрофлора, усугубляются клинические проявления и заболевание принимает более тяжелое и затяжное течение [2, 3].

Острый бактериальный риносинусит, как правило, развивается не самостоятельно, а логически следует за эпизодом острой респираторной вирусной инфекции (обычной простуды) и составляет, согласно разным источникам, от 2 до 10% среди всех острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей [1–4]. К этим цифрам следует прибавить немалую группу пациентов с предсуществующими хроническими заболеваниями ЛОР-органов, у которых каждый эпизод обычной простуды с высокой вероятностью и в краткий срок переходит в обострение, протекающее упорно и требующее в конечном счете назначения антибактериальных препаратов. Значительно отягощает течение острых воспалительных заболеваний респираторного тракта и наличие хронической патологии других органов и систем [4, 5].

Учитывая вышеизложенное, вопрос назначения системных антибактериальных препаратов не является редким в практике оториноларинголога. Несомненно, системные антибиотики должны использоваться только при наличии показаний, со строгим соблюдением оптимальных дозировок, кратности приема и продолжительности лечения. При этом в современных условиях большинство пациентов с патологией ЛОР-органов наблюдаются амбулаторно, нередко отсутствует возможность регулярных повторных осмотров, длительного наблюдения, и поэтому правильный выбор терапии при первом обращении пациента является одним из основных условий эффективности лечения. Неадекватно подобранная терапия острого инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта приводит к затяжному течению заболевания, рецидивам, развитию осложнений и переходу в хроническую форму. Клинический, экономический и моральный ущерб неадекватной этиотропной терапии трудно переоценить [4, 5].

Выявление показаний и противопоказаний к антибактериальной терапии у больных с патологией дыхательных путей, как и выбор конкретного препарата для стартовой терапии и режима его дозирования, являются совсем не простыми задачами. Помимо особенностей клинической картины и степени тяжести заболевания, здесь необходимо учитывать множество сопутствующих факторов как со стороны пациента – возраст, наличие сопутствующих заболеваний, анамнестические данные о проводимой в течение последних 2 месяцев антибактериальной терапии, индивидуальной непереносимости препаратов, контакте с внутрибольничной флорой, так и более масштабных, а именно эпидемиологическую ситуацию в данном регионе и последние данные о распространенности резистентных форм возбудителей.

Наиболее распространенные острые инфекционные заболевания респираторного тракта не являются достаточно серьезным основанием для назначения системных антибактериальных препаратов

При выборе наиболее подходящего препарата из многообразия антибактериальных средств важна следующая информация о нем самом – высокая активность против наиболее вероятных возбудителей конкретной патологии, убедительная доказательная база о клинической эффективности, лабораторные подтверждения способности проникать и накапливаться в очаге воспаления, низкая токсичность, удобный режим дозирования и лекарственная форма. При выборе антибиотика необходимо учитывать все вышеперечисленное. Ухудшение состояния на фоне лечения или отсутствие эффекта через 72 ч от начала приема лекарственного средства является свидетельством неэффективности и показанием для замены препарата антибактериальной терапии [6].

Идеальным для каждого конкретного пациента является индивидуальный подбор антимикробного средства с

учетом данных микробиологического исследования. Хотя бактериологическое исследование материала для выявления конкретного возбудителя и его чувствительности к химиопрепаратам является основополагающим принципом антибактериальной терапии, практика наших дней такова, что этиотропная терапия в подавляющем большинстве случаев назначается эмпирически. Это связано как с особенностями позднего обращения пациентов, когда лечение уже нельзя откладывать, самостоятельным приемом ими антибактериальных препаратов, так и с техническим оснащением и длительностью микробиологических тестов, а также с болезненностью и инвазивностью процедуры забора материала для исследования (из околоносовых пазух). Так или иначе, реальная возможность быстро идентифицировать возбудителя до начала лечения в каждом клиническом случае у большинства практикующих врачей фактически отсутствует [6, 7].

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОВ: ВАЖНЕЙШИЕ ВОЗБУДИТЕЛИ И ИХ СВОЙСТВА

Структуру возбудителей внебольничных острых бактериальных синуситов составляют преимущественно *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (40–60 и 25–40% случаев заболеваний соответственно), реже встречаются *Moraxella catarrhalis* (2–10%), *Staphylococcus aureus* (4–5%), *Streptococcus pyogenes* (0–5%), аэробные грамотрицательные микроорганизмы (они преобладают, если речь идет о внутрибольничных синуситах), атипичная флора – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (у 7–12% пациентов), анаэробные микроорганизмы (особенно характерны для одонтогенных синуситов). По разным оценкам, около 20% клинических случаев характеризуются бактериальными микст-инфекциями, а также бактериально-вирусными ассоциациями. Острый бактериальный синусит, в частности, у пациентов с иммунодефицитными состояниями, может сопровождаться грибковой инфекцией (*Aspergillus* spp., *Phaeohiphomyces* spp., *Zygomycetes* spp.) [7, 8].

Острый риносинусит любой этиологии в определенном проценте случаев разрешается самостоятельно, без какой-либо терапии, однако это зависит от степени тяжести заболевания. Спонтанная эрадикация патогенов при легком течении острого бактериального риносинусита происходит примерно в половине случаев, в то время как при среднетяжелом и тяжелом вариантах течения заболевания – лишь в единичных случаях. Наряду со спонтанным выздоровлением, нередко встречаются трудно поддающиеся терапии случаи заболевания, несущие с собой высокий риск перехода в рецидивирующие и хронические формы [7–9].

Рассуждая об антибактериальной терапии, невозможно не сказать о приобретенной резистентности микроорганизмов. За последние десятилетия вышеперечисленные возбудители эволюционировали и выработали разнообразные факторы резистентности по отношению ко многим антибактериальным препаратам. Это естественный

процесс жизнедеятельности микроорганизмов, их природное приспособление к окружающей среде, который мы не можем остановить. Однако, помня о том, насколько весомый вклад в процесс развития антибиотикорезистентности вносит широкое, бесконтрольное и нерациональное использование антибактериальных препаратов, мы должны совершенствовать наши знания и методы лечения. Рациональное использование антибиотиков, направленное на ограничение распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекций, предполагает применение строго по показаниям препаратов, оказывающих именно бактерицидное действие, отказ от применения антибиотиков, к которым уже имеется высокий уровень резистентности или резистентность быстро нарастает, разумное применение свойств существующих лекарственных антимикробных средств. Бактериальная устойчивость представляет глобальную проблему в терапии инфекционных заболеваний, обесценивает и выводит из строя целые группы лекарств и создает реальную угрозу здравоохранению во всем мире [1, 5, 7, 8].

Помимо выработки защитных факторов антибиотикорезистентности, микроорганизмы обладают также способностью образовывать ассоциации – биопленки. Биопленки – это особая и крайне широко распространенная форма существования микробов, трехмерная биологическая структура, смысл которой заключается в защите находящихся в ней микроорганизмов от неблагоприятных факторов. Микроорганизмы в составе биопленки значительно жизнеспособнее и устойчивее, чем одиночные. Внутри биопленки наблюдается четко выстроенное взаимодействие между микробами с помощью сигнальных систем, обмен ферментами и питательными веществами, что практически делает структуру схожей с многоклеточным организмом. Формирование биопленок в организме человека, в частности в дыхательных путях, – процесс, серьезно снижающий эффективность лечения инфекционных заболеваний, так как ряд антибактериальных препаратов не может проникнуть внутрь. Открытие, изучение и накопление знаний о биопленках привели к резкому повышению требований к современным антибиотикам и поиску новых препаратов [7–9].

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Учитывая вышеизложенные эпидемиологические данные о наиболее значимых возбудителях бактериальных инфекций ЛОР-органов, в качестве их этиотропной терапии эмпирически могут быть использованы следующие группы противомикробных препаратов широкого спектра – β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды и фторхинолоны. Ранее успешно применявшиеся ко-тримоксазол и тетрациклины были вычеркнуты из списка в связи с развившимся в последние десятилетия высоким уровнем устойчивости к этим группам препаратов у основных возбудителей респираторных заболеваний [1, 2, 6, 7].

Препаратом выбора первой линии в лечении острых заболеваний ЛОР-органов бактериальной этиологии на протяжении многих лет является амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой или без нее. Клинический опыт его использования в оториноларингологии составляет уже более 30 лет, на протяжении которых препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, притом уровень резистентности микроорганизмов к нему остается сравнительно невысоким. Помимо амоксициллина, возможно использование некоторых цефалоспоринов II и III поколений с учетом их антипневмококковой активности, а также макролидов. Макролиды при остром риносинусите в отдельных случаях бывают уместны за счет их расширенного спектра активности в отношении атипичных возбудителей, а также, естественно, при непереносимости β-лактамов, но нельзя забывать, что уровень резистентности к макролидам штаммов пневмококка в отдельных регионах быстро растет, и, кроме того, несмотря на широкий спектр действия, макролиды от природы малоактивны в отношении *H. Influenzae* – второго по значимости возбудителя бактериальных риносинуситов [9, 10].

Фторхинолоны традиционно стоят в ряду альтернативных препаратов для этиотропной терапии острых бактериальных синуситов. В ряде случаев в качестве стартовой терапии в лечении бактериальных риносинуситов могут быть использованы респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин. Область их использования: клинические случаи с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, аллергические реакции в анамнезе/непереносимость β-лактамов и макролидов, наличие сопутствующих хронических заболеваний, контакт с внутрибольничной инфекцией, а также предшествующая антибактериальная терапия β-лактамами и макролидами менее 6 недель назад, отсутствие или неполная эффективность стартовой терапии β-лактамами и макролидами [10].

О КЛАССЕ ФТОРХИНОЛОНОВ: ВАЖНЕЙШИЕ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ

Класс хинолонов берет начало от налидиксовой кислоты, синтезированной из хлорохина (противомаларийного препарата) в 1962 г. Поиск возможностей расширения антимикробного спектра хинолонов и повышения уровня антибактериальной активности привел к созданию их фторированных производных – фторхинолонов, ставших впоследствии одной из важнейших групп антибактериальных препаратов. Ранние хинолоны и фторхинолоны были активны только лишь по отношению к грамотрицательным бактериям. Следующими этапами их эволюции стали синтез соединений с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий, а в дальнейшем и анаэробов [10, 11].

По спектру антимикробных свойств все хинолоны представляют IV поколения (по R. Quintiliani, 1999): I: налидиксовая, оксолиновая, пипемидовая кислоты; II: ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлокса-

цин, цiproфлoксaцин; III: лeвoфлoксaцин; IV: мoксифлoксaцин, гeмифлoксaцин. К фтoрирoвaнным хинoлoнaм сoгласнo дaннoй клaссификaции oтнoсятся лeкaрствeнныe срeдствa тoлькo II–IV пoкoлeния. Рeспирaтoрные, или aнтипнeвмoкoккoвыe, фтoрхинoлoны – этo прeпaрaты III и IV пoкoлeний, oтличaющиеся высoкoй клинeкoсcoй эффeктивнoстью в oтнoшeнии инфeкций *Streptococcus pneumoniae*. IV пoкoлeниe oтличaется oт прeдыдущeгo высoкoй aнтиaнaэробнoй aктивнoстью. Нa вирусы, грибы и прoстeйшe микрooргaнизмy фтoрхинoлoны дeйствиe нe oкaзывают [6, 10, 11].

Клaсс фтoрхинoлoнoв хaрaктeризуют свoй сoбствeнный бaктeрициднyй мeхaнизм дeйствиe (oснoвaнный нa ингибировании ферментов биосинтеза ДНК – топоизомеразы II и топоизомеразы IV внyтри бaктeриaльнoй клeтки, чтo вызывaет глyбoкe мoрфoлoгичeскиe измeнeния в цитoплaзмe, клeтoчнoй стeнкe и мeмбрaнaх бaктeрий, нe влияя нa стpyктyры клeтoк чeлoвeкa), высoкaя биoдoстyпнoсть, спoсoбнoсть прeпaрaтoв к нaкoплeнию в клeткaх фaгoцитaрнoй систeмы (пoлинyклeaры, мaкрoфaги), ширoкий спектр прoтивoмикрoбнoй aктивнoсти, нaличie длитeльнoгo пoстaнтибиoтичeскoгo эффeктa, срaвнитeльнo мeдлeннoe рaзвитиe рeзистeнтнoсти [6, 10, 11].

Фтoрхинoлoны выпyскaются в рaзличных лeкaрствeнных фoрмaх кaк для систeмнoгo, тaк и для мeстнoгo примeнeния. Сyщeствoвaниe y oднoгo и тoгo жe прeпaрaтa кaк пaрeнтeрaльнoй, тaк и пeрoрaльнoй лeкaрствeнных фoрм пoзвoляeт рaзрaбaтывaть схeмы стyпeнчaтoй тeрaпии, чтo знaчитeльнo yмeньшaет зaтрaты нa лeчeниe, a тaкжe сoкрaщaет врeмя прeбывaния пaциeнтoв в стaциoнaрe. Эффeктивнoсть стyпeнчaтoй мoнoтeрaпии oдним прeпaрaтoм, нaпримeр лeвoфлoксaциoм при мeньшeх финaнсoвых зaтрaтaх в срaвнeнии с кoмбинирoвaнным стyпeнчaтым лeчeниeм нeскoлькими aнтибaктeриaльнo мидствaми рaзных клaссoв былa нeoднoкрaтнo дoкaзaнa в клинeкoсcoх испытaнияx [6, 10, 11].

Системные антибиотики должны использоваться только при наличии показаний, со строгим соблюдением оптимальных дозировок, кратности приема и продолжительности лечения

Независимо от способа введения лeкaрствeнныe срeдствa клaссa фтoрхинoлoнoв хoрoшo прoникaют в рaзличныe oргaны и ткaни, мeдлeннo вывoдятся из oргaнизмa, нo при этoм нe имeют склoннoсти к кyмyляции. Биoдoстyпнoсть фтoрхинoлoнoв при пeрoрaльнoм приeмe высoкaя и нe зaвисит oт приeмa пищи. Высoкaя бaктeрициднaя aктивнoсть фтoрхинoлoнoв пoзвoлилa рaзрaбoтaть для рядa прeпaрaтoв (цiproфлoксaцин, oфлoксaцин, лoмeфлoксaцин, нoрфлoксaцин) лeкaрствeнныe фoрмy для мeстнoгo примeнeния в видe глaзных и yшных кaпeль [10, 11].

Фтoрхинoлoны с yспeхoм примeняются при лeчeнии рaзличных внeбoльничных и гoспитaльных инфeкций, их эффeктивнoсть прoдeмoнстрирoвaнa рeзyльтaтaми мнoгoчисленных кoнтрoлируeмых клинeкoсcoх испытaний. В

литeрaтyрe тaкжe встpeчaются дaнныe o вoзмoжнoм прoтивoвoспaлитeльнoм, aнтиaллeргичeскoм, иммyномoдyлирyющeм и пoвышaющeм фaгoцитaрнyю aктивнoсть нeйтрoфилов эффeктaх нeкoтoрых фтoрхинoлoнoв, oднaкo все эти эффeкты нaхoдятся eщe нa этaпe испeдoвaний.

Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (цiproфлoксaцин, oфлoксaцин, лoмeфлoксaцин, нoрфлoксaцин) лeкaрствeнныe фoрмy для мeстнoгo примeнeния в видe глaзных и yшных кaпeль

Фтoрхинoлoны являються мaлoтoксичнoй гpyппoй прeпaрaтoв, для них хaрaктeрнo высoкoe сooтнoшeниe эффeктивнoсти и бeзoпaснoсти, при yслoвии, чтo yчтeны все oсoбeннoсти их фaрмaкoкинeтики. Фтoрхинoлoны ингибируют систeмy цитoxрoмa Р450, сooтвeтствeннo, спoсoбны влиять нa скoрoсть мeтaбoлизмa дpyгих лeкaрствeнных прeпaрaтoв, чтo вceгдa нeoбхoдимo yчитывaть при пoдбoрe дoзы. Вывeдeниe прeпaрaтoв этoгo клaссa прoисхoдит прeимyщeствeннo чeрeз пoчки, сooтвeтствeннo, при пoчeчнoй нeдoстaтoчнoсти тaкжe нeoбхoдимa кoррeкция дoзы. Пo дaнным клинeкoсcoх испытaний, частoтa вoзникнoвeния всех нeжeлaтeльных явлeний нa фoнe примeнeния фтoрхинoлoнoв сoстaвляeт oкoлo 8%, a дoстaтoчнo сeрьeзные пoбoчныe рeaкции, трeбyющиe прeкрaщeния лeчeния, oтмeчaются y 1–3% пaциeнтoв. Нaибoлee чaстo рeгистрирyются пoбoчныe нeжeлaтeльныe эффeкты сo стoрoны жeлyдoчнo-кишeчнoгo трaктa и пeчeни и сo стoрoны цeнтрaльнoй нeрвнoй систeмы. В рeдких слyчaях нa фoнe испoльзoвaния фтoрхинoлoнoв вoзмoжнo рaзвитиe тeндинитoв и тeндoвaгинитoв, кaрдioтoксичeский эффeкт, прoявляющийся удлинeниeм интeрвaлa QТ нa ЭКГ. Фтoрхинoлoнaм свoйствeнa фoтoтoксичнoсть, в связи с чeм слeдyeт пoмнить oб oгрaничeнии врeмeни прeбывaния нa сoлнцe нa прoтяжeнии вceгo кyрсa лeчeния. Aллeргичeскиe рeaкции нaблюдaются y 1–2% бoльных. Фтoрхинoлoны нe примeняются y дeтeй, тaк кaк oписaнo их вoзмoжнoe влияниe нa рoст и рaзвитиe хрyщeвoй ткaни, тaкжe нe рeкoмeндyется примeнeниe фтoрхинoлoнoв вo врeмя бeрeмeннoсти и кoрмлeния гpyдью. Свeдeния o тeрaтoгeннoсти фтoрхинoлoнoв в сoврeмeннoй литeрaтyрe oтсyтствyют [6, 10, 11].

Слeдyeт oсoбo oтмeтить, чтo в свoих oбнoвлeнных рeкoмeндaциях oтнoситeльнo примeнeния фтoрхинoлoнoв, вышeдших в мae 2016 г., кoмитeт пo кoнтрoлю бeзoпaснoсти лeкaрствeнных срeдств в США (FDA) стрoгo призывaет вoздeржaться oт примeнeния aнтибиoтикoв этoгo клaссa при лeгких и нeoсложнeнных фoрмaх oстрoгo синyситa, брoнхитa и инфeкций мoчeвывoдящих пyтeй y тeх пaциeнтoв, кoмy дoстyпны дpyгиe вaриaнты этиoтрoпнoй тeрaпии. Этo связaнo с тeм, чтo пoбoчныe эффeкты систeмнoгo примeнeния фтoрхинoлoнoв хoть и рeдки, oднaкo дoстaтoчнo сeрьeзны и прeвышaют пoльзy в дaнных клинeкoсcoх ситyaциях. Сoгласнo рeкoмeндaциям FDA, oблaсть примeнeния фтoрхинoлoнoв в сoврeмeннoй

практике должна быть определена как среднетяжелые и тяжелые, хронические и рецидивирующие формы инфекционных заболеваний, в условиях неэффективности или непереносимости других классов антибактериальных препаратов [12].

МЕСТО РЕСПИРАТОРНЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ В ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

В лечении инфекционных заболеваний ЛОР-органов хинолоны и фторхинолоны I–II поколения не используются, так как препараты данных групп лекарственных средств практически не действуют на основных представителей респираторных патогенов, а именно пневмококка и гемофильную палочку. Напротив, препараты, представляющие III и IV поколения фторхинолонов, демонстрируют высокую активность против большинства бактериальных возбудителей заболеваний дыхательных путей, в частности *S. pneumoniae*, за что и названы антипневмококковыми, или респираторными, фторхинолонами. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы три препарата из группы респираторных фторхинолонов – левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин [13, 14].

Согласно самым современным клиническим руководствам последних лет, респираторные фторхинолоны в качестве терапии бактериальных синуситов занимают в суммарном рейтинге по оценке клинической эффективности места выше их более традиционных предшественников (бета-лактамов и макролидов). Несмотря на то что многие исследования не демонстрируют принципиальной разницы именно в устранении клинических симптомов, очевидно гораздо большая чувствительность возбудителей к респираторным фторхинолонам и их высокая «микробиологическая» эффективность, т. е. возможность полной эрадикации возбудителя. Этот показатель, безусловно, привлекает внимание специалистов здравоохранения во всем мире и является принципиально важным для разработки стратегий по снижению распространенности длительно текущих, хронических форм респираторных заболеваний, а также по ограничению циркуляции возбудителей в человеческой популяции.

Перспективы использования респираторных фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций дыхательных путей и уха продемонстрированы рядом исследований, в которых показана меньшая неэффективность лечения данными препаратами по сравнению с другими группами антибиотиков, что связано с их высокой активностью в отношении практически всех потенциальных возбудителей, включая атипичные микроорганизмы и лекарственно-устойчивые штаммы пневмококка [11, 13, 14].

ЛЕВОФЛОКСАЦИН: МЕСТО В ГРУППЕ ФТОРХИНОЛОНОВ, ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Левофлоксацин является единственным представителем III поколения фторхинолонов, подтвердившим соче-

тание высокой эффективности и безопасности и успешно применяющимся в современной клинической практике.

Химическая формула препарата была разработана японскими учеными. Международное название препарата отражает тот факт, что с точки зрения фармацевтической химии левофлоксацин является левовращающим оптическим изомером офлоксацина (хинолона II поколения). Левовращающий изомер офлоксацина в два раза активнее правовращающего, но при этом демонстрирует лучшую переносимость на практике, лучшие фармакокинетические свойства. Среди респираторных фторхинолонов левофлоксацин пока является единственным препаратом, выпускающимся в двух лекарственных формах, – для приема внутрь и для внутривенного введения. Концентрация левофлоксацина в плазме крови после внутривенного введения равна концентрации при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность препарата составляет 99%. Препарат связывается с белками плазмы на 30–40%, благодаря чему он хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. Препарат быстро проникает в очаг воспаления, в высокой концентрации накапливается в слизистой оболочке бронхов, трахеобронхиальном секрете и легочной ткани, что обуславливает его высокую эффективность именно при респираторной патологии. Быстрое создание эффективной концентрации в организме (через 1 ч после приема) ведет к проявлению клинического эффекта в первые же сутки. Длительный период полувыведения препарата позволяет применять его 1 р/сут, что удобно и обеспечивает высокую приверженность к терапии, особенно у пациентов, получающих лечение амбулаторно [13, 14].

Ухудшение состояния на фоне лечения или отсутствие эффекта через 72 ч от начала приема лекарственного средства является свидетельством неэффективности и показанием для замены препарата антибактериальной терапии

Левофлоксацин обладает очень широким спектром противомикробного действия. Препарат высокоактивен как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также атипичных возбудителей: пенициллин-резистентных пневмококков, *Enterococcus faecalis*, чувствительных к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella* spp., *Klebsiella* spp. (*K. oxytoca*, *K. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*, *Proteus* spp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Providencia* spp., *Brucella* spp., *Vibrio* spp., *Chlamydia* spp., *Pseudomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Neisseria*

spp., *Campylobacter* spp., микобактерий, *Helicobacter pylori* и ряда других микроорганизмов. В отношении всех этих микроорганизмов левофлоксацин оказывает бактерицидный эффект (блокируя синтез ДНК и деление клеток), причем действует он как на планктонные (одиночные) формы, так и на биопленки. Резистентность микроорганизмов по отношению к левофлоксацину в настоящий момент невысокая: по данным многочисленных исследований, в том числе SSSR, ПеГАС I–II и др., левофлоксацин обладает высокой и стабильной активностью в отношении основных респираторных патогенов [13, 14].

Утвержденными показаниями к применению левофлоксацина являются заболевания верхних и нижних дыхательных путей (острый бактериальный синусит, бронхит, обострение хронического бронхита, пневмонии (как внебольничные, так и госпитальные), осложненные инфекции мочевыводящего тракта (в том числе пиелонефрит), инфекции кожи и мягких тканей, септические состояния, интраабдоминальные инфекции. Влияние на микроорганизмы, устойчивые к бета-лактамам, делает возможным его успешное применение у пациентов, которые не ответили на стартовые схемы антибиотикотерапии первой линии (пенициллины и цефалоспорины) [13, 14].

Среди других фторхинолонов левофлоксацин характеризуется хорошей переносимостью и незначительным риском серьезных нежелательных явлений (фототоксичность, гепатотоксичность, судороги, удлинение интервала QT). Клиническое исследование безопасности препарата включало более 500 млн пациентов, поэтому можно утверждать о хорошей переносимости данного лекарственного средства и его доказанной безопасности. Важно, что частота такого класс-ассоциированного осложнения при приеме фторхинолонов, как удлинение интервала QT и последующее нарушение сердечного ритма, на фоне лечения левофлоксацином ниже по сравнению с другими препаратами класса. Не выявлено связи его применения с тендовагинитами и разрывом ахиллова сухожилия. В настоящее время левофлоксацин позиционируется как один из самых безопасных представителей класса фторхинолонов [13, 14].

В руководстве EPOS (2012) приводятся данные ряда рандомизированных двойных слепых испытаний с

использованием левофлоксацина в лечении острого бактериального синусита. В испытании, выполненном Marple и соавт. (2007), и сравнивавшем эффективность и безопасность терапии азитромицином в дозе 2 г однократно (n = 270) и левофлоксацином в дозе 500 мг 2 р/сут курсом 10 дней (n = 261), лучший профиль безопасности отмечен для терапии ФХ – частота побочных эффектов составила 15,3%, тогда как лечение макролидом вызывало негативные явления в 23,3% случаев (уровень доказательств Ib). А в работе Murray и соавт. (2005), ранее сравнившей результативность указанных режимов, их эффективность оказалась сопоставимой – 92,8 и 94,5%.

Левофлоксацин является единственным представителем III поколения фторхинолонов, подтвердившим сочетание высокой эффективности и безопасности и успешно применяющимся в современной клинической практике

Левофлоксацин продемонстрировал преимущества как в плане клинической эффективности, так и относительно переносимости в сравнении с такими антибиотиками, как цефдинир 600 мг 1 р/сут курсом 10 дней (Henry et al., 2004); кларитромицин 500 мг 2 р/сут 10–14 дней (Lasko et al., 2008). В 2001 г. М. О'Харе и соавт. был проведен метаанализ, продемонстрировавший более выраженный клинический эффект левофлоксацина (500 мг 1 р/сут) в лечении острого бактериального синусита по сравнению с таковым амоксициллина/клавуланата (по 500 мг 3 р/сут) и кларитромицина (по 500 мг 2 р/сут): на терапию ответили 88,4–96; 87,3 и 93,3% пациентов соответственно. Подтверждены эффективность и безопасность использования различных схем левофлоксацина (в т. ч. и коротких) у лиц с острым бактериальным синуситом (М. Poole et al., 2005): сравнивались 10- и 5-дневный режимы терапии в дозе 500 и 750 мг соответственно. Улучшение состояния достигнуто у 91,4% больных, получавших левофлоксацин в высоких дозах, и у 88,6% участников из группы применения препарата в дозе 500 мг, что подтверждает высокую эффективность и безопасность препарата [1].



ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 1–298.
2. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I. MSc Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 152(2S).
3. Turner BJ, Williams S. Acute sinusitis. *Annals of internal medicine*, 2010.
4. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2014. 616 с.
5. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012, 11: 90–96.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белюсова Ю.Б., Козлова С.Н. НИИХ СГМА. 2002. 586 с.
7. Каманин Е.И., Козлов Р.С., Веселов А.В. Острый бактериальный риносинусит. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(1): 43–54.
8. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005, 7: 337–349.
9. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Каманин Е.И., Тарасов А.А., Отвагин И.В., Крюков А.И., Богомильский М.Р. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2003, 5(2): 167–174.
10. Щекина Е.Г. Фторхинолоны: современная концепция применения. *Провизор*, 2007, 21: 28–33.
11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: ЛОГАТА. 1998. 352 с.
12. FDA Drug Safety Communication – Safety Announcement: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections, warns about disabling side effects that can occur together, 12/05/2016 fda.gov.
13. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Дипак. 2006. 240 с.
14. Прохорович Е.А., Силина Е.Г. Возможности клинического применения левофлоксацина. *Лечащий врач*, 2007, 09(01).