

ПРОБЛЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВОЗМОЖНОСТИ РЕСПИРАТОРНОГО ФТОРХИНОЛОНА СПАРФЛОКСАЦИНА

Е.Н. Карева¹, Е.М. Богородская²

THE PROBLEMS OF FORMATIONS OF DRUG RESISTANCE M.TUBERCULOSIS AND THE POSSIBILITIES OF THE RESPIRATORY FLUOROQUINOLONES SPARFLOXACIN

E.N. Kareva, E.M. Bogorodskaya

В обзоре приведены современные сведения о механизмах развития резистентности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам. Представлены сведения о молекулярных механизмах действия, основных фармакокинетических характеристиках и побочных эффектах спарфлоксацина. Обсуждается вопрос применения спарфлоксацина в терапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Ключевые слова: спарфлоксацин, лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза, механизмы действия, фармакокинетика

In this review you can find data about tuberculosis mycobacterium resistance mechanisms to antibiotics. The data include molecular action mechanism, main pharmacokinetic characteristics and side effects of Sparfloxacin. The question of Sparfloxacin application in MDR-TB treatment is discussed in this article.

Keywords: sparfloxacin, drug resistance of M.tuberculosis, mechanisms of action, pharmacokinetics.

Недостаточная эффективность лечения туберкулеза специфическими препаратами первого ряда часто обусловлена возросшей частотой устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к лекарственным препаратам, а также наличием сопутствующих заболеваний, в т.ч. хронических болезней органов дыхания. При этом вторичная неспецифическая инфекция поддерживает воспалительный процесс в легких и бронхах, замедляет репаративные процессы и осложняет течение туберкулеза.

Распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) МБТ является серьезной медико-биологической проблемой, на один-два порядка увеличивающей стоимость курса противотуберкулезной химиотерапии и существенно затрудняющей излечение больных. В некоторых странах более 20% от МБТ с МЛУ обладают и ШЛУ [11]. Эти МБТ, помимо устойчивости к изониазиду и рифампицину, имеют дополнительную устойчивость к одному из фторхинолонов и к одному из инъекционных противотуберкулезных препаратов (ПТП) – канамицину, амикацину или капреомицину.

В 2008 г. в мире выявлено почти 440 000 случаев туберкулеза с МЛУ МБТ, в 2009 г. МБТ с ШЛУ обнаружены в 58 странах мира [11].

Для оценки стратегических путей повышения эффективности лекарственной терапии туберкулеза необходимо рассмотреть несколько ключевых вопросов: механизмы развития лекарственной устойчивости МБТ, их интернализации в фагоцит, убиквитинирования МБТ, участие МБТ и механизмы иммунного ответа при инфицировании и формировании латентной туберкулезной инфекции, ускользание МБТ от иммунного ответа и существующие подходы к лечению туберкулеза, вызванного МБТ с МЛУ и ШЛУ.

Механизмы развития лекарственной устойчивости МБТ

Принципиально механизмы возникновения и передачи лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ не отличаются от классических. Возникновение ЛУ обычно ассоциировано с изменением мишени в клетке микроорганизма, гиперэкспрессией эффлюксного механизма и активизацией ферментов метаболизма,

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, кафедра молекулярной фармакологии, г. Москва

² ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

направленных на разрушение антибактериального средства. Вертикальная передача ЛУ является классической, а горизонтальная обеспечивается за счет переноса генетического материала – плазмид.

Для оценки возможности формирования ЛУ МБТ чрезвычайно полезным оказалась полная расшифровка ее генома. В настоящее время осуществлена расшифровка геномов шести штаммов МБТ, в том числе двух лабораторных штаммов: H₃₇Rv и H₃₇Ra.

Геном H₃₇Rv состоит из 4411529 пар оснований, кодирующих 4009 генов [8, 10]. Функционально детерминированы лишь 52% белков, кодированных в геноме МБТ, и 9% из них интересны в качестве мишеней для лекарственных средств.

Особенность генома МБТ – большое количество генов ферментов обмена липидов, обеспечивающих синтез и посттрансляционную модификацию компонентов клеточной стенки. Потенциал для разработки новых лекарств, вакцин и диагностических тестов на основе знания генома МБТ огромен и только начинает реализовываться. В том числе здесь кроется источник информации о маркерах устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Наиболее частый механизм развития ЛУ МБТ – изменение мишени действия лекарственного препарата. То есть, мутация в геноме обеспечивает синтез измененного белка (иная аминокислотная последовательность в сайте связывания белка-мишени), который плохо или вообще не связывает противотуберкулезный препарат. Хорошо известны гены МБТ, включенные в развитие ЛУ: к изониазиду – *katG*, *inhA*, *ahpC*, *oxyR*; рифампицину – В-субъединица РНК-полимеразы (*rpoB*); стрептомицину – 6spРНК (*rrs*), *rpsL*; этамбутолу – рабинозил-трансфераза (*embA*, В, С); фторхинолонам – ДНК гираза (*gyrA*, В) [8, 25]. И только устойчивость к пипразинамиду основана на синтезе фермента, разрушающего лекарственный препарат – пипразинамидазы (*pncA*).

Проникновение МБТ в фагоцит осуществляется через рецепторы врожденного иммунитета – TLRs и NOD рецепторы и лектины С-типа: рецепторы маннозы (MR), Mincle, Dectin-1 и т. д. Клеточная стенка МБТ покрыта толстым восковым слоем липидов, полисахаридов и миколовых кислот, и на ней представлены лиганды (19 и 27 kDa ЛП, 38 kDa gP, гликолипиды), которые взаимодействуют с поверхностными рецепторами макрофагов (TLRs). Далее происходит слияние МБТ с макрофагами.

Существует два основных защитных механизма макрофагов от патогена [28]:

1) слияние фагосом, содержащих МБТ, с лизосомами макрофага, в результате чего происходит формирование активных форм азота, активация Ca²⁺-зависимой и вакуоль-протонной (VH⁺)-АТФазы, что приводит к снижению в фаголизосоме pH, дальнейшей активации гидролаз и разрушению МБТ – бактерицидный эффект.

2) убиквитин-пептиды запускают процесс аутофагии, за счет чего осуществляется нарушение целостности мембраны МБТ, что позволяет радикалу азота проникнуть в патоген и разрушить его.

Важнейшей целью убиквитинирования является апоптоз инфицированных макрофагов, с предупреждением высвобождения бактерий. Сразу после контакта с МБТ альвеолярные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины и хемокины, которые служат сигналом для мобилизации в ткань моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, но они не в состоянии эффективно уничтожить МБТ.

Поэтому МБТ размножаются, вырываются из фаголизосомы и вызывают некроз макрофагов. Выход МБТ из фаголизосомы обеспечивают белки (ESAT-6, ESX-1), которые присутствуют во всех вирулентных штаммах *M. tuberculosis* и *M. bovis*, но отсутствуют в вакцинном штамме *M. bovis* BCG. В настоящее время этот белок предложен в качестве маркера патогена [патент Российской Федерации № 2282661].

Таким образом, ESAT-6 – это белок, который способствует распространению МБТ. Он встраивается в липидный слой и вызывает лизис фагосомы с высвобождением МБТ, индуцирует апоптоз макрофагов через каспазо-зависимый путь, вызывает цитоллиз альвеолярного эпителия 1 и 2 типа.

Парадокс, но основной тканевой ущерб при туберкулезе происходит в результате иммунологических реакций на МБТ. Воспалительный иммунный ответ, как правило, приносит пользу принимающей стороне, но ограничивать этот ответ необходимо, чтобы избежать чрезмерного воспаления и повреждения ткани хозяина.

Ограничение иммунного ответа достигается с помощью семейства рецепторов тирозин киназ по принципу отрицательной обратной связи. Этот защитный механизм МБТ используют для выживания. Несколько факторов МБТ (LpqH, LAM и др.) подавляют сигнальные пути макрофагов – ослабляют бактерицидные функции макрофагов и других иммунных клеток (табл. 1).

В результате воздействия МБТ на иммунитет человека происходит так называемое явление «ускользание от иммунного надзора и создание ниши». Данная ниша характеризуется гипоксией, дефицитом питательных веществ, низким pH и ингибированием дыхания в грануле. Все вышеперечисленное запускает программу покоя МБТ, когда микроорганизм практически не имеет метаболической и репликативной активности (*но экспрессия DosR антигенов продолжается*).

В свою очередь, основным посредником активации инфицированных макрофагов является ИФН-γ, под действием которого происходит выработка оксида азота и ФНО-α.

Существующие подходы к лечению туберкулеза

Большинство больных туберкулезом можно вылечить с помощью комбинации четырех противотуберкулезных

Таблица 1. Лиганды *M. tuberculosis*, которые способствуют их сохранению и формированию латентной туберкулезной инфекции [16, 18]

Лиганды <i>M. tuberculosis</i>	Рецепторы клеток человека	Страдающий компонент иммунного ответа
19 kDa липопротеин (LpqH), липопротеин LprA, LprG, фосфатидилинозитолманноза (PIM)	TLR2	Экспрессия МНС класс II /презентация антигена, процессинг фагосом
Липоманнан (LM)	TLR2, MR	Модуляция сигнальных путей макрофага
Липоарабиноманнан (LAM)	TLR2	
Манноза LAM	MR, DC-SIGN	Созревание фаголизосомы, экспрессия МНС класс II /презентация антигена, IL-12 секреция дендритными клетками/ макрофагами, апоптоз макрофагов
Трегалозадимиколат (cordfactor)	TLR2, Mincle	Биогенез фаголизосом, экспрессия МНС класс II / презентация антигена

препаратов первого ряда (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол), прием которых продолжается от 6 до 12 месяцев. Указанные препараты были последовательно введены в клиническую практику 50-60 лет назад.

В случае туберкулеза с МЛУ МБТ, т. е. при их устойчивости к изониазиду и рифампицину, самым мощным препаратам первого ряда, фтизиатры вынуждены заменить эти препараты на лекарства так называемого второго (резервного) ряда. Препараты второго ряда могут оказывать больше побочных эффектов, лечение длится гораздо дольше, а стоимость курса может быть в 100 раз выше, чем при использовании лекарственных препаратов первого ряда.

Еще более усложняется ситуация в случае туберкулеза с ШЛУ МБТ. В настоящее время в мире находятся в стадии разработки несколько новых противотуберкулезных препаратов. В течение последних двух лет зарегистрированы два новых лекарства – бедаквилин (Сиртуро®) и тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлосон®).

Мишенями для новых лекарственных средств, активных в отношении МБТ, могут стать σ -факторы, связывающиеся с РНК-полимеразой и обеспечивающие последующую инициацию транскрипции. В геноме МБТ обнаружено 13 σ -факторов. Некоторые из них (SygA, SygE, SygC, SygF) обеспечивают быстрый рост МБТ в макрофагах, контролируют вирулентность МБТ, устойчивость к окислительному стрессу. Создание лекарственных средств, воздействующих на σ -факторы, позволит получить возможность влияния на разные аспекты жизнедеятельности МБТ.

Синтез клеточной стенки МБТ представляет собой многоэтапный процесс, поэтому существует возможность его разобщения за счет влияния на разные фрагменты (синтез жирных кислот, миколовых кислот, арабиногликана и т.д.)

При создании новых лекарственных средств могут быть использованы некоторые особенности жизнедеятельности МБТ. Так, МБТ обладают слабой возможностью высвобождения метаболита пипразинамида, что способствует его накоплению при низких значениях pH. Кроме того, высокая чувствительность МБТ к метаболиту пипразинамида, нарушающего энер-

гетические процессы, создает предпосылки для создания лекарственных препаратов, содержащих слабые кислоты или их предшественники. МБТ обладают незначительной устойчивостью к активным формам кислорода, H_2O_2 , органическим радикалам, что может служить поводом для создания новых препаратов, которые генерировали бы подобные соединения в МБТ.

Возможными мишенями новых лекарственных средств могут также стать процессы, обеспечивающие существование персистирующих форм МБТ, гены МБТ, факторы вирулентности МБТ.

Фторхинолоны во фтизиатрии

В последние годы во фтизиатрии находят широкое применение фторхинолоны [1, 2, 3, 6, 19, 22, 23, 25]. Одним из них является спарфлоксацин – респираторный фторхинолон III поколения. По сравнению с ранними фторхинолонами (I поколения) он характеризуется более высокой активностью против пневмококков, стрептококков, стафилококков (за исключением MRSA), хламидий и микоплазмы. Спарфлоксацин сохраняет активность против пенициллин-резистентных пневмококков; его активность против грамотрицательных энтеробактерий равна офлоксацину и немного уступает ципрофлоксацину. Слабее, чем ципрофлоксацин, спарфлоксацин действует на *P. aeruginosa*.

Высокая активность и широкий спектр антибактериального действия фторхинолонов объясняется уникальным механизмом действия, который складывается из нескольких принципиальных компонентов.

Механизм действия. Фторхинолоны ингибируют в микробной клетке два фермента – топоизомеразу II типа (ДНК-гиразу), ответственную за релаксацию кольцевой ДНК бактерии, необходимого этапа репликации, и топоизомеразу IV, отвечающую за расхождение дочерних кольцевых ДНК. Ингибирование гиразы сопровождается активацией реакции Фентона и образованием свободных гидроксильных радикалов, которые повреждают клеточные структуры и вызывают гибель клетки [8]. Антигиразный потенциал респираторных фторхинолонов

можно оценить по MIC50 ингибирования ДНК-гиразы *M. tuberculosis* [5]: спарфлоксацин (2 мкг/мл) < клинафлоксацин (2,5 мкг/мл) < гатифлоксацин (3 мкг/мл) < ципрофлоксацин (3,5 мкг/мл) < моксифлоксацин (4,5 мкг/мл) < левофлоксацин (5 мкг/мл). Таким образом, спарфлоксацин проявляет максимальную активность в отношении ДНК-гиразы МБТ.

Для МБТ характерны медленный рост (21-дневная культура), высокая патогенность, низкая проницаемость клеточной мембраны (в 100 раз меньше, чем у *E. coli*) и наличие единственного типа топоизомеразы – ДНК-гиразы. Поэтому у МБТ наблюдается смещение обычного для остальных микроорганизмов спектра мишеней [5]. Во-первых, у них отсутствует классическая топоизомераза IV типа, и, во-вторых, аминокислоты, с которыми связывается фторхинолон для блокады ДНК-гиразы уникальны для МБТ (вместо обычной Ала90, у МБТ – Сер83).

Второй компонент механизма действия фторхинолонов – блокада эффлюксного механизма микроорганизма, за счет чего поддерживается высокая концентрация антибактериального средства в клетке. Такое свойство очень полезно при комплексной антибактериальной терапии, когда фторхинолон потенцирует действие сопутствующих препаратов, задерживая их в клетке патогена. Например, при сочетании спарфлоксацина с изониазидом или рифампицином, а также в тройной комбинации, проявляется синергидный эффект, о чем свидетельствует снижение высеваемости возбудителя при туберкулезе с МЛУ МБТ: на 57,4%, 48,9% и 63,6%, соответственно [3].

Важнейшее свойство некоторых фторхинолонов, а именно тех, в чей состав входит циклопропильная группировка в N1 положении скелета молекулы (например, спарфлоксацин) – иммуномодулирующая активность. Эти соединения снижают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) и стимулируют секрецию ИНФ- γ . Кроме того, фторхинолоны стимулируют гемопоэз. Особенно выражено иммуномодулирующее действие фторхинолона на фоне латентной или хронической инфекции. Вполне возможно, что именно таким действием объясняется тот факт, что фторхинолоны оказывают ингибирующее действие на микробную клетку не только в период роста, но и в период покоя.

В целом, последовательность действия фторхинолона на МБТ можно представить следующим образом:

- проникновение в клетку через внешнюю мембрану;
- ингибирование фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы II типа),
- формирование комплекса препарата с комплексом ДНК + ДНК-гираза (субъединица A), нарушение биосинтеза ДНК;
- нарушение процесса деления клетки;
- глубокие структурные изменения в клеточной стенке, цитоплазме и нуклеоиде;
- гибель клетки (бактерицидный эффект).

Структурно-функциональная связь хинолонов [2]. Увеличение активности молекулы хинолона в отношении грамотрицательной флоры связано с введением фтора в 6-е и 8-е положение, пиперазинового цикла в 7-е (норфлоксацин) и циклопропильной группы в положение N1. Повышение активности в отношении грамположительной флоры происходит при введении аминной группы в положение C5. Фармакокинетические параметры изменяются при введении объемных групп в положение C7 (увеличивается время элиминации), C8 (увеличивается биодоступность препарата) и в 1-ю позицию (увеличивается объем распределения). Устойчивость к фторхинолонам также зависит от их химического строения. Так, пиперазин в положении C7 отвечает за ингибирование микробного эффлюкса (одного из механизмов устойчивости), потенцируя антибактериальное действие. Дополнительный фтор в положении C8 уменьшает вероятность селекции мутантов патогенов. Надо заметить, что галоген (фтор или хлор), введенный непосредственно в цикл, не высвобождается в организме в процессе метаболизма препарата и остается в структуре всех метаболитов.

Уникальное действие фторхинолонов (нет перекрестной резистентности с другими антибиотиками) делает их высокоэффективными в отношении бактерий, устойчивых, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим.

Потенциал индукции мутаций и развития резистентности в клетках микроорганизмов у фторхинолонов значительно меньше, чем у β -лактамов, и, тем более, у макролидов. По сравнению с другими противотуберкулезными препаратами частота появления мутантов с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам гораздо реже и составляет 10^{-9} – по сравнению с 10^{-6} для рифампицина и изониазида (т.е. в 1000 раз реже) и 10^{-8} для стрептомицина (в 10 раз реже) [4]. Сравнительный анализ ЛУ штаммов МБТ к фторхинолонам показал, что к спарфлоксацину устойчивость встречается крайне редко, например, в Китае (стране с одним из самых высоких уровней МЛУ и ШЛУ штаммов) – у 1,9% штаммов [27, 28].

Из 10 тыс. молекул фторхинолонов и нафтиридонов лишь несколько препаратов получили применение в клинической практике. Для фтизиатрической практики наибольший интерес представляют соединения, активные в отношении МБТ.

S. Kawahara [14] при сравнении антимикробной активности фторхинолонов в отношении различных микобактерий (с использованием метода разжижения агара на среде Middlebrook's 7H11), показал, что все изученные фторхинолоны продемонстрировали антимикробную активность в отношении *M. tuberculosis*, *M. kansasii* и *M. fortuitum*. При этом спарфлоксацин проявлял наибольшую активность в отношении медленно растущих микобактерий, а ципрофлоксацин – в отношении быстро растущих. Полученные результаты

соответствуют данным о максимальной антигиразной активности спарфлоксацина.

В практическое здравоохранение России внедрен и с успехом применяется спарфлоксацин. Наибольшую эффективность (сравнимую с эффективностью цефалоспоринов III–IV поколений) спарфлоксацин проявляет к грамотрицательным бактериям, прежде всего *Enterobacteriaceae*. В сравнении с фторхинолонами предыдущего поколения спарфлоксацин более активен в отношении грамположительных и атипичных микроорганизмов, в т. ч. в отношении устойчивых к β -лактамам антибиотикам и МБТ [15].

Приведенные данные касаются исследований *in vitro*, клиническая же эффективность препаратов зависит от их фармакокинетических параметров.

Фармакокинетика. Спарфлоксацин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь. Его биодоступность составляет 92%. После однократного приема 400 мг спарфлоксацина его концентрация в плазме (C_{max}) достигает приблизительно $1,3 \pm 0,2$ мкг/мл, а величина AUC (площадь под кривой «концентрация-время») – $34 \pm 6,8$ мкг/ч/мл. Максимальная концентрация препарата в плазме при первоначальном приеме в дозе 400 мг достигается через 3–6 ч. Для достижения стабильной концентрации в плазме в первые сутки препарат назначают в дозе 400 мг, а в последующие дни – по 200 мг, что позволяет поддерживать уровень $C_{max} = 1,1 \pm 0,1$ мкг/мл. Через 24 ч после приема первой дозы концентрация спарфлоксацина в плазме снижается до $0,5 \pm 0,1$ мкг/мл, после повторных назначений препарата по 200 мг пиковая концентрация достигается спустя 4 ч, а уровень препарата спустя сутки после каждого очередного приема остается на постоянном уровне $0,5 \pm 0,1$ мкг/мл. Практически нет кумуляции – C_{max} после первого приема и через 9 дней одинаковы.

Прием молочных продуктов и другой пищи не влияет на всасывание спарфлоксацина в желудочно-кишечном тракте. При этом одновременное назначение антацидов (гидроокись магния и алюминия) снижают биодоступность спарфлоксацина на 50% за счет образования хелатных соединений. Следовательно, прием этих препаратов необходимо разводить во времени. Сравнивая фармакокинетику спарфлоксацина и других фторхинолонов, следует отметить, что спарфлоксацин обладает значительным объемом распределения и самым продолжительным в своей фармакологической группе периодом полувыведения $T_{1/2} = 17,6$ ч. Эта особенность, наряду с высоким значением AUC, создает предпосылки для высокой эффективности препарата *in vivo*. Спарфлоксацин демонстрирует низкую степень связи с белками плазмы (~ 45%) и высокое значение объема распределения (V_d), что свидетельствует о хорошем проникновении в ткани и клетки организма.

Очень важно, что препарат хорошо проникает в клетки макроорганизма: в альвеолярных макрофагах концентрации

спарфлоксацина превышали сывороточные в 40–100 раз. По степени проникновения в макрофаги спарфлоксацин в три раза превышает и ципрофлоксацин, и ломефлоксацин.

Метаболизм спарфлоксацина происходит в печени с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Метаболическая активность системы цитохромов P450 не влияет на метаболизм препарата, поэтому лекарственные препараты-индукторы и ингибиторы цитохромов не влияют на концентрацию препарата. Отсутствие взаимодействий спарфлоксацина с CYP3A4 позволяет комбинировать его с антиретровирусными препаратами для лечения ко-инфекции ВИЧ/туберкулез [11].

Выделение препарата сбалансировано – через желудочно-кишечный тракт и с мочой (по 50%). Почечный клиренс спарфлоксацина оценивается как $1,5 \pm 0,5$ л/ч. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) $T_{1/2}$ спарфлоксацина удлиняется, а концентрация препарата в плазме вдвое выше, чем у здоровых лиц. При печеночной недостаточности изменений в фармакокинетике спарфлоксацина не происходит. Лекарственный препарат не влияет на фармакокинетику теофиллина.

Безопасность. По результатам токсикологических исследований спарфлоксацин отнесен к V классу токсичности (практически нетоксичен) и его клиническое применение в течение трех месяцев у человека является безопасным [3].

Для спарфлоксацина характерно крайне медленное развитие устойчивости к нему, поскольку практически не остается персистирующих микроорганизмов, и у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его.

Побочные эффекты. Все авторы отмечают хорошую или очень хорошую переносимость спарфлоксацина. Значимыми побочными эффектами являются фотосенсибилизация (повышение чувствительности организма, чаще кожи и слизистых оболочек, к действию ультрафиолетового или видимого излучений), удлинение интервала QT на ЭКГ, бессонница, тендиниты, желудочно-кишечные расстройства. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса) в два раза реже, чем у антибактериальных препаратов сравнения (β -лактамы, макролиды).

Все фторхинолоны дозозависимо удлиняют интервал QT на ЭКГ за счет торможения кардиального I(Kr)-канала. При проведении клинических исследований безопасности спарфлоксацина удлинение интервала QT документировано только при использовании высоких доз (400 мг), при этом ни у одного из пациентов не выявлена аритмия. В ходе постмаркетингового исследования спарфлоксацина (750 тыс. пациентов) серьезные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (обратимая желудочковая тахикардия) выявлены только у семи пациентов, трое из которых параллельно

принимали амиодарон и двое имели факторы риска заболевания сердечно-сосудистой системы. Для уменьшения вероятности или предотвращения удлинения QT необходимо не превышать дозу препарата. Факторы риска развития побочных эффектов спарфлоксацина со стороны сердечно-сосудистой системы: пожилой возраст, принадлежность к женскому полу, электролитный дисбаланс, заболевания сердца в анамнезе, прием лекарств, удлиняющих интервал QTc.

Фотосенсибилизация при использовании спарфлоксацина развивается у 8-10% пациентов (как серьезное побочное явление – менее 1%). По частоте фототоксических реакций спарфлоксацин уступает ломефлоксацину и флерофлоксацину, но превосходит другие фторхинолоны. Больные, получающие спарфлоксацин, должны избегать прямых солнечных лучей в течение всего периода лечения и пять первых дней после прекращения приема препарата. Можно предположить, что безопасный прием препарата с точки зрения развития возможной фотосенсибилизации может быть обеспечен во всех регионах Российской Федерации.

Характерные побочные эффекты фторхинолонов – развитие тендинитов – встречаются на фоне приема спарфлоксацина менее чем у 0,1% пациентов. Группы риска – пожилой возраст, системная глюкокортикостероидная терапия, почечная недостаточность.

Клиническая эффективность. На сегодняшний день методами доказательной медицины подтверждена эффективность спарфлоксацина в лечении туберкулеза [29].

Основными показаниями к терапии фторхинолонами являются устойчивость МБТ к классическим противотуберкулезным препаратам, а также сочетание туберкулеза с инфекционными поражениями нетуберкулезной природы. Большим достоинством этой группы лекарственных средств является высокий комплайнс (соблюдение режима дозирования), что позволяет реализовывать длительные режимы химиотерапии [1, 2, 17].

В настоящее время уже опубликовано много работ, в которых изучена эффективность фторхинолонов при туберкулезе. Начиная с конца 80-х годов XX столетия фторхинолоны sporadически использовали для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми МБТ или из-за непереносимости противотуберкулезных препаратов первого ряда. В настоящее время фторхинолоны являются обязательными препаратами, входящими в режимы химиотерапии для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми МБТ. Согласно Инструкции по химиотерапии, Приложение № 6 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», фторхинолоны входят в стандартные режимы химиотерапии IIБ и IV и с успехом доказали свою эффективность. В тоже время в Клинические рекомендации по лечению

туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, утвержденные в 2013 г. Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров», спарфлоксацин не вошел, что не отвечает требованиям рациональной фармакотерапии – преимущественному назначению наиболее эффективных и наиболее дешевых лекарственных препаратов. Следует отметить, что стоимость спарфлоксацина многократно ниже, чем у левофлоксацина и моксифлоксацина.

Выбор антибактериального препарата с наилучшим соотношением стоимость/эффективность остается одним из ключевых моментов эмпирической терапии инфекционных заболеваний. Данный показатель является следующим по важности после клинической эффективности и безопасности антибактериального препарата. Фармакоэкономический анализ применения широкого спектра антибактериальных препаратов при лечении пневмонии показал, что спарфлоксацин обладает оптимальным соотношением стоимость/эффективность по сравнению с другими средствами [1]. Поэтому применение спарфлоксацина может способствовать сокращению расходов на лечение инфекционных заболеваний органов дыхания, в том числе туберкулеза с МЛУ МБТ.

В Российской Федерации длительность применения спарфлоксацина в терапии туберкулеза с МЛУ МБТ ограничена тремя месяцами, однако в мире имеется опыт более длительного применения препарата [12, 13]. Так, применение спарфлоксацина в течение 15-18 месяцев описано в работе S. Rao [24]. В это исследование вошли пациенты с легочным туберкулезом, которые, помимо спарфлоксацина, получали изониазид и ПАСК. В заключении авторы делают вывод о высоком профиле безопасности, низкой стоимости лечения и доступности препарата.

S. Agarwal [9] применил спарфлоксацин в сочетании с канамицином, этионамидом и этамбутолом у 95 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, причем 90 из 95 больных получали спарфлоксацин в течение 20 недель. Прекращение бактериовыделения было достигнуто у 89% больных по данным микроскопии мокроты и у 79% больных по данным посева. R. Singla [22] при лечении туберкулеза легких с МЛУ МБТ назначал комбинацию с канамицином на три-четыре месяца, далее пациенты получали этионамид и спарфлоксацин до двух лет. Применение у пациентов с МЛУ МБТ спарфлоксацина в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, по мнению авторов, является эффективным и безопасным. Отмечено проявление фототоксичности, от легкой до умеренной степени, которая не потребовала отмены препарата. K. Sudhir [23] в результате клинического исследования фармакотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ делает вывод, что применение спарфлоксацина (400 мг в сутки в течение 20 недель) вместе с канамицином, этионамидом, пипразинамидом и этамбутолом имеет положительный эффект с приемлемой фототоксичностью.

В частности, из 124 пациентов спарфлоксацин был отменен из-за фототоксичности только у трех и из-за удлинения интервала QTc – у двух пациентов. Приведенные данные о частоте встречаемости этих побочных эффектов совпадают со значениями, приведенными в аннотации к препарату, однако следует отметить, что в данном исследовании доза спарфлоксацина была в два раза выше средней терапевтической дозы.

В другом исследовании [20] спарфлоксацин показал значительно более высокую эффективность по сравнению с такими фторхинолонами как ломефлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин и сравнимую с левофлоксацином и моксифлоксацином при лучшем профиле безопасности.

Проведенные международные исследования сравнительной активности фторхинолонов, проанализированные в обзоре CochraneDatabaseSystem (июль 2005) показали, что в сравнительных экспериментальных исследованиях ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина и спарфлоксацина наибольшую бактерицидную активность проявляет спарфлоксацин. Показано, что отсутствует перекрестная лекарственная устойчивость как между спарфлоксацином и основными противотуберкулезными препаратами, так и между спарфлоксацином и другими фторхинолонами, что позволяет эффективно использовать спарфлоксацин при устойчивости *M.tuberculosis* к другим фторхинолонам.

В г. Москве в 2006–2008 гг. под руководством М.И. Перельмана, Г.Б. Соколовой и Ю.Б. Белоусова, в соответствии с правилами качественной клинической практики, проведено комплексное изучение активности, эффективности и безопасности спарфлоксацина при лечении больных туберкулезом [3]. В исследование включено 60 больных туберкулезом легких, из них лиц мужского пола в возрасте 19–51 лет – 43 (71,7%), женского (в возрасте 20–46 лет) – 17 (28,3%). Выраженные симптомы интоксикации имели место у 91,7%. Наличие полости распада выявлено у 81,7%, бактериовыделение – у 100% больных, в 41% случаев была выявлена МЛУ МБТ, а у 43,4% пациентов высеяна разнообразная неспецифическая патоген-

ная микрофлора. Исследование показало, что спарфлоксацин проявляет высокую активность в отношении *M. tuberculosis*, с выраженным бактерицидным действием на чувствительные и лекарственно-устойчивые штаммы: минимальная подавляющая концентрация – 0,125–0,5 мкг/мл; минимальная бактерицидная концентрация – 0,25–1,0 мкг/мл. Все штаммы МБТ были чувствительны к спарфлоксацину. Включение спарфлоксацина в схему лечения больных туберкулезом легких, подобранную с учетом чувствительности *M. tuberculosis* и тяжести процесса, за три месяца лечения позволило ликвидировать симптомы интоксикации у 88,5% больных. За этот период прекращение бактериовыделения достигнуто у 86,1% больных с сохраненной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis* и у 70,8% больных при наличии МЛУ МБТ, закрытие полостей распада – у 38,8% и 30,6% больных, соответственно. Применение спарфлоксацина в течение трех месяцев характеризуется хорошим профилем безопасности, поскольку только у 3,3% больных зарегистрированы побочные реакции, носившие функциональный характер.

Таким образом, в настоящее время фторхинолоны можно рассматривать как перспективный класс противотуберкулезных химиопрепаратов, обладающих широким спектром антибактериальной активности. Основными показаниями к применению их при туберкулезе являются сопутствующие туберкулезу неспецифические воспалительные заболевания и лекарственная устойчивость МБТ. Среди фторхинолонов особое место занимает спарфлоксацин, так как он обладает самой высокой антигразной активностью, сбалансированной элиминацией, самым длительным периодом полувыведения, метаболической инертностью. Применение спарфлоксацина в комплексной терапии туберкулеза у больных с МЛУ МБТ или при непереносимости противотуберкулезных препаратов первого ряда позволяет достигнуть удовлетворительных клинико-рентгенологических и микробиологических результатов лечения при низкой частоте нежелательных явлений.

Литература

1. Лазарева Н.Б., Хайменова Т.Ю., Хайменов А.Я. Роль респираторных фторхинолонов в лечении туберкулеза легких при неэффективности препаратов первой линии // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 53 (5/6). – С. 14–20.
2. Падейская Е.Н. Спарфлоксацин - антибактериальный препарат широкого спектра действия // Рус. мед. журн. – 2002. – № 10 (3). – (Инфекции. Иммунология. Аллергология).
3. Соколова Г.Б., Хайменова Т.Ю., Лазарева Я.В., Хайменов А.Я. Спарфлоксацин в комплексной терапии туберкулеза легких // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 53 (5/6). – С. 21–27.
4. Степашин Ю.Г., Степашина В.Н., Шемакин И.Г. Молекулярные механизмы устойчивости микобактерии туберкулеза к лекарственным препаратам // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 4. – С. 39–43.
5. Aubry A., Pan X.S., Fisher L.M. et al. Mycobacterium tuberculosis DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48. – N. 4. – P. 1281–1288.
6. Balganesi T.S., Alzari P.M., Cole S.T. Rising standards for tuberculosis drug development // Trends in Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 29. – N. 11. – P. 576–581.
7. Bolhuis M.S., Panday P.N., Pranger A.D. et al. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams // Pharmaceutics. – 2011. – Vol. 3. – P. 865–913.

8. Dwyer D.J., Kohanski M.A., Hayete B., Collins J.J. Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in *Escherichia coli* // *Mol. Syst. Biol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 91. Published online 2007 March 13. doi: 10.1038/msb4100135.
9. Global overview of new anti-TB compounds / *Proceedings of the 17th Eur. Congr. of Clin. Microbiol. Infect. Dis. and 25th Int. Congr. of Chemotherapy.* – 2007.
10. <http://genolist.pasteur.fr/TubercuList>
11. <http://www.who.int/tdr/>
12. Huang C.S., Wu C.C. Observation of the clinical efficacy of sparfloxacin in the treatment of multiple drug resistance pneumonial tuberculosis // *Chinese J. Antibiotics.* – 2000. – Vol. 25. – N. 4. – P. 302–303.
13. Ji Y.M., Dong L.H., Wang Q., Yu W.Q. Short-term observation of curative effects in treatment of multiple-drug resistance pulmonary tuberculosis with sparfloxacin and ofloxacin // *J. Postgrad. Med.* – 2001. – Vol. 24. – N. 7. – P. 32–33.
14. Kawahara S., Tada A., Nagare H. Clinical evaluation of new quinolones as antituberculosis drugs // *Kekkaku.* – 1999. – Vol. 74. – N. 1. – P. 71–75.
15. Lalande V., Truffot-Pernot C.H., Paccaly-Moulin A., Grosset J. Powerful bactericidal activity of sparfloxacin (AT-4140) against *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Antimicrob. agents and chemother.* – 1993. – Vol. 37. – N. 3. – P. 407–413.
16. Lenaerts A.J., De Groote M.A., Orme I.M. Preclinical testing of new drugs for tuberculosis: current challenges // *Trends in Microbiology.* – 2008. – Vol. 16. – N. 2. – P. 48–54.
17. Lubasch A., Erbes R., Mauch H., Lode H. Sparfoxacin in the treatment of drug resistant tuberculosis or intolerance of first line therapy // *Eur. Resp. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 641–646.
18. Mitchison D., Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16. – N. 6. – P. 724–732.
19. Pranger A.D., Alffenaar J.W.C., Aarnoutse R.E. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach // *Current Pharmaceutical Design.* – 2011. – Vol. 17. – N. 27. – P. 2900–2930.
20. Shandil R.K., Jayaram R., Kaur P. et al. Moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*: evaluation of in vitro and pharmacodynamic indices that best predict in vivo efficacy // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – N. 2. – P. 576–582.
21. Singh M., Chauhan D.S., Gupta P. et al. In vitro effect of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Agra & Kanpur region of north India // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 129. – P. 542–547.
22. Singla R., Gupta S., Gupta R., Arora V.K. Efficacy and safety of sparfloxacin in combination with kanamycin and ethionamide in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients: preliminary results // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, N. 6. – P. 559–563.
23. Struwe M., Greulich K.O., Perentes E. et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – N. 3. – P. 699–704.
24. Sukhesh R.A.O. Uncontrolled trial of sparfloxacin in retreatment of pulmonary tuberculosis // *Respirology.* – 2004. – Vol. 9. – N. 3. – P. 402–405.
25. Sun W., Wenyi C., Cunzhi L. et al. A randomized controlled study of sparfloxacin and ofloxacin in the treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis // *Chinese J. Antibiotics.* – 2000. – Vol. 25. – N. 1. – P. 52–54.
26. Wade M.M., Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Front. Biosci.* – 2004. – Vol. 9. – P. 975–994.
27. Wei S., Wenyi C., Cunzhi L. et al. A randomized controlled study of sparfloxacin and ofloxacin in the treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis // *Chinese J. Antibiotics.* – 2000. – Vol. 25. – N. 1. – P. 53–55.
28. Zhang Z., Lu J., Wang Y. et al. Prevalence and molecular characterization of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 364–369.
29. Ziganshina L.E., Squire S.B. Fluoroquinolones for treating tuberculosis: review // *The Cochrane Library.* – 2009. – Issue 1. – <http://www.thecochranelibrary.com>

Сведения об авторах

Карева Елена Николаевна – профессор кафедры молекулярной фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 119121, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 9а

Тел.: + 7 (499) 264-60-05, + 7 (968) 546-22-80

e-mail: elenakareva@mail.ru

Богородская Елена Михайловна – директор ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10

Тел. + 7 (499) 268-00-05

e-mail: mnpctbdir2012@yandex.ru