



Фторхинолоны: вопросы эффективности и безопасности применения в пульмонологической практике

Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва, А.Ю. Рязанова, Д.Д. Савинцева

Фторхинолоны являются одним из наиболее часто применяемых в пульмонологической практике классов антибактериальных препаратов. В статье представлены актуальные сведения о спектре антимикробной активности, механизмах резистентности, вопросах безопасности применения, взаимодействия с другими лекарственными средствами. Особое внимание уделено современной позиции фторхинолов в лечении инфекций дыхательных путей, актуальным сведениям о резистентности респираторных патогенов к этому классу препаратов, а также новым данным в отношении развития нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: фторхинолы, респираторная инфекция, резистентность, безопасность.

Хинолоны – синтетические антибактериальные препараты. Существует 4 поколения этих препаратов, причем хинолоны последних 3 поколений имеют свойства фторированных (фторхинололы, ФХ) (табл. 1). История хинолонов началась с внедрения в медицинскую практику в 1962 г. налидиксовой кислоты. Основными направлениями в развитии хинолонов как класса антибактериальных препаратов были расширение спектра и повышение уровня антибактериальной активности. Первым важным шагом в этой области был синтез фторированных произ-

водных (ФХ). Хинолоны и ранние ФХ (II поколение) характеризовались активностью преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий. Следующим важным шагом в развитии этой группы антибактериальных препаратов стало создание соединений с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий [1, 2].

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

Наталья Борисовна Лазарева – докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Екатерина Владиславовна Реброва – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Анастасия Юрьевна Рязанова – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

Дарья Дмитриевна Савинцева – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).
Контактная информация: Лазарева Наталья Борисовна, natalia.lazareva@gmail.com

Таблица 1. Классификация хинолонов

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



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

Использование ФХ у детей, как правило, запрещено, так как есть опасность нарушения роста хрящей, доказанная в эксперименте. В контролируемых исследованиях по эффективности и безопасности ФХ было отмечено, однако, что выраженная артропатия у детей и подростков после приема ФХ (за исключением пefлоксацина) наблюдается не намного чаще, чем при применении других антибиотиков, и проявляется в основном в виде артралгий. Тем не менее в отсутствие длительных наблюдений за последствиями применения этих препаратов у детей рекомендации большинства стран ограничивают возраст применения ФХ 18 годами и старше [1, 2].

Для практических целей среди всех ФХ часто выделяют группу “респираторных” или антипневмококковых препаратов, проявляющих высокую активность в отношении ДНК-гиразы грамположительных бактерий и, как следствие, высокую антибактериальную активность в отношении этих микроорганизмов. С клинической точки зрения основное значение имеет повышение активности в отношении пневмококков. Из ФХ, доступных на рынке Российской Федерации, в указанную группу включают левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин [1, 2].

Механизмы действия, резистентности и спектр антимикробной активности ФХ

Все ФХ и нефторированные хинолоны, несмотря на некоторые нюансы, характеризуются принципиально общим механизмом действия. Их мишенью являются бактериальные топоизомеразы (топоизомераза IV и ДНК-гираза), ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы бактериальной ДНК на различных этапах ее репликации. Каждый из ферментов состоит из 4 субъединиц. Так, ДНК-гираза состоит из 2 субъединиц *gyrA* и 2 субъединиц *gyrB* (гены *gyrA* и *gyrB*), топоизомераза IV – из субъединиц *parC* и *parE* (гены *parC* и *parE*). Основная функция ДНК-гиразы заключается в поддержании отрицательной суперспирализации бактериальной хромосомы. Топоизомераза IV осуществляет разделение родительской хромосомы на 2 дочерние после завершения процесса репликации.

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

Таблица 2. Сравнительная активность ФХ *in vitro* в отношении актуальных возбудителей респираторных инфекций [4, 5]

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл		
	лево-флоксацин	мокси-флоксацин	геми-флоксацин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,0–2,0	0,12–0,25	0,015–0,030
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,015–0,060	0,03–0,06	0,008–0,030
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,5–1,0	0,06–0,12	0,25
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0,5–1,0	0,5–1,0	0,25
<i>Legionella pneumoniae</i>	0,008–0,016	0,008–0,030	0,016–0,030

Обозначения: МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов.

Основная причина снижения чувствительности бактерий (прежде всего пневмококка) к ФХ состоит в одиночной мутации генов *parC* и *parE*, кодирующих ДНК-топоизомеразу IV и/или генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу. Еще одним потенциальным механизмом приобретенной резистентности является активный эффлюкс антибиотика из микробной клетки (мутация генов *texR* и *nfxB*) [3].

По данным многолетнего мониторинга резистентности пневмококков к ФХ в России (исследование ПеГАС I–IV) установлено, что все “респираторные” ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных штаммов *Streptococcus pneumoniae* (табл. 2) [6, 7]. В 1999–2013 годах все штаммы (n = 2849) были чувствительны к левофлоксацину независимо от устойчивости к другим классам препаратов, а минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов (МПК₉₀) не превышала 1 мг/л. Только один штамм *S. pneumoniae* с высокой МПК₉₀ левофлоксацина – 8 мг/л был получен в период 2004–2005 годов; при этом МПК₉₀ моксифлоксацина и гемифлоксацина у этого штамма соответствовали 2,0 и 0,125 мг/л соответственно и располагались в диапазоне умеренной резистентности. Здесь важно подчеркнуть, что среди всех ФХ относительно невысокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных пневмококков обладал ципрофлоксацин; уровень устойчивости к нему варьировал от 16,1% в 1999–2003 годах до 7,8% в 2006–2009 годах [8].

Одним из основных аргументов против широкого применения ФХ при респираторных инфекциях является вероятность быстрой селекции устойчивости среди *S. pneumoniae*.



Таблица 3. Наиболее актуальные проблемы устойчивости к антибиотикам внебольничных возбудителей респираторных инфекций в РФ

Микро-организм	Группа антибиотиков	Препараты	Количество устойчивых штаммов, %
<i>S. pneumoniae</i>	Макролиды	Азитромицин Кларитромицин	>30 20–30
	Сульфаниламиды	Эритромицин Ко-тримоксазол	20–25 >30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Макролиды	Все	100 (EUCAST)*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Макролиды	Азитромицин	10–20
		Кларитромицин	10–15
		Джозамицин	<5

* EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам) трактует гемофильную палочку как природно слабочувствительную к макролидным антибиотикам; макролиды не должны применяться для лечения инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* (www.eucast.org).

Таблица 4. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры ФХ при однократном приеме стандартной дозы внутрь [10, 11]

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

* Не связанной с белками фракции антибиотика.
Обозначения: AUC – area under the curve (площадь под фармакокинетической кривой), C_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме крови.

В последние годы в большинстве регионов мира, в том числе в России, отмечено значительное увеличение частоты встречаемости устойчивых к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего пневмококка (табл. 3) [9]. Это требует пересмотра рекомендаций по применению антибиотиков при лечении инфекций в амбулаторной практике. В 2017 г. вышло два основополагающих документа по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации и документ Всемирной организации здравоохранения – 20-й пересмотр перечня

жизненно необходимых лекарственных препаратов с рекомендациями по выбору антибиотиков при амбулаторных инфекциях. Выделено 5 основных положений:

1) в рекомендациях антибиотики разделены на 3 линии, или группы, по приоритету назначения;
2) амоксициллин – антибиотик первой линии при амбулаторном лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей;

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

4) ФХ – антибиотики резерва и не рекомендуются для лечения острых неосложненных инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике;

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

Фармакокинетика и фармакодинамика ФХ

Фторхинолоны как группа антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью, большим объемом распределения, хорошим проникновением в ткани и умеренным связыванием с белками плазмы.

Все “респираторные” ФХ имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать их 1 раз в сутки, характеризуются высокой биодоступностью и быстрой абсорбцией (табл. 4).

Клиническая и бактериологическая эффективность ФХ определяется величиной такого интегрального параметра, как отношение AUC/МПК (AUC – area under the curve (площадь под фармакокинетической кривой)). Минимальные значения этого параметра, при которых наблюдается клиническая и бактериологическая эффективность ФХ при лечении пневмококковых инфекций, составляют 30–40. Традиционные ФХ (ципрофлоксацин, офлоксацин) не обеспечивают таких значений. Для моксифлоксацина (400 мг однократно) этот параметр составляет 200, для левофлоксацина (750 мг однократно) – 71. Необходимо также отметить, что для предотвращения селекции устойчивости пневмококков к ФХ в процессе терапии значения AUC/МПК должны превышать 100 [12].

“Респираторные” ФХ обладают высокой тканевой пенетрацией, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов и жидкости, вы-



стилающей эпителий дыхательных путей, концентрации, существенно превосходящие МПК чувствительных к ним возбудителей респираторных инфекций.

Резистентность актуальных для инфекций дыхательных путей микроорганизмов к “респираторным” ФХ во всем мире, за исключением ряда стран Юго-Восточной Азии, остается невысокой [13]. Так, в Европе более 97% штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к “респираторным” ФХ [14].

Назначение ФХ в амбулаторной практике следует существенно ограничить, исходя как из неблагоприятного профиля безопасности, так и из концепции параллельного ущерба (нарушение микроэкологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *Clostridium difficile*, риск формирования устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis*). Данная позиция совпадает с мнением экспертов FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США), призвавших ограничить применение ФХ в амбулаторной практике и исключить назначение этого класса антибиотиков для лечения синусита, бронхита, неосложненных инфекций мочевыводящих путей [15, 16]. Сходную позицию высказали эксперты ЕМА (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств) в октябре 2018 г., рекомендовав ограничить использование ФХ в амбулаторной практике, по крайней мере, в тех ситуациях, когда возможно применение других классов [17].

Вопросы безопасности терапии ФХ

История создания и последующего клинического применения ФХ является показательной иллюстрацией того, что по мере расширения спектра и усиления антимикробного действия возрастает и частота серьезных нежелательных явлений (НЯ), что послужило причиной изъятия отдельных препаратов с фармацевтического рынка (грепафлоксацин, trovафлоксацин, клинафлоксацин и др.) [18].

Фторхинолоны, одобренные для медицинского применения в 1980-х годах, в настоящее время относятся к числу самых широко используемых антибактериальных препаратов в амбулаторной практике. В США по количеству выписанных рецептов они лидируют среди всех групп антибиотиков, а в РФ занимают 3-е место, уступая лишь пенициллинам и макролидам. Это обусловлено сочетанием благоприятных фармакологических свойств ФХ, включающих широкий

спектр действия, в том числе активность в отношении внутриклеточных возбудителей, хорошие фармакокинетические свойства, обеспечивающие создание высоких концентраций в очагах инфекции различной локализации, и хорошую переносимость [19]. Следует отметить, что в июле 2008 г. FDA впервые внесло особое предостережение относительно ФХ о повышении риска развития тендинита и разрыва сухожилия. В феврале 2011 г. было добавлено особое предостережение по поводу риска усиления выраженности симптомов заболевания у лиц с миастенией. В августе 2013 г. FDA потребовало внести уточнения в маркировку с целью предупреждения о потенциальном риске возникновения необратимой периферической невропатии.

В конце июля 2016 г. на сайте FDA была размещена информация, касающаяся возможного риска развития ряда нежелательных лекарственных реакций, в частности скелетно-мышечных и неврологических, при назначении ФХ, в связи с чем предлагалось воздерживаться от их назначения пациентам с такими заболеваниями, как острый бактериальный синусит, неосложненные инфекции мочевых путей и др., если есть возможность применения альтернативных схем антибактериальной терапии [20]. Основанием для этого решения послужили новые данные по безопасности указанных препаратов, полученные в процессе фармаконадзора в США, – “инвалидизация, ассоциированная с применением ФХ” (fluoroquinolone-associated disability, FQAD).

В период с 1 ноября 1997 г. по 30 мая 2015 г. в базу данных FDA поступило 1122 спонтанных сообщений о предполагаемом развитии FQAD при применении ФХ [21]. Согласно определению экспертов консультативных комиссий FDA, под FQAD понимали НЯ, которые могут вызывать у человека существенные нарушения способности выполнять обычные повседневные функции. В качестве критериев FQAD рассматривали:

- наличие НЯ со стороны ≥ 2 следующих систем и органов – костно-мышечной, нейropsychической, периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи и органов чувств;
- развитие вышеуказанных НЯ у “исходно здоровых” пациентов, т.е. у тех, которые до приема ФХ были способны выполнять все обычные повседневные функции без выраженных ограничений (в анализ в том числе включали пациентов с контролируруемыми хроническими заболеваниями, такими как артериальная гипертония, гипотиреоз или гиперлипидемия);



Таблица 5. Категории показаний для назначения ФХ (по [24])

Категория 1: польза > риск, показано назначение	Категория 2: польза = риск, ограничить применение	Категория 3: риск > польза, удалить показание
Пульмонология		
Внебольничная пневмония Пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями Хронические легочные инфекции, вызванные <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , у взрослых пациентов с муковисцидозом Бронхолегочные инфекции при муковисцидозе или бронхоэктазах	Инфекционное обострение ХОБЛ, включая хронический бронхит • Инфекционное обострение ХОБЛ, в том числе хронический бронхит • Острые обострения хронического бронхита • Обострение ХОБЛ	Нозокомиальная пневмония Острый бронхит
Оториноларингология		
Хронический синусит Злокачественный наружный отит	Острый бактериальный синусит • Острый синусит • Острый бактериальный синусит Острый средний отит	Фарингит Тонзиллит Ларингит Наружный отит Предоперационная подготовка при хроническом холестеатомном отите и хроническом отите, распространенном до костей
Обозначения: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.		

- персистирование указанных НЯ в течение как минимум 30 дней после отмены ФХ.

Особое беспокойство у экспертов вызвало одновременное развитие НЯ со стороны разных систем и органов у одного и того же пациента и их длительное (≥ 30 дней) сохранение после отмены препарата, что может нарушать качество жизни пациентов в большей степени, чем инфекции, для лечения которых назначали ФХ. Однако абсолютный риск развития инвалидизирующих НЯ при применении ФХ оказался низким. Кроме того, эксперты консультативных комиссий FDA подчеркнули и низкий абсолютный риск развития серьезных НЯ при использовании препаратов этой группы, включая сердечные аритмии, тендинопатии и периферические невропатии [22]. При этом различий в частоте развития инвалидизирующих и серьезных НЯ при применении разных препаратов группы ФХ не выявлено.

Еще раз следует подчеркнуть, что эти данные прежде всего отражают не более высокую «опасность» наиболее широко применяемых ФХ, а огромные масштабы их потребления, позволив-

шие выявить эти крайне редкие НЯ. Общее число назначений ФХ в США за указанный период в докладе консультативных комиссий FDA не приводится, однако если умножить среднее число ежегодных назначений самых широко применяемых препаратов – ципрофлоксацина (17,9 млн.) и левофлоксацина (9,5 млн.) на 17 лет, то получится, что на 465 800 000 назначений этих препаратов поступило 156 сообщений об «инвалидизирующих» НЯ, или 3,3 сообщения на 10 млн. назначений [23].

Согласно обзору безопасности PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора) ЕМА, рекомендуется ограничить системное применение антибиотиков из групп ФХ и хинолонов [24]. Эксперты PRAC рекомендуют медицинским работникам запрещать пациентам прием ФХ при первых проявлениях побочного эффекта. Такие симптомы могут быть связаны, например, с мышцами, сухожилиями или костями (воспаление или разрыв сухожилия, мышечная боль или слабость, боль в суставах или опухоль) или с нервной системой (покалывания, усталость, депрессия, спутанность сознания, мысли о суициде, нарушения сна, проблемы со зрением и слухом, расстройства вкуса и обоняния).

Применение ФХ в пульмонологии

В обзоре PRAC ЕМА 2018 г. на основании соотношения польза–риск применения ФХ выделено 4 категории показаний для назначения ФХ (табл. 5) [24]:

- категория 1 – вновь выявленная проблема безопасности значительно не изменяет существующее соотношение польза–риск, и никаких изменений в показаниях к применению ФХ не требуется;
- категория 2 – вновь выявленная проблема безопасности требует ограничения применения ФХ по данным показаниям;
- категория 3 – вновь выявленная проблема безопасности изменяет соотношение польза–риск в сторону преобладания риска, и эти показания должны быть удалены;
- категория 4 – показания, которые считаются слишком широкими или неправильно сформулированы. Требуется изменение формулировки (например, показание «инфекции нижних дыхательных путей» изменяется на «внебольничную пневмонию» (ВП), «острый бронхит» и т.д. – категории 1–3) или удаление этих показаний.

Что касается показаний, попадающих под категорию 1, эксперты PRAC посчитали, что поль-



Таблица 6. Антибактериальная терапия ВП согласно российским клиническим рекомендациям 2018 г. [25]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, без предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющих других факторов риска	Амоксициллин внутрь	Макролид внутрь
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющих другие факторы риска	Ингибиторозащищенные аминопенициллины внутрь	Респираторный фторхинолон или цефалоспорины III поколения внутрь
Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, без предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющих других факторов риска	Ампициллин в/в, в/м	Ингибиторозащищенный аминопенициллин в/в, в/м или респираторный фторхинолон в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющих другие факторы риска	Ингибиторозащищенный аминопенициллин в/в, в/м, или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), или респираторный фторхинолон в/в, или цефтаролин в/в, или эртапенем в/в, в/м	
Антибактериальная терапия тяжелой ВП в стационаре		
Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> в стационаре	Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в	
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в или пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + азитромицин, или кларитромицин в/в, или моксифлоксацин, или левофлоксацин в/в ± аминогликозид II–III поколения в/в	
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в	
Обозначения: в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно.		

за ФХ превышает риски, в частности выявленный риск возникновения длительных, инвалидизирующих и потенциально необратимых побочных лекарственных реакций. Однако в отношении пefлоксацина PRAC считает, что некоторые из этих показаний должны быть ограничены, в частности, должно быть ограничено применение пefлоксацина при синусите и муковисцидозе [24].

Внебольничная пневмония

Внебольничная пневмония (категория 1) была и остается основным показанием к применению в первую очередь “респираторных” ФХ [24].

На протяжении многих лет основными группами препаратов для лечения ВП были β-лактамы и макролиды. С появлением ципрофлоксацина и в последующем “рес-

пираторных” ФХ новые препараты стали рассматриваться как альтернативные средства для лечения ВП при неэффективности или непереносимости стартовой терапии. С повышением резистентности основных возбудителей ВП к макролидам и β-лактамам роль препаратов “резерва” стала увеличиваться.

В проекте клинических рекомендаций МЗ РФ по ведению пациентов с ВП 2018 г. “респираторные” ФХ являются препаратами [25]:

- *первой линии* – у госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП и при наличии факторов риска резистентной флоры, в составе комбинированной терапии у госпитализированных пациентов как при наличии, так и в отсутствие факторов риска;
- *второй линии* – у амбулаторных пациентов с факторами риска резистентной флоры и у гос-



Таблица 7. Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ [47]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁ , % от должного	Наиболее частые микроорганизмы	Антибактериальные препараты выбора
Легкое и средне-тяжелое, без факторов риска	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
Легкое и средне-тяжелое, с факторами риска*	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP	Амоксициллин/клавуланат, “респираторные” ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Тяжелое	30–50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP <i>Enterobacteriaceae</i> , грамотрицательные	
Крайне тяжелое	<30	<i>H. influenzae</i> PRSP <i>Enterobacteriaceae</i> , грамотрицательные <i>P. aeruginosa</i> **	Ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегной активностью

* Возраст ≥65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥2 в год).
** Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за год); ОФВ₁ <30% от должного; выделение *P. aeruginosa* при предыдущих обострениях, колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных глюкокортикостероидов (>10 мг преднизолона в последние 2 нед); бронхоэктазы.
Обозначения: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, PRSP – пенициллинрезистентные *S. pneumoniae*.

питализированных пациентов с нетяжелой ВП без факторов риска.

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

Госпитализированным больным тяжелой ВП с факторами риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* также возможно назначение ципрофлоксацина и левофлоксацина (табл. 6).

Острый бронхит

В большинстве случаев этиология острого бронхита связана с вирусной инфекцией, не требующей назначения антибактериальной терапии, что отражено в клинических рекомендациях по лечению острого бронхита у детей МЗ РФ 2016 г. [26]. J. Macfarlane et al. в 1994 г. выделили из образцов мокроты *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* у 45% пациентов с острым бронхитом, но эти микроорганизмы могут высеваться и при колонизации ротоглотки у здоровых людей [27–30]. Согласно современным данным и в соответствии с европейскими рекомендациями, использование антибиотиков для лечения острого бронхита у взрослых пациентов

без сопутствующей патологии является нецелесообразным [31, 32]. Пожилые ослабленные пациенты с сопутствующими заболеваниями больше подвержены факторам риска развития НЯ при использовании ФХ, поэтому в случае необходимости назначения антибактериальной терапии следует избегать назначения данной группы препаратов [33–35].

Обострение хронической обструктивной болезни легких

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется усилением одышки, повышением выработки и увеличением объема мокроты, усилением кашля и изменением характера мокроты (появлением гнойной мокроты) [36]. Наиболее часто у пациентов с ХОБЛ в течение года регистрируется от 2 до 4 эпизодов обострений [37]. Более 60% обострений ХОБЛ вызвано вирусной или бактериальной инфекцией [38–40].

В метаанализе D.J. Vollenweider et al., охватившем 16 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, были продемонстрированы достоверные преимущества антибиотикотерапии у госпитализированных пациентов с тяжелым обострением [41]. У пациентов с легким или умеренным обострением эффект был не столь очевиден. У пациентов с тяжелым обострением риск неэффективности терапии был достоверно ниже в группе, получавшей антибиотикотерапию (относительный риск (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,91). Смертность была статистически значимо ниже при лечении антибиотиками у пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) (ОР 0,21; 95% ДИ 0,06–0,72), но не у госпитализированных пациентов в целом (ОР 1,02; 95% ДИ 0,37–2,79). Продолжительность пребывания в стационаре (в днях) была одинаковой в группах антибиотикотерапии и плацебо, за исключением пациентов ОИТ, где использование антибиотиков способствовало статистически значимому сокращению продолжительности пребывания в стационаре (средняя разница –9,60 дня; 95% ДИ –12,84 ... –6,36). Частота возникновения НЯ была выше в группе антибиотиков (ОР 1,53; 95% ДИ 1,03–2,27).

Метаанализ J.A. Wedzicha et al. включал исследования по применению антибиотиков у пациентов с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях [36]. Было выявлено, что антибиотикотерапия снижает риск неэффективности лечения (27,9 против 42,2%; ОР 0,67; 95% ДИ 0,51–0,87) и увеличивает период до следующего обострения (разница медиан 73 дня; p = 0,015). Однако эф-



фективность терапии наблюдалась у большинства пациентов в группе плацебо (58%). Применение антибиотиков сопровождалось увеличением частоты случаев НЯ (14,6 против 7,6%; ОР 1,84; 95% ДИ 0,95–3,57), хотя большинство из них были легкими. Авторы пришли к выводу, что при принятии решения о лечении антибиотиками обострения ХОБЛ следует тщательно взвешивать соотношение польза–риск. Пациенты с гнойной мокротой, вероятно, выиграют от лечения антибиотиками; тяжесть заболевания также следует учитывать.

Хотя ФХ достигают высоких концентраций в тканях легких [42–46], риск развития резистентности к ФХ и НЯ позволяет сделать вывод о том, что соотношение польза–риск остается неизменным только при тяжелых обострениях хронического бронхита и ХОБЛ или в тех случаях, когда другие терапевтические варианты неэффективны или неприемлемы. Использование ФХ неоправданно при обострениях легкой и умеренной степени тяжести с возможностью альтернативных вариантов лечения. Поэтому использование хиолонов при обострении бронхита и ХОБЛ должно ограничиваться пациентами, у которых считается нецелесообразным использовать другие антибактериальные средства для лечения этих инфекций. В целом соотношение польза–риск при обострениях хронического бронхита и ХОБЛ считается положительным только у пациентов, у которых нет альтернативных вариантов лечения [24].

В клинических рекомендациях МЗ РФ по ведению пациентов с ХОБЛ 2018 г. указано, что так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ, то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений [47]. Назначение антибактериальной терапии рекомендуется пациентам с обострением ХОБЛ при усилении одышки, увеличении объема и повышении степени гнойности мокроты или при наличии 2 из 3 перечисленных признаков.

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

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

Предполагаемый спектр респираторных патогенов, играющих этиологическую роль в обост-

Таблица 8. Рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии при НП у взрослых [48]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
Эмпирическая антибактериальная терапия ранней (<4 дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями	
<i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> : – <i>Escherichia coli</i> ; – <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; – <i>Enterobacter</i> spp.; – <i>Proteus</i> spp.; – <i>Serratia marcescens</i>	Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), или карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем), или цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), или фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (>5 дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями	
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> MRSA	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) или ингибиторозащищенный β-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) плюс (при наличии факторов риска MRSA) линезолид, или ванкомицин, или телаванцин
* При риске MRSA в отделении рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида, ванкомицина или телаванцина. Обозначения: БЛРС+ – положительный контроль β-лактамаз расширенного спектра, MRSA – метициллинрезистентный <i>Staphylococcus aureus</i> .	

рении ХОБЛ, и, соответственно, выбор эмпирической антибактериальной терапии зависят от степени тяжести ХОБЛ и наличия факторов риска (табл. 7).

Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*

Ципрофлоксацин и левофлоксацин обладают активностью в отношении *P. aeruginosa*, их применение в составе комбинированной терапии возможно при тяжелой ВП у госпитализированных пациентов и при нозокомиальной пневмонии (НП) с факторами риска инфекции *P. aeruginosa*, муковисцидозе и бронхоэктазах (табл. 8).

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



высокий уровень антибиотикорезистентных микроорганизмов в отделении по данным микробиологического мониторинга.

Муковисцидоз

Фторхинолоны обычно используются для лечения инфекций легких у больных муковисцидозом. Пациенты с муковисцидозом подвержены инфицированию патогенными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus* и *H. influenzae*, и оппортунистическими бактериями, включая *P. aeruginosa*. Хорошая пероральная биодоступность и широкий антимикробный спектр активности, в том числе антипсевдомонадные свойства, делают ФХ привлекательными для лечения инфекций легких у данной группы пациентов [49].

В ряде исследований ранее сообщалось о результатах схем эрадикации острой инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом, многие из которых включали цiproфлоксацин. Так, N.H. Valerius et al. сообщили о хронизации инфекции *P. aeruginosa* у 14% пациентов, получавших терапию колистином внутривенно и цiproфлоксацином перорально в течение 3 нед, по сравнению с 58% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,05$) [50].

M.M. Treggiari et al. в исследовании EPIC изучали эффективность добавления цiproфлоксацина к терапии ингаляционным тобрамицином в режиме циклической терапии (замена терапии каждые 3 мес) и терапии, основанной на культуральном исследовании (назначение антибиотикотерапии при определении *P. aeruginosa* в мокроте) [51]. Было отмечено отсутствие разницы между указанными режимами терапии, а также отсутствие достоверной разницы между группами пациентов, получавшими в дополнение к терапии ингаляционным тобрамицином цiproфлоксацин или плацебо. В случае хронизации инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом эрадикация невозможна и основная терапия направлена на коррекцию нутритивного статуса, профилактику осложнений и назначение активного лечения, включающего антибиотикотерапию, в случае обострения заболевания.

Бронхоэктазы

У пациентов с бронхоэктазами, так же как и у пациентов с муковисцидозом, повышен риск инфицирования *P. aeruginosa* и цiproфлоксацин/левофлоксацин наряду с антисинегнойными β -лактамами, аминогликозидами и полимиксинами являются препаратами выбора. В мета-анализе 4 исследований, в которых оценивалась терапия ФХ с β -лактамами (2 исследования,

83 пациента с бронхоэктазами) и аминогликозидами по сравнению с полимиксинами (2 исследования, 55 пациентов), было выявлено преимущество ФХ перед β -лактамами антибиотиками по частоте эрадикации возбудителя (ОР 20,09; 95% ДИ 2,83–142,59; $p > 0,05$) [52].

Заключение

Фторхинолоны обладают активностью в отношении широкого спектра патогенов, вызывающих инфекции дыхательных путей. Выявленные в последние годы нежелательные побочные реакции вынуждают ограничить применение ФХ при таких состояниях, как острый бронхит, обострение ХОБЛ, ВП нетяжелого течения без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Однако остаются неизменными преимущества применения ФХ при тяжелых обострениях ХОБЛ, тяжелой ВП с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями, при этиотропной терапии инфекций нижних дыхательных путей, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, включая *P. aeruginosa*, чувствительными к цiproфлоксацину, инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с бронхоэктазами и муковисцидозом.

Список литературы

1. Клиническая фармакология. Под ред. Кукеса В.Г., Сычева Д.А. 5-е изд., испр. и доп. М.: Гэотар-Медиа; 2017. 1024 с.
2. Сидоренко С.В. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение. Трудный пациент 2011;9(5):21-7.
3. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, Mendes C, Rodloff AC. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2002;8(Suppl 2):12-42.
4. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson JL, Zhanel GG, Butler DL, Miller LA, Poupard JA; Gemifloxacin Surveillance Study Research Group. Comparative *in vitro* activity of gemifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in a North American surveillance study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2001 Apr-May;40(1-2):51-7.
5. Koeth LM, Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Appelbaum PC. Comparative *in vitro* activity of gemifloxacin to other fluoroquinolones and non-quinolone agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in United States in 1999–2000. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002 Jan;19(1):33-7.
6. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В.; исследовательская группа ПеГАС. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2015;17(2):31.
7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. и Группа исследователей проекта “ПеГАС”. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2010;12(4):329-41.



8. Синопальников А.И. Место “респираторных” фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии: фокус на высокодозный режим терапии левофлоксацином. Медицинский совет 2017;18:65-8.
9. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. Антибиотики и химиотерапия 2019;64(3-4):48-58.
10. Davis SL, Neuhauser MM, McKinnon PS. Quinolones. Available from: <http://www.antimicrobe.org/d17.asp> Accessed 2019 Oct 08.
11. Zanel GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. Current Opinion in Pharmacology 2001 Oct;1(5):459-63.
12. Zinner SH, Lubenko IY, Gilbert D, Simmons K, Zhao X, Drlica K, Firsov AA. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003 Oct;52(4):616-22.
13. Shams WE, Evans ME. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. Drugs 2005;65(7):949-91.
14. Jones M, Draghi D, Thornsberry C, Sahn D. A current perspective on *S. pneumoniae* and *H. influenzae* resistance trends in Europe: GLOBAL surveillance study, 2005. In: Proceedings of 16th ECCMID; 2006 Apr 01–04; Nice, France. Abstr.: 1629.
15. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm500325.htm> Accessed 2019 Oct 08.
16. U.S. Food & Drug Administration. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm513183.htm> Accessed 2019 Oct 08.
17. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects. Press release 05/10/2018. Available from: www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review Accessed 2019 Oct 08.
18. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003 May;58(5):377-82.
19. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drugdrug interactions with commonly used quinolones. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2015 Jan;11(1):2539.
20. U.S. Food & Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Available from: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm Accessed 2019 Oct 08.
21. FDA Briefing Document. Joint Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee November 5, 2015. The Benefits and Risks of Systemic Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis (ABS), Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Patients Who Have Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ABECB-COPD), and Uncomplicated Urinary Tract Infections (uUTI). Available from: <https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Pink%20Sheet%20DAILY/2015/November/Antimicrobial%20AC%20FDA%20briefing%2011515.pdf> Accessed 2019 Oct 08.
22. Nambiar S. FDA Introductory Remarks. Joint Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee November 5, 2015. Available from: <http://www.myquinistory.info/wp-content/uploads/2018/06/FDA-Anti-Infective-Drugs-Advisory-Committee-UCM477657-Transcript-110515.pdf> Accessed 2019 Oct 08.
23. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(3):208-13.
24. European Medicines Agency. Quinolone and fluoroquinolone medicinal products for systemic and inhalation use. Assessment report. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-assessment-report_en.pdf Accessed 2019 Oct 08.
25. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. Практическая пульмонология 2018;3:8-13.
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Острый бронхит у детей. МКБ 10: J20. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: КР381. М., 2016. 26 с.
27. Macfarlane J, Prewett J, Guion A, Winte JH, Woodhead MA. Community acquired lower respiratory tract infection. Bacterial infection not uncommon. BMJ 1994 May;308(6938):1239.
28. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. The Lancet 1993 Feb;341(8844):511-4.
29. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. The New England Journal of Medicine 1961 Dec;265:1273-8.
30. Smith JM, Lockwood BM. Commensal or pathogen? The growing dilemma facing the general practitioner. The New Zealand Medical Journal 1986;99(799):242-3.
31. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Task force of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. Clinical Microbiology and Infection 2011 Nov;17(Suppl 6):E1-59.
32. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Leven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJM. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. The European Respiratory Journal 2005;26(6):138-80.
33. Moore AR, O’Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. Drugs & Aging 1999 Jul;15(1):15-28.
34. Stahlmann R, Lode HM. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. Drugs & Aging 2010 Mar;27(3):193-209.
35. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert Opinion on Drug Safety 2013 Jul;12(4):497-505.
36. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P, Tonia T, Vestbo J, Wilson KC, Krishnan JA. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. The European Respiratory Journal 2017 Mar;49(3). pii: 1600791. doi: 10.1183/13993003.00791-2016. Print 2017 Mar.
37. Dever LL, Johanson WG Jr, Shashikumar K. Antibiotics in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Expert Opinion on Investigational Drugs 2002 Jul;11(7):911-25.
38. Bandi V, Jakubowycz M, Kinyon C, Mason EO, Atmar RL, Greenberg SB, Murphy TF. Infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with respiratory



- viruses and non-typeable *Haemophilus influenzae*. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2003 Jun;37(1):69-75.
39. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, Gliozzi F, Ciappi G. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. The American Journal of Medicine 1995 Mar;98(3):272-7.
 40. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? Respiratory Medicine 2013 Jan;107(1):10-22.
 41. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: intervention review. The Cochrane Collaboration: John Wiley & Sons; 2012. 61 p.
 42. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995 Aug;108(2 Suppl):43S-52S.
 43. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Saux MC, Chasard D, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. Critical Care Medicine 2005 Jan;33(1):104-9.
 44. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. Chest 2001 Apr;119(4):1114-22.
 45. Koizumi F, Ohnishi A, Takemura H, Okubo S, Kagami T, Tanaka T. Effective monitoring of concentrations of ofloxacin in saliva of patients with chronic respiratory tract infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1994 May;38(5):1140-3.
 46. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, Jevons G, Wise R. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999 Dec;44(6):835-8.
 47. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. МКБ 10: J44. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года). ID: КР603. М., 2018. 76 с.
 48. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. Гельфанда Б.Р. М.: МИА; 2016. 176 с.
 49. Hurley M, Smyth A. Fluoroquinolones in the treatment of bronchopulmonary disease in cystic fibrosis. Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2012 Dec;6(6):363-73.
 50. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. The Lancet 1991 Sep;338(8769):725-6.
 51. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, Williams J, Hiatt P, Gibson RL, Spencer T, Orenstein D, Chatfield BA, Froh DK, Burns JL, Rosenfeld M, Ramsey BW. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. Archives of Pediatrics and Adolescence Medicine 2011 Sep;165(9):847-56.
 52. Kaehne A, Milan SJ, Felix LM, Sheridan E, Marsden PA, Spencer S. Head-to-head trials of antibiotics for bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 Sep;(9):CD012590.

Fluoroquinolones: Issues of Efficacy and Safety in Pulmonary Practice

N.B. Lazareva, E.V. Rebrova, A.Yu. Ryazanova, and D.D. Savintseva

Fluoroquinolones are among the most commonly used classes of antibacterial drugs in pulmonary practice. The article provides relevant information on the spectrum of antimicrobial activity, resistance mechanisms, safety issues and interactions with other drugs. Particular attention is paid to current position of fluoroquinolones in the treatment of respiratory tract infections, relevant information on the resistance of respiratory pathogens, as well as new data regarding the development of adverse drug reactions.

Key words: fluoroquinolones, respiratory infection, resistance, safety.



Продолжается подписка на журнал, предназначенный в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий:

“АСТМА И АЛЛЕРГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 720 руб., на один номер – 360 руб. Подписной индекс 45967.

Подписку можно оформить в каждом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51