



ФУВ ГБУЗ
«МОНИКИ им.
М.Ф. Владимирского»,
кафедра
оториноларингологии

Место фторхинолонов в лечении больных воспалительными заболеваниями респираторного тракта и уха бактериальной этиологии

Д.м.н., проф. В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., проф. Г.Н. НИКИФОРОВА

Значительное распространение воспалительных заболеваний респираторного тракта и уха обуславливает чрезвычайную актуальность рационального, в том числе и этиотропного, лечения пациентов с данной патологией. В обзоре определено место фторхинолонов в качестве этиотропного лечения бактериальных инфекций ЛОР-органов. На примере препарата Флорацид® (левофлоксацин) показано, что этот респираторный фторхинолон III поколения обладает высокой бактерицидной активностью в отношении респираторных патогенов и высоким профилем безопасности, что подтверждено данными клинических исследований и многолетней клинической практикой. Способность препарата Флорацид® воздействовать на бактерии как на стадии формирования микробного сообщества, так и в составе уже зрелой биопленки, а также медленное развитие резистентности микроорганизмов к препарату позволяют отнести Флорацид® к одному из самых перспективных антибиотиков для рациональной и эффективной терапии инфекционной патологии в течение длительного времени.

В течение года практически каждый житель земного шара и часто неоднократно переносит так называемую простуду. Развитию заболевания способствуют, как правило, соответствующая эпидемиологическая обстановка, снижение местного иммунитета на фоне воздействия различных неблагоприятных факторов внешней среды, склонность к аллергическим процессам, стресс и ряд других причин. К счастью, большинство таких клинических случаев имеет вирусную этиологию, протекает достаточно легко и при адекватном лечении заканчивается полным выздоровлением. Наиболее распространенные острые инфекционные заболевания респираторного тракта и уха не являются достаточно серьезным основанием для назначения системных антибактериальных



препаратов. Однако в ряде случаев вирусная природа патологического процесса сменяется бактериальной – активируется сапрофитная или присоединяется патогенная микрофлора, усугубляются клинические проявления, и заболевание принимает затяжное течение. Нельзя сбрасывать со счетов и тот факт, что у большого количества пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов обострения на фоне банальной простуды развиваются в кратчайшие сроки, протекают изначально упорно и в большинстве случаев сразу требуют назначения антибактериальных препаратов. Значительно отягощает течение острых воспалительных заболеваний респираторного тракта и уха и наличие хронической патологии других органов и систем. Именно поэтому в клинической практике лечащим врачам нередко приходится решать вопрос назначения больным с ЛОР-патологией системных антибактериальных препаратов. Подавляющее большинство таких пациентов наблюдаются амбулаторно, осматриваются врачом не каждый день, в связи с чем правильный выбор терапии при обращении пациента является одним из основных условий эффективности лечения. Неадекватно назначенная терапия острого инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта и уха обуславливает затяжное течение заболевания, хронизацию процесса и развитие осложнений. Тем не менее системные антибиотики должны использоваться только в случае абсолютной необходимости, с соблюдением оптимальных дозировок и продолжительности лечения. Определение показаний к данному виду лечения у больных с патологией респираторного тракта и уха, а также выбор препарата для стартовой терапии являются сложной задачей в практике врача-клинициста. В современных условиях в подавляющем большинстве случаев этиотропную терапию приходится назначать эмпирически, так как практически невозможно идентифицировать патогенный

фактор на момент обращения пациента к врачу (микробиологические тесты обычно требуют много времени). При назначении антибактериального препарата необходимо учитывать значительное количество факторов, основными из которых являются эпидемиологическая ситуация, особенности клинической картины и тяжести заболевания, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, сведения о предшествующей антибактериальной терапии, индивидуальная переносимость пациентом лекарственного вещества. Необходимость тщательного подбора дозы препарата, пути введения, кратности назначения и длительности терапии не вызывает сомнений.

Усложняет задачу выбора антибиотика рост устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. Общеизвестно, что приобретать с течением времени устойчивость к воздействию многих лекарственных веществ – естественное свойство микроорганизмов, однако одной из главных причин развития антибиотикорезистентности является нерациональное использование антибактериальных препаратов. Феномен бактериальной устойчивости представляет большую проблему в терапии инфекционных заболеваний населения и создает реальную угрозу здравоохранению во всем мире. Важной проблемой антимикробной терапии является также способность микроорганизмов формировать биопленки, снижающие эффективность эрадикации возбудителей, так как ряд антибактериальных препаратов не могут блокировать процесс формирования биопленки, проникать внутрь нее и полностью уничтожить бактериальные клетки. Переоценить клинический, экономический и моральный ущерб неадекватной этиотропной терапии достаточно сложно.

Возбудителями острых заболеваний респираторного тракта и уха являются представители разных групп микроорганизмов. В настоящее время среди бактериальных

агентов, обуславливающих развитие острых инфекционно-воспалительных заболеваний начальных отделов респираторного тракта и уха, доминируют *Streptococcus pneumoniae* (40–60%), *Haemophilus influenzae* (25–40%), *Moraxella catarrhalis* (2–10%), атипичная флора (*Chlamydia pneumoniae* (наиболее часто), *Mycoplasma pneumoniae*) (7–12%), *Staphylococcus aureus* (0–5%), в глотке – *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А) (80–100%) [1–8].

Учитывая вышесказанное, в качестве этиотропного лечения бактериальных инфекций ЛОР-органов эмпирически могут быть использованы следующие группы противомикробных препаратов: бета-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды и фторхинолоны.

До настоящего времени препаратом выбора для стартовой терапии острых заболеваний ЛОР-органов бактериальной этиологии являлся амоксициллин с клавулановой кислотой. Более чем тридцатилетний опыт применения наглядно продемонстрировал высокую эффективность и безопасность

NB

В ряде случаев в качестве стартовой этиотропной терапии могут быть использованы так называемые респираторные фторхинолоны. Такой выбор может быть оправдан в следующих ситуациях:

- ✓ предшествующая антибактериальная терапия бета-лактамами и макролидами менее 2 месяцев назад;
- ✓ аллергия и непереносимость бета-лактамов и макролидов;
- ✓ наличие сопутствующих хронических заболеваний других органов и систем;
- ✓ контакт с больничной инфекцией;
- ✓ при отсутствии или неполной эффективности лечения данного заболевания бета-лактамами и макролидами.



данного лекарственного средства. Однако в ряде случаев в качестве стартовой этиотропной терапии могут быть использованы так называемые респираторные фторхинолоны. Такой выбор может быть оправдан в следующих ситуациях: предшествующая антибактериальная терапия бета-лактамами и макролидами менее 2 месяцев назад, аллергия и непереносимость бета-лактамов и макролидов, наличие сопутствующих хронических заболеваний других органов и систем, контакт с больной инфекцией и ряде других, а также при отсутствии или неполной эффективности лечения данного заболевания бета-лактамами и макролидами.

Хинолоны по механизму антибактериального действия принципиально отличаются от других антимикробных препаратов. Использование хинолонов в клинической практике началось с 1962 г., когда на основе антималярийного средства хлорохина был синтезирован первый хинолон – налидиксовая кислота. Как данный препарат, так и полученные позднее хинолоны не нашли широкого применения в клинической практике по причине ограниченного спектра антимикробного действия – в основном они активны в отношении грамотрицательной флоры – и быстрого развития резистентности. Основным направлением эволюции хинолонов было расширение спектра и повышение уровня антибактериальной активности. Значительным достижением в этом аспекте был синтез фторированных производных – фторхинолонов. Однако, как и хинолоны, ранние фторхинолоны характеризовались преимущественно в отноше-

нии грамотрицательных бактерий. Следующим важным шагом в развитии этой группы антибактериальных препаратов стали соединения с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий, а в дальнейшем и анаэробов [9, 10]. Фторхинолоны с успехом применяются при лечении различных инфекций, как внебольничных, так и госпитальных, их эффективность была показана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях [11]. В литературе имеются сведения о противовоспалительном, антиаллергическом, иммуномодулирующем и повышающем фагоцитарную активность нейтрофилов эффектах, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования [12].

Общепринятой классификации хинолонов до настоящего времени нет, чаще всего их подразделяют в зависимости от спектра антимикробных свойств. Согласно классификации R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения: к первому относятся налидиксовую, оксолиновую, пипемидовую (пипемидиевую) кислоты; ко второму – ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин; к третьему – левофлоксацин; к четвертому – моксифлоксацин, гемифлоксацин [3]. К фторированным хинолонам, согласно данной классификации, относятся лекарственные средства только II–IV поколений. Общими особенностями фторхинолонов являются бактерицидный механизм действия, отличный от других антибиотиков, высокая биодоступность, значимая концентрация действующего вещества в клетках фагоцитарной системы (полинуклеары, макрофаги), широкий спектр антимикробной активности, наличие постантибиотического эффекта, относительно медленное развитие резистентности. Антибактериальное действие фторхинолонов проявляется как в период роста, так и покоя патогенов и обусловлено ингибированием сразу двух ферментов

микробной клетки – топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV, что приводит к гибели микроорганизма, при этом на биосинтез ДНК человека не оказывается никакого отрицательного действия. Наличие у ряда данных препаратов лекарственных форм для парентерального и перорального использования обуславливает возможность проведения ступенчатой терапии. Независимо от способа введения данные лекарственные средства хорошо проникают в органы и ткани, медленно выводятся из организма, при этом отсутствует кумулятивный эффект [9, 13–15]. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность фторхинолонов, однако может несколько замедлять их всасывание. Выводятся фторхинолоны в основном почками, при почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов [10]. Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель. Основным различием фторхинолонов является их антибактериальный спектр.

Фторхинолоны относятся к малотоксичным препаратам, для них характерно высокое соотношение эффективности и безопасности. По данным литературы, частота возникновения всех нежелательных явлений на фоне применения фторхинолонов составляет от 2 до 8%, а развитие нежелательных реакций, требующих прекращения лечения, отмечается только у 1–3% пациентов. Фторхинолоны не назначают в детском возрасте из-за риска развития патологических изменений в ткани хряща, не рекомендуется применение фторхинолонов во время беременности и кормления грудью. Терапевтическая эффективность фторхинолонов до настоящего времени в литературе не описана [13, 16–21]. В лечении больных с патологией ЛОР-органов использование

Флорацид® значительно снижает клинические проявления синусита к 3-му дню терапии, обеспечивая полное исчезновение симптомов к 5-му дню.



фторхинолонов II поколения является нерациональным, так как у данной группы лекарственных средств практически отсутствует природная активность в отношении некоторых респираторных патогенов, в частности пневмококка. Так называемые респираторные фторхинолоны – препараты III и IV поколений, используемые в медицине с 90-х годов прошлого века, – иногда обозначаются как антипневмококковые фторхинолоны. Этим подчеркивается их высокая клиническая эффективность в отношении одного из наиболее частых возбудителей острой респираторной патологии *Streptococcus pneumoniae* [4, 22, 23]. Резистентность актуальных для инфекций дыхательных путей микроорганизмов к респираторным фторхинолонам во всем мире, за исключением ряда стран Юго-Восточной Азии, остается невысокой [1, 24, 25]. Перспективы использования респираторных фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций дыхательных путей и уха продемонстрированы рядом исследований, в которых показана большая эффективность лечения данными препаратами по сравнению с другими антибиотиками, что связано с их высокой активностью в отношении всех потенциальных возбудителей, включая «атипичные» микроорганизмы и лекарственноустойчивые штаммы пневмококка [26–30]. Респираторные фторхинолоны характеризуются улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами и хорошим комплаенсом. Различия между препаратами III и IV поколений – антианаэробная активность последних. К действию фторхинолонов устойчивы вирусы, грибы, большинство простейших [11]. К сожалению, наряду с выраженным антимикробным действием, у ряда синтезированных фторхинолонов возросла и частота серьезных нежелательных явлений, в связи с чем многие из них были ограничены в применении или исключены из клинической практики – грепафлоксацин, спар-

флоксацин, тровафлоксацин, клинафлоксацин и другие [13, 14, 31]. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы три препарата группы респираторных фторхинолонов – левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин [13, 14].

Используемый в настоящее время единственный препарат III поколения (по R. Quintiliani) – левофлоксацин – на большом клиническом материале продемонстрировал свою эффективность и достаточно высокую безопасность. Препарат является левовращающим изомером офлоксацина (хинолон II поколения). Левовращающий изомер офлоксацина в два раза активнее правовращающего и лучше переносится, чем офлоксацин. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Препарат высокоактивен в отношении пенициллинрезистентных пневмококков, энтерококков, хламидий, микоплазм, золотистого и эпидермального стафилококков, неклостридиальной анаэробной флоры, возбудителя газовой гангрены, однако в отношении синегнойной палочки уступает ципрофлоксацину. Левофлоксацин характеризуется хорошей переносимостью и незначительным риском серьезных нежелательных явлений, отмеченных при применении других фторхинолонов (фототоксичность, гепатотоксичность, судороги, удлинение интервала QT). По результатам наблюдения более чем 500 млн пациентов, которым был проведен курс лечения левофлоксацином, можно сделать вывод о хорошей переносимости данного лекарственного средства и его документированной безопасности. На современном этапе левофлоксацин является одним из самых безопасных антибактериальных препаратов, он не метаболизируется в печени, не имеет нежелательных взаимодействий с другими лекарственными веществами, при назначении левофлоксацина пожилым пациентам коррекции дозы не требуется [13,

Флорацид® обладает оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, позволяющими назначать его один раз в сутки, что особенно важно для амбулаторных пациентов.

14, 32–35]. При внебольничных респираторных инфекциях (пневмонии, обострении хронической обструктивной болезни легких, синусите) препарат назначается в дозе 500 мг один раз в сутки [33]. Среди респираторных фторхинолонов левофлоксацин пока является единственным препаратом, выпускающимся в двух лекарственных формах – для приема внутрь и для внутривенного введения. По данным многочисленных исследований, в том числе SSSR, ПеГАС I–II и других, левофлоксацин обладает высокой стабильной активностью в отношении основных респираторных патогенов [1, 11, 25].

Отдельного внимания заслуживает выпускаемый в России с 2005 г. препарат левофлоксацина Флорацид®. Флорацид® является одним из лидирующих фторхинолонов на рынке России, демонстрируя свою клиническую эффективность и безопасность. По данным исследовательского агентства «КомконФарма», сегодня Флорацид® – фторхинолон выбора врачей-урологов в комплексной терапии бактериального простатита, а также оториноларингологов при лечении риносинусита [36–38]. Флорацид® обладает оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, позволяющими назначать его один раз в сутки, что особенно важно для амбулаторных пациентов. Однократное применение препарата Флорацид® обеспечивает бактерицидные концентрации в организме в течение 24 часов, при этом внутриклеточная кон-



Опубликованы данные об эффективности действия левофлоксацина (препарат Флорацид®) в биопленках. В результате проведенного исследования была доказана способность Флорацида проникать в бактериальные биопленки и угнетать их рост. Показано, что Флорацид® активен как на стадии формирования микробного сообщества, так и при действии на бактерии в составе уже зрелой биопленки.

центрация левофлоксацина после приема Флорацида в 8–9 раз превышает внеклеточную концентрацию препарата, что делает возможным его эффективное применение при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями [36, 37].

В исследовании клинической эффективности Флорацида, проведенном в Российском государственном медицинском университете им. Н.И. Пирогова, было показано, что данное лекарственное средство является эффективным антибиотиком в терапии острых гнойных риносинуситов [36]. Флорацид® значительно снижает клинические проявления синусита к 3-му дню терапии, обеспечивая полное исчезновение симптомов к 5-му дню. Эффективность терапии препаратом Флорацид® в данном исследовании составила 100%. Все больные в процессе лечения отмечали удобство применения препарата Флорацид® по сравнению с препаратом амоксициллин/клавуланат. За время лечения Флорацидом отмены препарата в связи с развитием нежелательных реакций не понадобилось ни в одном клиническом случае. Таким образом, на основании проведенных исследований было наглядно продемонстрировано, что применение препарата Флорацид® в лечении острых гнойных синуситов эффективно

и быстро приводит к выздоровлению и эрадикации возбудителей, были сделаны выводы о возможности успешного применения препарата Флорацид® при острых воспалительных заболеваниях в оториноларингологической практике как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях [36].

Как уже отмечалось, одной из важных проблем антимикробной терапии являются биопленки. Открытие и изучение способов формирования и существования таких бактериальных сообществ являются одним из важнейших достижений микробиологии конца прошлого века. К великому сожалению, ряд антибактериальных препаратов практически не проникают в биопленку и не могут препятствовать процессам ее формирования – например, пенициллины. Именно поэтому в клинической практике, назначая антибактериальный препарат, мы нередко не получаем желаемого терапевтического эффекта, даже после микробиологического определения возбудителя и его чувствительности. По данным литературы, практически все бактерии в организме человека существуют в виде биопленок, и развитие любого инфекционного процесса обусловлено именно образованием биопленок [38–43].

При выборе антибиотика сегодня необходимо учитывать его безопасность, противомикробный спектр, отсутствие устойчивости к данному препарату, способность проникать внутрь клеток человека, а также результаты воздействия не только на отдельные микроорганизмы, но и на микробные сообщества – биопленки [38, 44, 45]. Несмотря на то что опыт современной медицины свидетельствует: при использовании не проникающих в биопленку антибактериальных препаратов добиться клинического выздоровления возможно, тем не менее отдаленные результаты могут быть не очень радужными – в этом случае увеличивается риск селекции устойчивых к данному противомикроб-

ному препарату штаммов, рецидивов и хронизации патологического процесса [38].

Опубликованы данные об эффективности действия левофлоксацина (препарат Флорацид®) в биопленках. В результате проведенного исследования была доказана способность Флорацида проникать в бактериальные биопленки и угнетать рост биопленок. Показано, что Флорацид® активен как на стадии формирования микробного сообщества, так и при действии на бактерии в составе уже зрелой биопленки [38].

Таким образом, современные фторхинолоны занимают важное место в арсенале врачей различных специальностей, в том числе и оториноларингологов. Высокая эффективность и безопасность данной группы антимикробных препаратов продемонстрирована результатами многочисленных клинических исследований и более чем двадцатилетним опытом их применения в практическом здравоохранении. Учитывая тот факт, что формирование бактериальных сообществ создает проблемы современной антибиотикотерапии и затрудняет полную эрадикацию этиотропного фактора, использование Флорацида, хорошо проникающего в биопленки и активно подавляющего микроорганизмы, обеспечивает снижение риска персистенции и хронизации инфекционного процесса. Показаниями для использования Флорацида являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительной к левофлоксацину флорой. В ряде клинических случаев Флорацид® может быть использован также и в качестве стартовой этиотропной терапии бактериальных заболеваний респираторного тракта и уха. Рациональное использование фторхинолонов и медленное развитие к ним резистентности у микроорганизмов позволяют сохранить эту группу препаратов для эффективной терапии инфекционной патологии в течение длительного времени.