

Примером может служить исследование с участием 120 пациентов, включая 53 беременные женщины, у которых наблюдалась значительная бактериурия. Пациентки прошли семидневный рандомизированный курс антимикробной терапии антибиотиками пенициллинового ряда и нифурателем. При приеме пенициллиновых антибиотиков, которые считаются наименее токсичной группой антибиотиков, неблагоприятные побочные эффекты наблюдались у 30-40% пациентов, в то время как в группе принимавших нифуратель данный показатель составлял 15%. При этом существенной разницы в антимикробной активности препаратов отмечено не было.

Стоит отметить, что риск развития ИМП многократно возрастает при наличии урогенитальной инфекции, особенно у женщин. В свете этого применение нифурателя выглядит еще более целесообразным. Как с эмпирической точки зрения, благодаря многолетнему использованию в практике, так и с точки зрения доказательной медицины, нифуратель является одним из самых эффективных антимикробных средств для терапии инфекций половых путей, при этом не принося вреда естественной микрофлоре.

Нифуратель уже давно зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство для лечения вагинальной инфекции. Особенно наглядно это проявляется при лечении вагинитов смешанной этиологии, вызываемых как минимум двумя из трех возбудителей (грибы, бактерии и *T. vaginalis*) и составляющих треть всех вагинальных инфекций.

Об этом свидетельствует заключение экспертной группы представителей Польского гинекологического сообщества по использованию комбинированного препарата нифурателя с нистатином Макмирор комплекс 500, наиболее часто применяемого в связи с тем, что нифуратель значительно усиливает противогрибковые свойства нистатина и определяет возможность его использования у беременных женщин.

Антитрихомонадный эффект нифурателя не уступает эффекту метронидазола. Помимо высокой эффективности в лечении кандидозов, нифуратель также проявляет высокую активность в отношении хламидий и микоплазмы.

Согласно заключениям указанной экспертной группы нифуратель является препаратом выбора при лечении смешанных вагинальных инфекций, а также предпочтительным при антимикробной терапии у беременных женщин.

К схожим выводам пришли также авторы следующего исследования. В нем принимали участие 52 женщины в возрасте от 20 до 54 лет, у 26 из которых был диагностирован вагинальный кандидоз, у 19 выделена *Gardnerella vaginalis*, в одном случае возбудитель был представлен *T. vaginalis*, у 6 женщин наблюдалась инфекция смешанной этиологии. Во всех группах для лечения применялся Макмирор комплекс.

По результатам исследования авторы сделали заключение, что комбинация нифурателя и нистатина является высокоэффективной для лечения вагинальных инфекций различной этиологии и оптимальным выбором в качестве их медикаментозной терапии.

Следует отметить, что в большинстве стран мира нифуратель никогда не оставлял своих позиций в комплексном лечении ИМП и лишь в последние десятилетия уступал первенство нитрофурантоину и ко-тримоксазолу, как и представителям фторхинолонов и пенициллиновых антибиотиков. Однако в связи с тенденцией к усилению резистентности микроорганизмов к последним, а также множеством неблагоприятных эффектов их применения все больше медицинских организаций и практикующих специалистов своевременно начинают отдавать предпочтение препаратам нифурателя.

Почему мы увидели актуальность анализа нифурателя сегодня? Рекомендации EAU в последние годы акцентировали внимание на использовании фторхинолонов и цефалоспоринов в лечении неосложненных инфекций мочевой системы, в частности цистита и уретрального синдрома. Вместе с тем для нашей практики такой подход казался излишне агрессивным. И наконец, в 2014 г. EAU отметила, что «пероральные цефалоспорины, в общем, не так эффективны в качестве краткосрочной терапии и не рекомендуются для эмпирической терапии из-за экологических побочных действий, но могут быть использованы в отдельных случаях». Далее: «Ввиду нежелательных экологических эффектов пероральные фторхинолоны и цефалоспорины больше не рекомендуются для рутинной практики, за исключением особых клинических ситуаций. Рост резистентности к *E. coli* во всем мире ставит под сомнение применение триметоприма с сульфаниламидом или без него в качестве эффективного профилактического средства, как это было раньше. Есть недавние предупреждения государственных органов по ограничению долгосрочного профилактического применения нитрофурантоина по причине редких, но тяжелых легочных и печеночных побочных эффектов. В целом это показывает, что антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае, а эффективные альтернативные меры будут приветствоваться». Таким образом, достаточно остро ставится вопрос о поиске новых или «давно забытых, но эффективных» препаратов, среди которых ввиду доказательной базы мы и обратили свое внимание на нифуратель.

На фармацевтическом рынке нифуратель представлен препаратом Макмирор в таблетированной форме для перорального приема и Макмирор комплекс (в комбинации с нистатином) в виде вагинальных капсул и вагинального крема.

А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, С.И. Сарсания, кафедра акушерства и гинекологии л/ф МГМСУ

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

На современном этапе основными проблемами этиотропной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) являются следующие аспекты: расширение спектра патогенов (условно-патогенная флора, вирусно-бактериальные ассоциации, микст- и коинфекции и др.); увеличение числа устойчивых штаммов (вследствие нерациональной антибиотикотерапии, самолечения, в том числе с использованием препаратов новейших поколений, внутривидовых мутаций микроорганизмов и др.); появление новых данных об изменении фармакодинамики в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, осложнений, локализации поражения и др.; возрастание количества осложнений и побочных эффектов, повышение стоимости лечения.

Перспективы эффективной терапии связаны с исследованиями в области изучения тканевых, клеточных и молекулярных механизмов патогенеза инфекционного процесса. Такие работы приобретают особую актуальность в связи с тем, что для многих широко распространенных (и распространяющихся) инфекций (герпетической, цитомегаловирусной, микоплазмоза, хламидиоза, ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза и др.) характерна внутриклеточная локализация возбудителя, которая обуславливает существенные повреждения на уровне клеток или в системе микроциркуляции (Ю. Лобзин, В. Волжанин, С. Захаренко).

Помимо возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в этиологии ВЗОМТ не последнюю роль играют микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре, в норме определяемые в нижних отделах полового тракта женщин. Отмечено, что тяжелые формы ВЗОМТ, как правило, ассоциируются с наличием ИППП и полимикробной флоры. Прослеживается четкая корреляция ИППП и тяжелых форм ВЗОМТ. Так, за последнее время отмечено относительное сокращение тяжелых форм ВЗОМТ и снижение показателей распространенных ИППП. По данным официальной статистики, на протяжении последних лет (2002-2006 гг.) в РФ показатели заболеваемости гонококковой инфекцией снизились на 32,6%, трихомониазом — на 29,7%, урогенитальным хламидиозом — на 9,5% (II Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 2007 г.). Однако за последние годы возросло количество случаев амбулаторного лечения больных, страдающих легкими и умеренными формами гинекологических инфекций.

Вообще провести количественную оценку заболеваемости ВЗОМТ затруднительно в связи с тем, что во многих странах статистическая информация базируется в основном на данных, полученных из стационаров, в то время как многие пациентки лечатся амбулаторно, а также за счет большого распространения малосимптомных форм заболевания, особенно в индустриально развитых странах.

Необходимо учитывать и тот факт, что данные о заболеваемости ИППП далеки от реальной картины, так как основываются, главным образом, на официальных источниках без учета коммерческих медицинских организаций, обследующих значительное число пациентов.

Тем не менее известно, что за последние 10 лет, по данным ВОЗ, количество женщин в возрасте 20-24 лет с диагнозом ВЗОМТ увеличилось в 1,5 раза, и с тех пор существенного снижения заболеваемости отмечено не было. При этом ее наибольший риск отмечается в возрастной группе 16-19 лет, что коррелирует с высоким процентом заболеваемости хламидиозом именно в этой возрастной группе. Отмечено также, что возросло количество заболеваний, вызванных микроорганизмами, резистентными к антибиотикам. Кроме того, хронические формы ВЗОМТ встречаются чаще, чем острые у более старших пациенток.

Возвращаясь к вопросу этиологии ВЗОМТ, хочется отметить, что в последнее время, по мнению различных авторов, из патогенных микроорганизмов, вызывающих гинекологические инфекции, все чаще стали выделять грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы, а количество случаев полимикробной флоры увеличивается. Эти данные коррелируют с собственными исследованиями, проведенными за период 2006-2010 гг.

По нашим сведениям, при обследовании больных с воспалительными заболеваниями половых органов (ВЗПО) в условиях гинекологического отделения (стационар и амбулаторный прием) выявлен абсолютный лидер по частоте встречаемости как в виде

моноинфекции, так и в ассоциации с другими микроорганизмами, в том числе ИППП: *Escherichia coli* обнаружены в 73,5% случаев ВЗПО. Нами также выявлено присутствие: *Ureaplasma urealyticum* — в 57,4% случаев; *Enterococcus faecalis* — в 36,5%; различные анаэробы — в 33,6%, *U. parvum* — в 32,3%; *Gardnerella vaginalis* — в 28,8%; *Streptococcus spp.* — в 25,4%; *Chlamydia trachomatis* — в 20,3%; *Mycoplasma genitalium* — в 20%; *Mycoplasma hominis* — в 19,2%; *Staphylococcus spp.* — в 15,2%; *Trichomonas vaginalis* — в 11,02%; *Neisseria gonorrhoeae* — 9,43%.

Другие авторы обратили также внимание на то, что за последние два года в культуре влагалищного отделяемого пациентов с ВЗПО увеличилась частота встречаемости *Klebsiella pneumoniae*. При тщательном обследовании таких больных выявлены иммунодефицитные состояния различной этиологии. Но даже при тщательном обследовании пациентов в 20% наблюдений ВЗОМТ выявить возбудителя не представляется возможным.

По данным некоторых авторов, смешанные инфекции или инфекции, развившиеся на фоне выраженного дисбаланса микробиоценоза влагалища, этиологически связанные с условно-патогенной микрофлорой, наблюдаются в 20-60% случаев клинически выраженных генитальных инфекций. Известно, что 50% нарушений состава микробиоценоза влагалища протекают без клинических проявлений, а влияние бессимптомных форм заболевания на репродуктивное здоровье женщин становится едва ли не более значимым, чем при наличии жалоб, так как они остаются невыявленными и, следовательно, без лечения. Таким образом, оценка роли условно-патогенной микрофлоры в развитии, особенностях течения ВЗПО приобретает особенно большое значение, и одним из актуальных направлений в этой связи является изучение урогенитальных микоплазм.

По данным ВОЗ (июнь 2006 г.), 60-70% всех ВЗОМТ развиваются за счет хламидиоза и гонореи.

Нередко причиной ВЗОМТ являются *T. vaginalis* (частота выявления значительно варьирует), уреамикоплазменная инфекция (12-20%). Этиологическим фактором развития ВЗОМТ могут являться факультативная и облигатная анаэробная флора бактериального вагиноза и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии.

Обсуждение тактики лечения ВЗОМТ

Нет сомнений, что при выборе препарата для лечения ВЗОМТ класс фторхинолонов остается по-прежнему актуальным. Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром действия, с преимущественной антибактериальной активностью, бактерицидным типом действия и фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма. При этом они обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике, широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии. Фторхинолоны оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Оптимальная фармакокинетика обеспечивает не только высокие бактерицидные, но и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма. Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов

Продолжение на стр. 42.

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

Продолжение. Начало на стр. 41.

в ткани желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным; показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну доходит до 50-70%, а в спинномозговую жидкость, жир и ткани глаза — менее 50%. Фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфоядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), где их концентрации в 2-12 раз превышают внеклеточные концентрации, хорошее проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микробов. Важным фактором в лечении ряда инфекционных болезней, передаваемых половым путем, является действие фторхинолонов на микроорганизмы, устойчивые к препаратам других классов, высокая активность в отношении микроорганизмов с внутриклеточной локализацией, длительный постантибиотический эффект. Хорошие фармакокинетические свойства фторхинолонов (быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта, длительное пребывание в организме, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путем, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками) обеспечивают высокую эффективность препаратов при применении внутрь.

Важной особенностью фторхинолонов является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибиотиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в том числе и к традиционно применяющимся в урогинекологической практике. Они обладают выраженным постантибиотическим эффектом, относительно низкой токсичностью. Отмечена хорошая переносимость больными. Учитывая проблемы резистентности, необходимо отметить, что фторхинолоны — одна из наиболее динамично развивающихся групп антибактериальных препаратов.

Уникальностью антибактериального действия фторхинолонов является наличие двух мишеней действия в бактериальной клетке: ферментов, ответственных за изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК, таких как ДНК-гираза (топоизомераза-2) и топоизомеразы-IV. ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) бактериальной ДНК; топоизомераза-IV осуществляет разделение (декатенацию) дочерних хромосом в процессе репликации.

Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели. Каждый из этих ферментов состоит из четырех субъединиц; ДНК-гираза — из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены — *gyrA* и *gyrB*); топоизомераза-IV — из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены — *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме.

Ключевым моментом в действии фторхинолонов становится образование трехкомпонентного комплекса: бактериальная ДНК — фермент — фторхинолон. Участок полипептидной цепи ДНК-гиразы или топоизомеразы-IV, в котором происходит связывание хинолона и фермента, получил название хинолонового кармана. Таким образом, указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК.

Уровень антибактериальной активности хинолонов определяется степенью их сродства с ферментами топоизомеразами. Так, основной мишенью действия хинолонов на грамотрицательные микроорганизмы является ДНК-гираза (топоизомераза-IV имеет меньшее значение), у грамположительных — наоборот. Есть также предположения о том, что активность некоторых фторхинолонов распространяется на оба фермента.

Основное направление в совершенствовании фторхинолоновых препаратов — разработка соединений с большим сродством к топоизомеразам; главный механизм устойчивости к фторхинолонам — изменение

структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов.

Частота возникновения мутаций и формирование устойчивых штаммов возможны лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. Фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что мутации для формирования устойчивого штамма должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двух мутаций существенно ниже, чем одиночных.

Мутации, приводящие к устойчивости к фторхинолонам, возникают спонтанно. Но если воздействовать на бактерию концентрацией антибиотика ниже минимально подавляющей концентрации (МПК), то устойчивые мутанты подавляются, потому что «дикие» штаммы более жизнеспособны и побеждают в конкурентной борьбе. При воздействии антибактериальным препаратом с концентрацией в 2-4 раза выше МПК-чувствительные штаммы погибают, и происходит селекция устойчивости. При очень высоких концентрациях гибнут даже устойчивые мутанты. Очевидно, есть концентрации, которые могут полностью предотвратить селекцию устойчивости (Mutation prevention concentration, MPC), и надо стремиться к режимам дозирования, которые могли бы полностью обеспечить MPC в крови. Следовательно, селекция устойчивости происходит в диапазоне концентраций антибиотика в крови между МПК и MPC («окно селекции мутаций») (С.В. Сидоренко, Государственный научный центр по антибиотикам, г. Москва, РФ).

При изучении левофлоксацина отмечен низкий риск развития к нему резистентности. Так, клинически значимая резистентность к левофлоксацину возникает только после трех мутаций микроорганизма, что маловероятно. Это подтверждено в исследовании К. Yamaguchi и соавт., в котором показано, что чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину за 5 лет его широкого применения не изменилась и составляет более 90% как для грамотрицательных, так и для грамположительных возбудителей.

Учитывая итоги применения офлоксацина в клинической практике, в конце 80-х годов важным событием в группе фторхинолонов явилось выделение в самостоятельный препарат его действующего начала, получившего международное название левофлоксацин, который зарекомендовал себя как оптимальный фторхинолон, учитывая в совокупности его степень активности, безопасность (переносимость), особенности фармакокинетики, наличие пероральной и инъекционной лекарственных форм.

С точки зрения стереохимии офлоксацин представляет собой рацемическую смесь (1:1) двух оптически активных изомеров:

- L-изомер (L-офлоксацин, S-офлоксацин) — левовращающий изомер ((S)-метил-энантиомер, соединение DR-3355, HR-355, левофлоксацин);
- D-изомер (D-офлоксацин, R-офлоксацин) — правовращающий изомер ((R)+метил-энантиомер, соединение DR-3354). Характер оптической активности L и D изомеров определяется особенностями положения (связи) метильной группы (CH_3) с углеродом в бензоксазольном фрагменте молекулы.

Левофлоксацин (L-офлоксацин) в 8-128 раз более активен как антимикробный препарат, чем D-офлоксацин, и в 2-4 раза более активен, чем рацемат. D-изомер слабо активен, в рацемической смеси за счет D-изомера антимикробная активность офлоксацина существенно снижается.

Левофлоксацин характеризуется бактерицидным типом действия и аналогичным офлоксацину широким антимикробным спектром. Основное различие между левофлоксацином и офлоксацином, имеющее значение для определения преимущественных показаний к его применению, это более высокая активность левофлоксацина в отношении грамположительных аэробных бактерий, атипичных патогенов — хламидий и микоплазм, и микобактерий. Важна оценка действия левофлоксацина на грамотрицательные аэробные бактерии, так как это определяет возможности препарата при полимикробной этиологии гнойных процессов. Препарат высокоактивен в отношении

большинства аэробных грамотрицательных бактерий. Диапазон МПК по действию на микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae, Neisseria spp., Bordetella spp., Haemophilus spp. находится в пределах 0,008-2 мг/л. Более высокие значения МПК могут быть в отношении ряда штаммов Enterobacter, а также для штаммов Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter aerogenes, E. cloacae (8-64 мг/л). Вместе с тем МПК₉₀ для перечисленных грамотрицательных бактерий остаются в целом на очень низком уровне: 0,015-0,25 мг/л. К левофлоксацину чувствительны такие анаэробы, как Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus.

Левофлоксацин хорошо проникает в клетки фагоцитарной системы и обеспечивает высокие внутриклеточные концентрации. Левофлоксацин более активен, чем препараты II поколения, в отношении Chlamydia spp., Mycoplasma spp., M. tuberculosis, энтерококков, Corynebacterium spp., Campylobacter spp., H. pylori, U. urealyticum. По действию на хламидии (C. pneumoniae) левофлоксацин сопоставим со спарфлоксацином и моксифлоксацином, несколько более активен, чем ципрофлоксацин. Важным качеством левофлоксацина, принципиально отличающим его от ранних фторхинолонов, является высокая активность в отношении «проблемных» грамположительных кокков. Левофлоксацин высокоактивен в отношении Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans. Высокая активность установлена для Staphylococcus aureus и других стафилококков. По данным А. Lanza fame и соавт., активность левофлоксацина против грамотрицательных палочек, включая полирезистентные штаммы, равна или превышает таковую у ципрофлоксацина.

По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин имеет существенные преимущества по сравнению со всеми другими фторхинолонами — как с первыми препаратами этой группы, так и с новыми. Это определяется устойчивостью молекулы к трансформации и метаболизму в инфицированном организме, только 5% левофлоксацина превращаются в десметиллевофлоксацин.

Очень высокая биодоступность левофлоксацина, достигающая, по данным большинства авторов, 99% по сравнению с другими фторхинолонами, обеспечивает наиболее высокий показатель максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и величину площади под фармакокинетической кривой. Левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, имеет линейный характер накопления и выведения, достигает максимальных концентраций через час после приема внутрь (C_{max} — 5,1 мг/л, то есть в 4 раза больше, чем у ципрофлоксацина), что практически соответствует C_{max} при парентеральном введении в эквивалентной дозе.

При назначении добровольцам стандартной дозы препарата значения его максимальной концентрации в крови при приеме левофлоксацина составляли 2,48 мкг/мл/70 кг, ципрофлоксацина — 1,2 мкг/мл/70 кг.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) левофлоксацина при внутривенном введении составляет 6-8 ч, что позволяет назначать препарат один раз в день и повышать комплаенс пациентов. Около 87% принятой дозы препарата выделяется с мочой в неизменном виде в течение последующих 48 ч.

Клиническая эффективность левофлоксацина при однократном назначении 250-500 мг/сут — существенное преимущество препарата. Учитывая значение показателей C_{max} , C_{max} /МПК и AUC/МПК для фторхинолонов, а также стабильность молекулы в организме (метаболизм не более 5% вводимой дозы), высокие тканевые концентрации и хорошее проникновение в клетки макроорганизма, наличие постантибиотического действия, левофлоксацин может быть применен в клинике практически при любой локализации инфекционного процесса, как правило, при назначении суточной дозы в один прием.

Около 30% (низкая степень) левофлоксацина связывается с белками сыворотки крови, и поэтому препарат, как и другие фторхинолоны, хорошо проникает в различные ткани.

Продолжение на стр. 44.

ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ — ЭТО ИСКУССТВО



ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, С.И. Сарсания, кафедра акушерства и гинекологии л/ф МГМСУ

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

Продолжение. Начало на стр. 41.

Препарат в очень высоких концентрациях, превышающих сывороточные, определяется в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов, бронхоальвеолярной жидкости, мокроте, ткани желчного пузыря, желчи, тканях женских половых органов, простате, почках, коже. На уровне сывороточных концентраций или несколько ниже левофлоксацин присутствовал в воспалительной жидкости и слюне. Потому он может приниматься при инфекциях практически любой локализации.

Левофлоксацин почти в 10 раз лучше растворяется, чем офлоксацин.

Под действием левофлоксацина отмечено повышение функции полиморфноядерных лимфоцитов у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Показано его иммуномодулирующее воздействие на тонзиллярные лимфоциты у больных хроническим тонзиллитом. Полученные данные позволяют говорить не только об антибактериальной активности, но и о синергическом противовоспалительном и антиаллергическом действии левофлоксацина.

В субингибирующих концентрациях фторхинолоны воздействуют на мембраны бактериальных клеток, снижая их устойчивость к бактерицидным факторам нейтрофилов и макрофагов. Фторхинолоны усиливают окислительный «взрыв» в нейтрофилах, стимулируют продукцию IgG и IgM к бактериальным антигенам, повышают продукцию ИЛ-2 и ИЛ-1. Фторхинолонам при отсутствии респираторного дистресс-синдрома, резко угнетающего функцию фагоцитов, свойственен постантибиотический эффект активации лейкоцитов, а также усиления действия эндогенного g-интерферона на фагоцитированные микроорганизмы.

Левофлоксацин обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом, достоверно более длительным по сравнению с ципрофлоксацином, а также длительным (2-3 ч) субингибирующим действием.

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования левофлоксацин (по 500 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней) не уступал по эффективности ципрофлоксацину (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней) при хроническом бактериальном простатите.

Отмечено, что среди выделенных возбудителей 94,7% штаммов были чувствительны к левофлоксацину и 90,6% — к ципрофлоксацину (в исследовании Н. Мисато и соавт. (2000) изучена эффективность левофлоксацина при хламидийном цервиците с применением различных по длительности курсов лечения). Назначали левофлоксацин 300 мг 3 раза в сутки в течение 5, 7, 14 дней. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности проведенной терапии (7-дневный курс: клиническое излечение и эрадикация возбудителя достигнуты в 87,9% наблюдений, 14-дневного — в 88,6% наблюдений). Рецидива инфекции при 7- и 14-дневном курсе лечения не наблюдалось.

В 2001 г. Н. Мисато, Т. Тамауа провели сравнительное исследование эффективности левофлоксацина (200 мг) при однократном и двукратном назначении в день при хламидийном цервиците. Полученные результаты терапевтической и микробиологической эффективности (88,0 и 85,7% соответственно) свидетельствуют о возможности однократного применения препарата.

Т. Egashira и соавт. (2003) изучили клиническую и микробиологическую эффективность левофлоксацина при хламидийном уретрите и уретрите, обусловленном условно-патогенными микроорганизмами (*E. coli*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*), при этом клиническое излечение отмечено в 82,2 и 90,9% случаев соответственно.

В 2001 г. японские исследователи применяли левофлоксацин при лечении 10 мужчин с гонококковым уретритом в течение 3 дней по 200 мг 2 раза в сутки (8 человек) и по 100 мг 2 раза в сутки (2 человека); во всех случаях получен клинический эффект. Также удалось достичь эффекта в 2 случаях при осложнении инфекции *C. trachomatis*.

В 2003 г. в Италии проведено исследование, в котором приняли участие 100 женщин с урогенитальными инфекциями, вызванными хламидиями (60 больных) или сочетанием хламидий с гонококками (40 участниц). 70 амбулаторным пациенткам левофлоксацин назначали внутрь по 200 мг 2 раза в сутки, а 30 госпитализированным больным — в/в по 100 мг 2 раза в сутки и 200 мг ночью. Контрольная группа из 35 пациенток (17 амбулаторных, 18 госпитализированных) получали

цефтриаксон с макролидами. Продолжительность лечения в обеих группах составляла 7 дней. Эффективность лечения достигала 95 и 97% соответственно.

В многоцентровом исследовании было установлено, что при лечении левофлоксацином 137 больных с интраабдоминальными инфекциями клинический эффект составил 93,4%, а при лечении 129 пациенток ципрофлоксацином с метронидазолом — 90,7% (I. Simpson, N. Jones, 2001).

Ученые из Италии изучили антимикробную активность левофлоксацина и ряда других антибиотиков в отношении выделенных в 2003 г. грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций. Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что левофлоксацин может с успехом использоваться в лечении тяжелых нозокомиальных инфекций.

При лечении 581 женщины в возрасте 18-71 лет с неосложненной инфекцией мочевых путей (ИМП) сравнивали эффективность короткого курса терапии (3 дня) левофлоксацином (по 250 мг один раз в сутки) с офлоксацином (по 200 мг 2 раза в сутки) при приеме препаратов внутрь. Установлено, что клинический эффект (выздоровление и улучшение) левофлоксацина составил 98,1%, офлоксацина — 97%, а бактериологический — 96,3 и 93,6%. При этом эрадикация *E. coli* достигала 98,1 и 97%, *P. mirabilis* — 100 и 100%, *S. agalactiae* — 71,4 и 62,5%, *E. faecalis* — 90 и 33,3%, *S. saprophyticus* — 100 и 100%, *S. aureus* — 100 и 100%.

По мнению S.J. Martin и соавт. (2001), левофлоксацин является хорошей альтернативой при эмпирической терапии осложненной ИМП, а также резервным препаратом при рецидивирующей инфекции и инфекции, резистентной к b-лактамам.

Левофлоксацин в субингибирующих концентрациях может оказаться более эффективным, чем ципрофлоксацин и офлоксацин, при длительном (противорецидивном) лечении ИМП (Н. Baskin, 2002).

Таким образом, имеются данные о четком преимуществе левофлоксацина по сравнению с ципрофлоксацином, офлоксацином, пефлоксацином, ломефлоксацином при лечении хронического бактериального простатита и урогенитального хламидиоза как по тканевой фармакокинетике (более высокая пенетрация левофлоксацина в секрет и ткань предстательной железы), так и более высокой природной активности против некоторых актуальных возбудителей, прежде всего *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*. В настоящее время левофлоксацин является единственным новым фторхинолоном, разрешенным Управлением по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для лечения инфекций мочевыводящих путей, хронического бактериального простатита. Также он включен в Практические рекомендации по лечению инфекций, передаваемых половым путем, Центра по контролю заболеваний США (CDC) в качестве средства выбора при лечении негонококкового уретрита, урогенитального хламидиоза, воспалительных заболеваний органов малого таза.

Возвращаясь к вопросу о резистентности, хочется отметить, что учет динамики эпидемиологии резистентности крайне важен, так как свидетельствует о безопасности применяемой в большинстве стран мира дозы левофлоксацина, равной 500 мг/сут (TRUST, 2000-2005 гг.). В настоящее время левофлоксацин продолжает демонстрировать высокую эффективность при урогенитальных инфекциях в контролируемых клинических исследованиях. Несмотря на проблему резистентности многих инфекционных возбудителей к антибактериальным препаратам, результаты исследований по левофлоксацину являются позитивными. При определении антибиотикочувствительности клинических штаммов *M. hominis* и *U. urealyticum* к различным антибактериальным препаратам чувствительность микроорганизмов к тетрациклину, эритромицину и офлоксацину была отмечена в 50% наблюдений, к левофлоксацину — в 90% исследований (W. Cao, L. Liu, M.H. Tong, 2003).

Следует отметить, что к настоящему времени в мире левофлоксацин был назначен более чем 500 млн пациентам, в связи с чем можно говорить о хорошей переносимости препарата и его документированной безопасности (наибольший спектр показаний к применению, одобренных FDA).

Левофлоксацин обладает благоприятным профилем переносимости среди всех зарегистрированных фторхинолонов и минимальной частотой побочных эффектов.

У него практически отсутствует фототоксичность, характерная для некоторых других фторхинолонов. Не отмечены также кардиотоксичность, гепатотоксичность, реакции со стороны ЦНС. Левофлоксацин отличается хорошей переносимостью, в том числе и при использовании в повышенной дозе.

В Японии безопасность левофлоксацина была дополнительно изучена в ходе постмаркетингового наблюдения и оценки спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на препарат. Было отмечено, что терапия левофлоксацином характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, а одновременный прием нестероидных противовоспалительных средств не приводит к повышению частоты нежелательных реакций. Однако левофлоксацин следует с осторожностью применять у больных с заболеваниями почек, пациентов старше 75 лет, а также имеющих в анамнезе заболевания, сопровождающиеся судорогами.

У левофлоксацина отмечены сходные фармакокинетические параметры лекарственных форм для приема внутрь и парентерального введения, что позволяет использовать препарат в ступенчатой терапии.

Фармакоэкономические исследования показали, что общие затраты на лечение больных левофлоксацином и комбинацией цефалоспорины и макролида несколько ниже в группе левофлоксацина. Доказано, что высокая эффективность левофлоксацина сочетается с хорошим показателем стоимость-эффективность.

Возможность однократного ежедневного приема — важное свойство левофлоксацина, обеспечивающее высокий комплаенс пациентов (комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения).

В нашей практике использовались фторхинолоны в течение более 10 лет, получен высокий клинический эффект и при этом удалось добиться высокого процента эрадикации возбудителей ВЗОМТ. Учитывая все вышесказанное, рекомендуем использовать левофлоксацин (Леволет[®] Р) в следующих схемах.

Эмпирическая терапия ВЗОМТ: левофлоксацин 500 мг 1 раз в день в течение 7-14 дней + орнидазол 500 мг 2 раза в день на протяжении 5-10 дней. При сочетании с кандидозом в схему лечения целесообразно добавить флуконазол 150 мг однократно.

Ступенчатая терапия ВЗОМТ в стационаре: левофлоксацин 250-500 мг каждые 12-24 ч в/в медленно в течение 60 мин + метронидазол 200 мг 3 раза в сутки в/в непрерывно (струйно) или капельно через каждые 8 ч. Вводить левофлоксацин и метронидазол отдельно. Через 1-2 дня перейти к схеме перорального приема: левофлоксацин 250-500 мг 1 раз в день (длительность общего курса — 14 дней) + орнидазол 500 мг 2 раза в день на протяжении 5 дней.

Тяжелые случаи ВЗОМТ: левофлоксацин 500 мг каждые 12 ч в/в медленно в течение 60 мин + метронидазол 200 мг 3 раза в сутки в/в непрерывно (струйно) или капельно через каждые 8 ч. Вводить левофлоксацин и метронидазол отдельно. Через 1-2 дня перейти к схеме перорального приема: левофлоксацин 500 мг 1 раз в день (длительность общего курса — 14 дней) + орнидазол 500 мг 2 раза в день, 5 дней.

Диагностированная моноинфекция при хламидиозе: левофлоксацин 500 мг 1 раз в день — в течение 7 дней; в случае гонореи неосложненной: левофлоксацин — 250 мг однократно; гонорея нижних отделов мочеполового тракта с осложнениями: цефтриаксон 1 г в/м или в/в каждые 24 ч. Лечение продолжать не менее 24-48 ч после исчезновения клинических проявлений; трихомониаз: орнидазол 500 мг 2 раза в день 5 дней или метронидазол 250 мг 4 раза в день на протяжении 7 дней.

Уреаплазменная инфекция: левофлоксацин 250-500 мг 1 раз в день в течение 7-14 дней.

Превентивная терапия при плановых инвазивных гинекологических вмешательствах и операциях: левофлоксацин 500 мг однократно за 24 ч до начала операции или другого инвазивного вмешательства.

Таким образом, левофлоксацин является высокоэффективным, безопасным фторхинолоном с широким спектром активности, оптимальной фармакокинетикой, удобным режимом дозирования (1 раз в сутки), обеспечивающим высокий комплаенс проводимой терапии.