

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

А.Л.Тихомиров, С.И.Сарсания. Кафедра акушерства и гинекологии л/ф МГМСУ, Москва

На современном этапе основными проблемами этиотропной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) являются: 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, 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, число 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 наибольший риск заболеваемости отмечается в возрастной группе 16–19 лет, что коррелирует с высоким процентом заболеваемости хламидиозом именно в этой возрастной группе. Отмечено также, что возросло число заболеваний, вызванных микроорганизмами, резистентными к антибиотикам, при этом 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, при этом количество случаев полимикробной флоры увеличивается. Эти данные коррелируют с собственными исследованиями, проведенными за период 2006–2010 гг.

По нашим данным, 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 (по частоте обнаружения): *Ureaplasma urealyticum* – в 57,4%; *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%; *M. 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 больных ВЗПО увеличилась частота встречаемости *Klebsiella pneumoniae*. При тщательном обследовании таких больных выявлены иммунодефицитные состояния различной этиологии. Но даже при тщательном обследовании больных 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 протекает без клинических проявлений, а влияние бессимптомных форм заболевания на репродуктивное здоровье женщин становится едва ли не более значимое, чем при наличии жалоб, так как они остаются не выявленными и, следовательно, без лечения. Таким образом, оценка роли условно-патогенной микрофлоры в развитии, особенностях течения ВЗПО приобретает особенно важное значение, и одним из актуальных направлений в этой связи является изучение урогенитальных микоплазм.

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

Нередко причиной ВЗОМТ являются *Trichomonas vaginalis* (частота выявления значительно варьирует), уреамикоплазменная инфекция (12–20%). Этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний органов малого таза 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; фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма. Обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике, широким антимикробным спектром: грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии. 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 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 составляет 50–70%, а в спинно-мозговую жидкость, жир и ткани глаза – менее 50%. Фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфноядерные 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. Фторхинолоны 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 – 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 *gugA* и двух *gugB* субъединиц (соответствующие гены – *gugA* и *gugB*); топоизомераза-IV – из субъединиц *ragC* и *ragE* (соответствующие гены – *ragC* и *ragE*). 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 к ферментам топоизомеразам. 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 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 мутации») (С.В.Сидоренко. Государственный научный центр по антибиотикам, 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 K.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 гг. 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 (CH₃) 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 A. Lanzafame и соавт. [4], 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 по сравнению 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 комплаентность пациентов. Около 87% принятой дозы препарата выделяется с мочой в неизмененном виде в течение последующих 48 ч.

Клиническая эффективность левофлоксацина при однократном назначении 250–500 мг/сут — существенное достоинство препарата. Учитывая значение показателей C_{max}, C_{max}/МПК и АУС/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 (таблица).

Препарат в очень высоких концентрациях, превышающих сывороточные, определяется в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов, бронхо-альвеолярной жидкости, мокроте, ткани желчного пузыря, желчи, тканях женских половых органов, простате, почках, коже; на уровне сывороточных концентраций или несколько ниже левофлоксацин определялся в воспалительной жидкости и слюне. Потому левофлоксацин 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 суб-МПК 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 эффект усиления действия эндогенного g-интерферона на фагоцитированные микроорганизмы.

Левифлоксацин 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, левифлоксацин (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 левифлоксацину и 90,6% к ципрофлоксацину ($p < 0,001$). Частота рецидивов через 6 мес после окончания лечения была сходной в обеих группах. Левифлоксацин является единственным фторхинолоном, который может применяться при хроническом бактериальном простатите 1 раз в сутки.

В исследовании Н. Мисато и соавт. (2000) изучена эффективность левифлоксацина при хламидийном цервиците с применением различных по длительности курсов лечения. Применяли левифлоксацин 300 мг × 3 раза в день в течении 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 левифлоксацина (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. Эгашира и соавт. (2003) изучили клиническую и микробиологическую эффективность левифлоксацина 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% соответственно.

В 2001 г. японские исследователи применяли левифлоксацин 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. Эффект получен также 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 больных). 70 амбулаторным больным левифлоксацин назначали внутрь по 200 мг два раза в сутки, а 30 госпитализированным больным – в/в по 100 мг два раза в сутки и 200 мг ночью. Контрольная группа из 35 больных (17 амбулаторных, 18 госпитализированных) получали цефтриаксон с макролидами. Продолжительность лечения в обеих группах составляла 7 дней. Эффективность лечения составила 95 и 97% соответственно.

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

Ученые из Италии изучили антимикробную активность левифлоксацина и ряда других антибиотиков в отношении выделенных в 2003 г. грамтрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций. Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что левифлоксацин 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* составила 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% (Амстердам, 2003).

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 б-лактамам.

Левофлоксацин в субподавляющих концентрациях может оказаться более эффективным, чем ципрофлоксацин и офлоксацин, при длительном (противорецидивном) лечении ИМП (H.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 FDA (США) для лечения инфекций мочевыводящих путей, хронического бактериального простатита, а 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% (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 утверждать о хорошей переносимости препарата и его документированной безопасности (наибольший спектр показаний к применению, одобренных FDA – Food and Drug Administration).

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 пациентов 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 пациентов 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 высокую комплаентность пациентов (комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения).

В своей практике мы использовали фторхинолоны в течении более 10 лет, получая высокий клинический эффект и добиваясь высокого процента эрадикации возбудителей ВЗОМТ. Учитывая все выше перечисленное, мы рекомендуем использовать левофлоксацин (Леволет® Р) в следующих схемах:

Эмпирическая терапия ВЗОМТ: левофлоксацин 500 мг 1 раз в день 7–14 дней + орнидазол 500 мг 2 раза в день 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 течении 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 в течение 5 дней.

Тяжелые случаи ВЗОМТ: левофлоксацин 500 мг каждые 12 ч в/в медленно в течении 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: хламидиоз: левофлоксацин 500 мг 1 раз в день – 7 дней; гонорея неосложненная: 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; трихомоноз: орнидазол 500 мг 2 раза в день 5 дней или метронидазол 250 мг 4 раза в день 7 дней.

Уреамикоплазменная 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.

Литература:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2006 // MMWR. 2006; 55: 11.
2. Yamaguchi H., Kawai H., Matsumoto T. et al. Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan // Chemotherapy. 2007; 53 (2): 85–103.
3. Naber K.G., Roscher K., Botto H., Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis // Int J Antimicrob Agents. 2008; 32: 145–153.
4. Lanzafame A., Bonfiglio G., Santini L., Mattina R. In vitro activity of levofloxacin against recent Gram-negative nosocomial pathogens // Chemotherapy. 2005; 51 (1): 44–50.
5. Mikamo H., Ninomiya M., Tamaya T. Sensitivity of polymerase chain reaction to determine Chlamydia trachomatis eradication rate with levofloxacin therapy in patients with chlamydial cervicitis // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2003; 64 (6): 375–377.
6. Egashira T., Tanaka M., Tsunoe H. The usefulness of levofloxacin in patients with nongonococcal urethritis. Study of the administration of a daily dose of 400 mg in two divided doses // Nishinippon J. Urol. 2003; 65 (11): 638–643.
7. Cao W., Liu L., Tong M.H. Infectious distribution and resistant of Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma, and Chlamydia trachomatis in the chronic prostatitis // Bull. Hunan. Med. Univ. 2003; 28 (2): 177–179.
8. Mikamo H., Tamaya T. Effects of levofloxacin given oncedaily versus twicedaily on uterine cervicitis // J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47 (1): 48.
9. Simpson I., Jones N. Levofloxacin is at least as safe and effective as ciprofloxacin and lomefloxacin in the treatment of intra-abdominal, urinary tract and skin and soft tissue infections. 22nd Intern. Congr. Chemother, Amsterdam, 2001; Abstr: N P20.009 // Intern. J. Antimicrob. Agents. 2001; 17: Suppl. 1.
10. Mikamo H., Sato Y., Hayasaki Y. et al. Adequate levofloxacin treatment schedules for uterine cervicitis caused by Chlamydia trachomatis. Chemotherapy (Tokyo). 2000; 46 (2): 150–152.
11. Davis R., Bryson H.M. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity,