

Современные возможности фторхинолонов: пазуфлоксацин

О.И. Бутранова^{✉1}, С.К. Зырянов^{1,2}, А.Р. Мельникова¹, А.Е. Мацепуро¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Фторхинолоны (ФХ) являются одной из наиболее ценных групп антибактериальных препаратов в клинической практике. Ципрофлоксацин и левофлоксацин – препараты, вносящие наибольший вклад в структуру потребления ФХ как в Российской Федерации, так и в мире. Широкое применение ФХ в последние годы сопровождается интенсивным ростом антибиотикорезистентности основных возбудителей, включая группу ESKAPE, что ограничивает возможности эффективной антибиотикотерапии широкого спектра инфекционных заболеваний (ИЗ). В данной ситуации привлекательной выглядит возможность включения в схемы ведения пациентов с ИЗ нового для российского фармацевтического рынка ФХ – пазуфлоксацина, который представляет собой ФХ III поколения, чей спектр антибактериального действия, как продемонстрировано, приближен к таковому бета-лактаманного антибактериального препарата цефтазидима. Рассмотренные в обзоре исследования свидетельствуют о высоком уровне клинической эффективности и безопасности приведенного ФХ, что указывает на широкие перспективы его применения в лечении ИЗ в условиях растущей антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: фторхинолоны, пазуфлоксацин, антибиотикорезистентность, инфекционные заболевания

Для цитирования: Бутранова О.И., Зырянов С.К., Мельникова А.Р., Мацепуро А.Е. Современные возможности фторхинолонов: пазуфлоксацин. Терапевтический архив. 2025;97(6):509–521. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203268

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Current prospects of fluoroquinolones: pazufloxacin. A review

Olga I. Butranova^{✉1}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Anna R. Melnikova¹, Anastasia E. Matsepuro¹

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Abstract

Fluoroquinolones (FQ) are one of the most valuable groups of antibacterial drugs in clinical practice. Ciprofloxacin and levofloxacin are drugs with the largest contribution to the structure of FQ consumption both in the Russian Federation and in the world. The widespread use of FQ in recent years has been accompanied by an intensive growth of antibiotic resistance of the main pathogens, including those from the ESKAPE group, which limits the possibilities of effective antibiotic therapy for a wide range of infectious diseases. In this situation, we have an attractive possibility of including a new FQ for the Russian pharmaceutical market, pazufloxacin, in the treatment regimens for patients with infectious diseases. This is a third-generation FQ, whose spectrum of antibacterial action, as has been demonstrated in the published studies, is close to that of the beta-lactam ABP ceftazidime. The studies considered in our narrative review indicate a high level of clinical efficacy and safety of this FQ, which suggests broad prospects for its use in the treatment of infectious diseases taking into account accelerated antibiotic resistance.

Keywords: fluoroquinolones, pazufloxacin, antibiotic resistance, infectious diseases

For citation: Butranova OI, Zyryanov SK, Melnikova AR, Matsepuro AE. Current prospects of fluoroquinolones: pazufloxacin. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(6):509–521. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203268

Введение

История применения антибактериальных препаратов (АБП) свидетельствует о достаточно быстром возникновении такого феномена, как антибиотикорезистентность (АБР). Так, первые случаи резистентности к сульфаниламидам (внедрены в практику с начала 30-х гг. XX в.) отмечены уже в 1938 г. [1], а первая работа, в которой описана резистентность к пенициллину, опубликована в 1942 г. [2]. Тем не менее на протяжении большей части XX в. скорость выхода на фармацевтический рынок новых групп АБП и новых представителей отдельных классов препаратов в

значительной степени превышала скорость формирования АБР, что позволило изменить структуру смертности во всем мире: первое место перешло от инфекционных заболеваний (ИЗ) к хроническим неинфекционным, прежде всего сердечно-сосудистым, и раку [3]. XXI в. – период, когда скорость формирования АБР значительно опережает процессы вывода на рынок новых АБП. Согласно опубликованным оценкам в 2050 г. даже при наилучшем сценарии количество летальных случаев, связанных с АБР, увеличится до 8,22 млн [4]. К наиболее уязвимым группам пациентов, по данным анализа бремени болез-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Бутранова Ольга Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУЗ ГКБ №24

Мельникова Анна Романовна – студентка Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Мацепуро Анастасия Евгеньевна – студентка Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

✉ Olga I. Butranova. E-mail: butranova-oi@rudn.ru; ORCID: 0000-0001-7729-2169

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Anna R. Melnikova. ORCID: 0009-0002-1474-5014

Anastasia E. Matsepuro. ORCID: 0009-0000-1961-609X

ней, связанных с АБР, в 1990–2021 гг., относятся новорожденные и лица старше 70 лет [4]. Значительный вклад в АБР внесло активное необоснованное назначение АБП пациентам с новой коронавирусной инфекцией, в частности в группе пациентов, принимавших АБП, у которых среднее количество генов множественной лекарственной устойчивости более чем в 2 раза превышало таковое у тех, кто АБП не получал (47,0 [95% доверительный интервал – ДИ 46,0–51,2] против 21,5 [95% ДИ 7,0–43,9]) [5]. Среди наиболее опасных патогенов как в настоящее время, так и в будущем доминирующая роль определена для группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.) [6]. Количество эффективных в отношении данных возбудителей АБП драматически снижается. Результаты анализа глобального бремени АБР за 1990–2021 гг. позволили установить десять наиболее опасных с точки зрения развития летального исхода комбинаций «микроорганизм + АБП», 3 из которых включают фторхинолоны (ФХ) (с *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*) [4]. Риски обозначенных комбинаций обусловлены высокой распространенностью АБР, что является прямым следствием широкого использования препаратов в человеческой популяции [7].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения ФХ относятся к АБП «ограниченного» доступа (Watch). Как в мире, так и в России основной тенденцией последних лет является увеличение доли группы Watch в общей структуре потребления. Так, в России в 2008–2022 гг. отмечен рост на 25,4% (с 38 до 63,4%) [8], при этом наибольший вклад наблюдали со стороны увеличения потребления АБП в госпитальном сегменте. Оценивая DDD (Defined Daily Dose – установленная дневная доза), авторы обнаружили, что наибольший рост потребления АБП в стационаре приходился именно на группу ФХ: с 18 в 2010 г. до 29 DDD в 2022 г.

В странах Евросоюза наибольший объем потребления приходится на ФХ II поколения, прежде всего на ципрофлоксацин. В целом в 2017 г. анализ объема потребления ФХ в Евросоюзе (DDD на 1 тыс. жителей в день) выявил четырех лидеров: ципрофлоксацин (48,6%), левофлоксацин (28,8%), норфлоксацин (10,4%) и моксифлоксацин (7,2%). В 2009–2017 гг. наибольший рост потребления обнаружен для левофлоксацина (на 17%), для остальных ФХ, таких как ципрофлоксацин, моксифлоксацин, он не претерпел значительных изменений, тогда как, наоборот, рост потребления норфлоксацина снизился [9]. В России лидером среди ФХ также является левофлоксацин. Анализ количества DDD на 1 тыс. жителей в день обнаружил рост потребления данного ФХ в амбулаторном сегменте с 0,5 в 2017 г. до 1,3 в 2012 г., а в госпитальном – с 0,34 до 0,71 [10].

В основе широкого использования ФХ лежит, несомненно, их высокая ценность. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность ФХ в лечении инфекций, вызванных штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). Более того, для ФХ обнаружены преимущества в сравнении с карбапенемами. По данным С. Ло и соавт. (2017 г.), применение ципрофлоксацина и левофлоксацина сопровождалось меньшими значениями 30-дневной летальности у пациентов с инфекциями, вызванными ESBL-штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*, в сравнении с карбапенемами (8,3% против 23,3%) [11]. Близкие тенденции показаны и в ретроспективном исследовании, включавшем анализ данных пациентов за 12-летний период в Испании

(2004–2015 гг.; пациенты с бактериемией, вызванной резистентными штаммами *Enterobacteriaceae*; 59 человек в группе карбапенемов и 42 в группе альтернативных АБП, включая ФХ). Неудача антибиотикотерапии отмечена у 15% человек в группе карбапенемов против 5% в группе альтернативных АБП, а длительность госпитализации также была выше в первом случае (медиана – 7 дней [межквартильный размах – 5–10 дней] против 12 дней [межквартильный размах – 9–18 дней]; $p < 0,001$) [12].

Тем не менее в настоящее время вопрос рисков, связанных с применением ФХ, является критическим при обсуждении оптимальных вариантов антибиотикотерапии пациентов с инфекциями, вызванными представителями группы ESKAPE, что прежде всего касается ФХ с наибольшей частотой применения в течение длительного времени – ципрофлоксацина. В Российской Федерации картину резистентности к ФХ можно проиллюстрировать следующими данными: доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* в 2015 г. составляла 61,2% [13], среди изолятов *Enterococcus* spp. 68,2% было резистентно к ципрофлоксацину, *A. baumannii* обнаружил практически абсолютную резистентность к данному ФХ – 99% [14]. Кросс-секционное ретроспективное исследование, в котором оценивали показатели АБР возбудителей инфекций мочевыводящих путей (с сентября 2022 по февраль 2023 г., г. Бухарест, Румыния), продемонстрировало рост АБР основных патогенов к левофлоксацину, причем как грам-отрицательных (средний общий уровень АБР – 32,3%; среди изолятов *Enterococcus* spp. было резистентно 50%, среди *E. coli* – 32,06%, среди *Klebsiella* spp. – 25,64%), так и грамположительных (средний уровень АБР – 42,9%) [15].

Исходно высокая клиническая ценность группы ФХ делает актуальным поиск новых стратегий, направленных на пролонгацию выживаемости данной группы АБП в качестве эффективного инструмента антибиотикотерапии. Одним из таких инструментов является использование представителей, ранее широко не применявшихся в клинической практике и имеющих потенциал противодействия распространению АБР. Среди ФХ относительно новым препаратом для российского фармацевтического рынка является пазуфлоксацин. Обзор посвящен анализу опубликованных данных, освещающих фармакокинетические, фармакодинамические и клинические характеристики рассматриваемого ФХ.

История создания пазуфлоксацина

В основу поиска, приведшего к разработке пазуфлоксацина, легли характеристики налидиксовой кислоты – прототипа хинолонового АБП. С точки зрения химической структуры, в отличие от существующих хинолоновых АБП нового поколения, имеющих характерную связь C-N (связь углерод-азот) с боковой цепью в 7-м положении атома углерода, налидиксовая кислота имеет связь C-CH₃ (связь углерод-углерод). Исследования действия хинолоновых соединений на центральную нервную систему (ЦНС) в опытах *in vivo* показали, что судорожное действие было сильнее при наличии связи C-N и слабее при наличии связи C-C в 7-м положении скелета. Так, налидиксовая кислота не вызывала судорог в отличие от эноксацина и норфлоксацина [16]. Этапы модификации хинолоновых структур, лежащие в основе создания пазуфлоксацина, представлены на рис. 1, включают параллельное усовершенствование как фармакокинетических параметров (например, повышение величины биодоступности при пероральном введении и концентрации в плазме крови, тканях, а также внутри клеток), так и

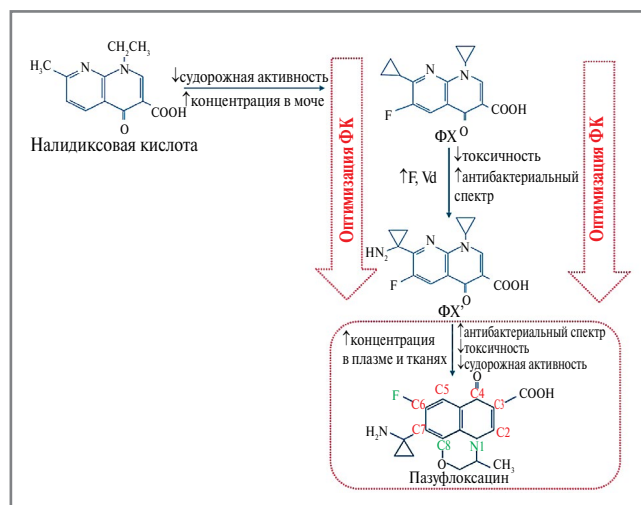


Рис. 1. Этапы модификации хинолоновых структур, лежащие в основе создания пазуфлоксацина.

Примечание. ФК – фармакокинетика, ФД – фармакодинамика, F – биодоступность, Vd – объем распределения.

Fig. 1. Stages of modification of quinolone structures underlying the development of pazufloxacin.

фармакодинамических характеристик (отсутствие судорожной активности, минимизацию токсичности, расширение антибактериального спектра действия).

Уделяя особое внимание взаимосвязи между типом связи с боковой цепью в 7-м положении атома углерода (C7) и степени воздействия на ЦНС, исследователи искали соединения с высокой антибактериальной активностью, способные формировать высокие концентрации в крови как при парентеральном, так и при пероральном введении. Параллельно учитывали показатели токсичности: из возможного числа кандидатов отбирали те, которые не проявляли судорожной активности и не давали прочих значимых токсических реакций. Предшественник, синтезированный на I этапе, имел замену нафтиридина в исходном ядре, типичном для налидиксовой кислоты, на хинолин, включал атом фтора в положении C6 и различные алкильные, циклоалкильные боковые группы в положении C7. Далее синтезировано соединение с улучшенной фармакокинетикой (формирование высокой концентрации в крови и тканях) и фармакодинамикой (минимальные токсические свойства, отсутствие значимого влияния на ЦНС). Включение оксазинового кольца позволило увеличить антибактериальную активность и получить спектр действия, сравнимый с таковым для цiproфлоксацина и офлоксацина. В итоге выявлено, что пазуфлоксацин не имеет судорожной активности, обладает минимальной токсичностью, включая меньшую цитотоксичность по сравнению с цiproфлоксацином и офлоксацином, а также более селективное ингибирование ДНК-гиразы бактерий и топоизомеразы II [17].

Фармакокинетика

Пазуфлоксацин – ФХ, формирующий высокие концентрации как при парентеральном, так и при энтеральном введении. После однократного внутривенного введения пазуфлоксацина среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) для дозы 500 мг составило $18,6 \pm 6,1$ мг/л, для дозы 1000 мг – $35,4 \pm 7,9$ мг/л [18]. Продemonstrированные значения значительно превосходят величины C_{max} для левофлоксацина – 5,4 мг/л при однократном приеме

500 мг [19] и 10,05 мг/л для дозы 15,8 мг/кг [20], моксифлоксацина, для которого средние величины C_{max} составляют от 0,29 мг/л для дозы 50 мг и до 4,73 мг/л для дозы 800 мг [21], а также ряда других ФХ (табл. 1).

Средний кажущийся объем распределения пазуфлоксацина составляет 57,1 л, период полувыведения – 1,5–8,5 ч, доля препарата, выводимого в неизменном виде с мочой, – 70%. Считается, что пазуфлоксацин выводится с мочой преимущественно путем канальцевой секреции. Известно, что именно выраженное снижение почечной функции может указывать на необходимость коррекции дозы (при клиренсе креатинина <20 мл/мин рекомендовано введение 500 мг 1 раз в сутки), но не собственно пожилой возраст [22]. Пазуфлоксацин формирует высокие концентрации в различных органах и тканях, включая мочевыделительные пути и желчные протоки [23], простату [18], дыхательные пути [24], мышцы [25]. Интересно отметить, что пазуфлоксацин создает идентично высокие концентрации как в интерстициальном пространстве, так и внутри клеток, что отличает его от других ФХ, в частности от цiproфлоксацина, офлоксацина, распределяющихся преимущественно во внутриклеточном пространстве [25]. Значимой деградации препарат не подвергается, а нарушение функции печени, в том числе выраженное, не является противопоказанием для пазуфлоксацина [26].

Указанные особенности фармакокинетики пазуфлоксацина выгодно выделяют его в ряду многих других АБП. Сравнительные фармакокинетические параметры ФХ представлены в табл. 1.

Для пазуфлоксацина не опубликовано данных, свидетельствующих о наличии способности ингибировать или индуцировать цитохромы P540, что предполагает меньший риск фармакокинетических лекарственных взаимодействий в сравнении с рядом прочих ФХ. Офлоксацин, флероксацин и темафлоксацин способны в определенной степени ингибировать изоферменты системы цитохрома P450, а цiproфлоксацин, эноксацин и пефлоксацин могут повышать концентрацию теофиллина до токсических значений [30]. Повышение концентрации теофиллина под действием пазуфлоксацина отмечено лишь на 5-й день регулярного приема [31].

Влияние других препаратов на фармакокинетику пазуфлоксацина может проиллюстрировать работа S. Lou и соавт. (2007 г.), в которой показаны увеличение периода полувыведения данного ФХ на фоне применения азитромицина и отсутствие изменений фармакокинетических параметров при одновременном введении цефоперазона [32].

Фармакодинамика

Бактерицидный эффект ФХ основан на способности связываться с двумя мишенями – ДНК-гиразой и ДНК-топоизомеразой IV. Структура ФХ определяет степень и длительность взаимодействия с указанными ферментами. Наличие карбонильных групп в положениях атома углерода C3 и C4 критично для взаимодействия с ферментами: при участии кислорода данных групп и четырех молекул воды формируется связь с некаталитическим ионом Mg^{2+} . В итоге формируется стабильный комплекс «ФХ-фермент-ДНК», блокирующий репликацию ДНК и синтез РНК, что является основой необратимого действия ФХ [33, 34].

Минимальная структурная единица в молекуле хинолона, отвечающая за наличие антибактериальной активности, – кольцо, включающее двойную связь в положении атомов C2–3 и свободную кетонную группу в положении C4 [34]. Внедрение атома фтора в положении C6 привело к созданию

Таблица 1. Сравнительные фармакокинетические параметры ФХ
Table 1. Comparative pharmacokinetic parameters of fluoroquinolones (FQ)

Препарат	C _{max}	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Метаболизм	Выведение
Налидиксовая кислота [27]	–	–	93	1,1–2,5	В печени. Основной метаболит – гидроксиналидиксовая кислота	Основной путь – почки. С калом – менее 4%
Ципрофлоксацин [28]	200 мг внутривенно 2 раза в день: 4,94±2,9 мг/л	2–3	20–40	4–5	Метаболизируется под действием изофермента CYP1A2. Основные метаболиты: оксоципрофлоксацин и сулоципрофлоксацин; второстепенные метаболиты: дезэтилен ципрофлоксацин и формилципрофлоксацин	Почки (27–46% в неизменном виде) и печень (до 62%)
Левовфлоксацин [19, 20, 29]	500 мг однократно: 5,4 мг/л; введение в среднем 15,8 мг/кг: 10,05 мг/л	1,1–1,2	24–38	6–8	Минимальный, метаболиты – десметил-левофлоксацин и левофлоксацин-N-оксид (менее 5% дозы)	Основной путь – почки (87% в неизменном виде), с калом – менее 4%
Моксифлоксацин [21]	50 мг: 0,29 мг/л; 800 мг: 4,73 мг/л	1,7–2,7	50	11,5–15,6	Около 50% дозы метаболизируется посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатом. Цитохромы P450 не участвуют в метаболизме	До 20% в неизменном виде почками, до 25% – с калом
Пазуфлоксацин [18, 22–26]	500 мг: 18,6 мг/л; 1000 мг: 35,4 мг/л	~1	Нет данных	1,5–8,5	Значимому метаболизму не подвергается	Почки (в неизменном виде 90%)

II поколения, а именно ФХ, и способствовало увеличению активности против основных грамотрицательных возбудителей (*K. pneumoniae*, *E. coli* и других представителей *Enterobacteriaceae*). Первым широко используемым ФХ стал норфлоксацин, который достаточно быстро сменил ципрофлоксацин. Структурным отличием препаратов II поколения помимо атома фтора стало внедрение пиперазинового кольца в положении C7, что позволило расширить спектр активности и повысить пероральную биодоступность [34]. Для типичного представителя III поколения – левофлоксацина – характерно наличие дополнительного кольца, связывающего атомы в положениях N1 и C8, что дает дополнительную активность против грамположительных бактерий и *P. aeruginosa* [35]. Пазуфлоксацин отличает наличие аминоциклопропильной группы, что наряду с типичными для III поколения особенностями строения обуславливает наличие широкого спектра действия и способность выраженно ингибировать оба фермента – топоизомеразу IV и ДНК-гиразу. Метоксизаместитель в положении C8 получило IV поколение (гатифлоксацин, моксифлоксацин), что привело к появлению активности против анаэробов [35]. В целом спектр антимикробной активности ФХ определяет внедрение атома фтора в C6 и наличие дополнительных групп в положениях N1, C7 и C8. Фармакокинетические свойства (повышение биодоступности при пероральном приеме и способность создавать высокие концентрации в различных органах и тканях) зависят от особенностей строения заместителей в положениях N1 и C7. Структурные особенности ФХ представлены на рис. 2.

Наличие заместителей (R) в ключевых положениях (N1, C7, C8) меняет фармакодинамические и фармакокинетические

свойства препаратов данной группы: R1 и R7 – усиление бактерицидного действия и улучшение фармакокинетических свойств; R8 – повышение активности против грамположительных бактерий и анаэробов.

Сравнительная оценка минимальной подавляющей концентрации (МПК) различных ФХ в отношении мутантных штаммов *S. aureus*, содержащих мутации *gyrA* и *grlA*, позволила установить степень селективности ФХ к топоизомеразе IV и ДНК-гиразе путем расчета отношения МПК_{gyrA}/МПК_{grlA} [36]. Основываясь на полученных величинах отношений, все ФХ разделены на 3 типа.

Тип I – ФХ, блокирующие топоизомеразу IV (норфлоксацин, эноксацин, флероксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин): МПК_{gyrA}/МПК_{grlA}<1.

Тип II – ФХ, блокирующие ДНК-гиразу (спарфлоксацин и надифлоксацин): МПК_{gyrA}/МПК_{grlA}>1.

Тип III – ФХ, блокирующие и топоизомеразу IV, и ДНК-гиразу (гатифлоксацин, пазуфлоксацин, моксифлоксацин и клинафлоксацин): МПК_{gyrA}/МПК_{grlA}=1.

Блокада одновременно двух ферментов позволяет ФХ обеспечить максимально выраженный бактерицидный эффект. Обнаруженное для пазуфлоксацина отношение МПК_{gyrA}/МПК_{grlA}=1 делает этот препарат более близким IV поколению ФХ.

Скорость развития бактерицидного эффекта ФХ коррелирует с МПК ФХ: при увеличении концентраций >МПК×2 эффект достигается в среднем за 12 ч, при более значимом увеличении (≥МПК×5) – через несколько часов [33]. Взаимосвязь ФК, фармакодинамики и бактериологической эффективности АБП в случае ФХ описывают

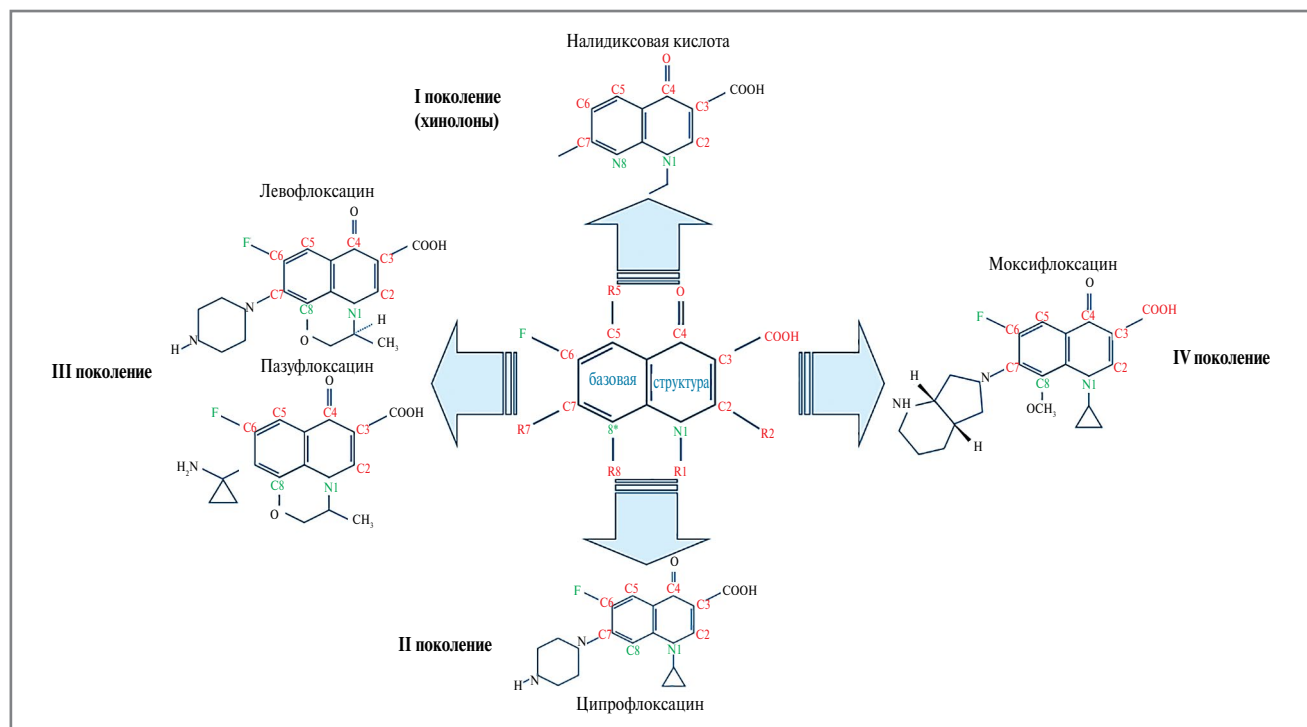


Рис. 2. Структура хинолонов и ФХ в зависимости от поколения.

Fig. 2. The structure of quinolones and FQ depending on the generation.

такие фармакокинетические и фармакодинамические параметры, как отношение площади под фармакокинетической кривой, наблюдаемой в течение 24 ч (AUC_{24}), к величине МПК и отношение величины C_{max} к МПК. На моделях *in vivo* продемонстрировано, что терапевтическая эффективность пазуфлоксацина коррелирует именно с AUC_{24}/MPK и C_{max}/MPK [37]. Исследования позволили установить значения AUC_{24}/MPK , свидетельствующие о различной антибактериальной активности ФХ. В целом при величине 30–60 наблюдается преимущественно бактериостатическое действие, а значение более 100 указывает на бактерицидное действие, максимальное проявление которого достигается при $AUC_{24}/MPK > 250$ (эрадикация возбудителей в течение 24 ч) [38]. Данная информация является усредненной, а в случае ряда возбудителей возможны иные интерпретации указанных отношений (в частности, для ряда грамотрицательных возбудителей современные данные указывают на значительно более низкие величины как предпочтительные).

Спектр активности

Для ФХ II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин) антибактериальная активность направлена, прежде всего, против грамотрицательных возбудителей. Начиная с III поколения появляется большая активность против грамположительных микроорганизмов, с IV – дополнительно против анаэробов. Пазуфлоксацин, являясь представителем III поколения, имеет спектр активности, близкий к левофлоксацину (действие на грамположительную и грамотрицательную микрофлору), тем не менее для него, благодаря структурным особенностям и типу взаимодействия с ферментами-мишенями, характерны некоторые свойства IV поколения.

Активность пазуфлоксацина в отношении грамположительных возбудителей может быть проиллюстриро-

вана следующими данными. Отношение AUC_{24} к МПК пазуфлоксацина для 50% исследованных штаммов метициллин-чувствительного *S. aureus* (МПК50) составило 215,36 для дозы 300 мг и 309,60 для дозы 500 мг, а в случае *Streptococcus pneumoniae* – 107,68 и 154,80 соответственно [39]. Авторы установили дозу пазуфлоксацина, предотвращающую селекцию мутантных штаммов стафилококка, которая оказалась равной 500 мг [39]. Принимая во внимание тот факт, что чем выше значение AUC_{24}/MPK , тем более выражено антибактериальное действие, полученные значения указывают на высокую активность пазуфлоксацина против, прежде всего, *S. aureus*. Сравнение с другими ФХ иллюстрируют представленные далее данные. В результате исследования действия ципрофлоксацина против *S. aureus* обнаружено, что его введение в дозе 500 мг каждые 12 ч сопровождалось величиной AUC_{24}/MPK , равной 107,2, а в дозе 750 мг каждые 12 ч она составила 214,4 [40]. Для левофлоксацина достижение высоких значений AUC_{24}/MPK против *S. aureus* отмечено при его введении в сверхвысокой дозе (100 мг/кг/сут) – 234,7 [41].

Интерпретируя данные о МПК ФХ в отношении грамотрицательных возбудителей, необходимо отметить изменения в величинах их пограничных значений для представителей *Enterobacteriaceae* (обновления в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов – CLSI). С учетом обновлений резистентность *Enterobacteriaceae* к ципрофлоксацину отмечается при значении ≥ 1 мкг/мл, а к левофлоксацину – при ≥ 2 мкг/мл. Отдельно выделяют *P. aeruginosa*: резистентность к ципрофлоксацину регистрируют при ≥ 2 мкг/мл, а к левофлоксацину – при ≥ 4 мкг/мл [42, 43].

Опубликованные работы свидетельствуют о высокой активности пазуфлоксацина в отношении грамотрицательных микроорганизмов. В частности, для *E. coli* МПК пазуфлоксацина значительно ниже в сравнении с левофлоксацином,

гатифлоксацином и моксифлоксацином (0,02 мкг/мл против 0,2 мкг/мл, 0,04 мкг/мл и 0,125 мкг/мл соответственно) [44]. Пазуфлоксацин отмечен в числе 7 АБП, максимально активных против уропатогенной *E. coli* в современных условиях. В исходный анализ включено 1524 соединения, на II этапе среди них выявлено 33 наиболее активных препарата (12 ФХ, 15 беталактамов, 3 тетрациклина, а также колистин, клофоктол и амикацин), в финале установили 7 АБП-лидеров, включивших пазуфлоксацин, тосуфлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, клинафлоксацин, цефменоксим и колистин [45]. Исследования обнаружили идентичные значения минимальных концентраций пазуфлоксацина, подавляющих рост 90% (МПК90) штаммов *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *E. coli*, равные 0,025 мкг/мл [46]. Сравнительные данные о МПК90 пазуфлоксацина и других ФХ против основных представителей энтеробактерий и ряда других возбудителей получены в исследовании М. Fukuyama и соавт. (1996 г.). МПК90 пазуфлоксацина составила 0,05 мкг/мл для *Shigella* spp., 0,05 мкг/мл для *Salmonella* spp., 0,1 мкг/мл для *E. coli*, 0,0125 мкг/мл для *V. cholerae* и 0,2 мкг/мл для *V. parahaemolyticus*. Полученная МПК90 пазуфлоксацина в отношении *Shigella* spp. была сопоставима со значением ципрофлоксацина и в 4 раза ниже таковой для офлоксацина [47]. В случае *Salmonella* spp. МПК90 пазуфлоксацина была сопоставима со значением, полученным для тосуфлоксацина, и в 2–8 раз ниже, чем для ципрофлоксацина и офлоксацина. В целом авторы отметили наличие у пазуфлоксацина наиболее выраженной антибактериальной активности в отношении протестированных микроорганизмов в сравнении с ципрофлоксацином, офлоксацином, тосуфлоксацином и налидиксовой кислотой [47].

Моделирование Монте-Карло позволило оценить вероятность достижения целевых МПК пазуфлоксацина в ткани простаты (2 мкг/мл) для различных режимов дозирования. Вероятность составила более 90% при введении как 500 мг каждые 24 ч, так и 1000 мг каждые 12 ч, что свидетельствовало о потенциальной эффективности данного ФХ при лечении инфекций простаты, вызванных *E. coli* и *K. pneumoniae* [18]. Аналогичное моделирование с использованием данных о концентрации пазуфлоксацина в желчи позволило установить максимальную эрадикацию возбудителей при следующих режимах дозирования пазуфлоксацина: 0,5-часовая инфузия 500 мг каждые 8 ч или 0,5-часовая инфузия 1000 мг каждые 12 ч. Применение указанных режимов позволяло достичь величины AUC/МПК, равной 100, и $C_{\max}$ /МПК, равной 8 (при МПК 2 мг/л), что свидетельствует о высокой антибактериальной активности пазуфлоксацина против основных возбудителей инфекций желчевыводящих путей – *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* [48].

Важно отметить наличие у пазуфлоксацина активности против возбудителя *P. aeruginosa*, в отношении которого препарат продемонстрировал концентрационно-зависимый бактерицидный эффект. Авторы привели значение МПК, равное 0,5 мкг/мл [48]. В исследованиях, опубликованных в значительно более ранний период (1999 г.), МПК пазуфлоксацина для *P. aeruginosa* отмечена на более высоком уровне – 0,78 мкг/мл [49]. Учитывая роль отношения AUC24/МПК, необходимо остановиться на работе Y. Umezaki и соавт. (2022 г.). Авторы продемонстрировали, что ингибирование роста *P. aeruginosa* достигается при величине AUC24/МПК, равной 46,1, а эрадикация возбудителя – при 100,8. Отношение $C_{\max}$ /МПК для достижения указанных целей должно составлять 5,5 и 10,8 соответственно [37]. X. Wang и соавт. (2009 г.) обнаружили

эффективность пазуфлоксацина против *P. aeruginosa* при использовании в дозах 300 и 500 мг [39]. В отношении ципрофлоксацина (400 мг 3 раза в день, МПК 1 мкг/л) и левофлоксацина (750 мг 1 раз в день, МПК 2 мкг/мл) отношения AUC/МПК для *P. aeruginosa* определены как 33 и 34 соответственно [50].

В отношении еще одного значимого патогена из группы ESKAPE – *A. baumannii* – МПК90 пазуфлоксацина составила 0,7 мкг/мл, что идентично значению левофлоксацина и меньше, чем для ципрофлоксацина (0,8 мкг/мл). Минимальная концентрация, предотвращающая формирование мутантных (резистентных) штаммов, составила 5,6 мкг/мл, что также было меньше, чем для ципрофлоксацина (12,8 мкг/мл) [51].

III поколение ФХ не оказывает клинически значимое действие на анаэробы. В связи с этим интересно отметить, что по данным опубликованных исследований пазуфлоксацин обладает антибактериальной активностью в отношении таких возбудителей, как *Bacteroides* spp. и *Prevotella* spp. В исследованиях продемонстрировано, что МПК пазуфлоксацина в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis* и *Peptostreptococcus magnus* (современное наименование – *Finegoldia magna*) составляет 6,25 мкг/мл, а для *Prevotella bivia* – 12,5 мкг/мл [49].

Кроме того, ФХ обладают активностью против внутриклеточных возбудителей, что также характерно для пазуфлоксацина. В отношении *Legionella* spp. пазуфлоксацин продемонстрировал высокую эффективность *in vitro*. МПК90 составила 0,032 мг/л, что сопоставимо с величинами МПК90 для левофлоксацина, ципрофлоксацина, гареноксацина и значительно ниже в сравнении с величинами для таких макролидов, как эритромицин и азитромицин (2,0 мг/л) [52]. Еще в одном исследовании пазуфлоксацин отмечен как препарат с активностью против легионелл, несколько превосходящей таковую левофлоксацина. МПК90 (внеклеточная активность) составила 0,03 мкг/мл, МПК90 (внутриклеточная активность) – 0,06 мкг/мл [53]. Приведенные данные особенно важны с учетом возрастающей значимости легионелл как возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии: в настоящее время легионеллы – одна из трех наиболее распространенных причин госпитализации пациентов с внебольничной пневмонией в отделение интенсивной терапии [54]. Согласно современным российским данным о частоте выявления возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, вторым по частоте определения возбудителем после *S. pneumoniae* (28%) стали представители *Legionella* spp. (12%), при этом на долю *Mycoplasma pneumoniae* пришлось всего 2% [55].

Обширный опыт применения пазуфлоксацина в Японии обнаружил его мощное антибактериальное действие (бактерицидное) в отношении штаммов, устойчивых к цефалоспорином, карбапенемам и аминогликозидам [17]. Согласно клиническим данным выявлена близость показателей эффективности, безопасности пазуфлоксацина и беталактамного антибиотика цефалоспоринового ряда цефтазидима в лечении среднетяжелых и тяжелых инфекций [17].

Учитывая тот факт, что в современной клинической практике высоко распространена комбинированная антибиотикотерапия, важно отметить возможные фармакодинамические взаимодействия между пазуфлоксацином и другими АБП. Результаты исследования *in vitro* с использованием 27 штаммов *P. aeruginosa* обнаружили синергизм пазуфлоксацина при использовании совместно с цефалоспорином (цефтазидим, цефозопран), карбапенемами

Таблица 2. Перекрестная резистентность ФХ и других АБП (по данным химической генетики библиотеки делеций одного гена *E. coli* для 40 АБП)

Table 2. Cross-resistance to FQ and other antimicrobials (according to the chemical genetics data of the library of single gene deletions of *E. coli* for 40 antimicrobials)

ФХ	АБП с перекрестной резистентностью
Налидиксовая кислота	Спирамицин, сульфамонометоксин, нитрофурантоин, пиперациллин и тигециклин
Ципрофлоксацин	Левифлоксацин, ломефлоксацин, миноциклин, тигециклин, доксициклин, пиперациллин, мециллинам
Ломефлоксацин	Налидиксовая кислота, пиперациллин, сульфамонометоксин, тетрациклин, триметоприм
Левифлоксацин	Налидиксовая кислота, тетрациклин, миноциклин, тигециклин, рифампицин, триметоприм, пиперациллин, нитрофурантоин

Примечание. Таблица сделана авторами на основании материалов, представленных в работе N. Sakenova и соавт. (2025 г.) [61].

(панипенем и бетамипрон) и аддитивный эффект вместе с аминогликозидами (амикацин, изепамицин). В отношении 26 штаммов метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) пазуфлоксацин продемонстрировал наличие аддитивного эффекта при использовании вместе с тейкопланином [56]. Еще одно исследование *in vitro* продемонстрировало благоприятный профиль взаимодействий пазуфлоксацина при совместном применении с АБП, активными в отношении ванкомицин-резистентного *S. aureus*. В частности, выявлены синергизм и аддитивные эффекты для комбинации с ванкомицином, тейкопланином, арбекацином, сульфаметоксазолом, триметопримом [57]. В контексте лекарственных взаимодействий АБП интересно отметить, что пазуфлоксацин обнаружил способность уменьшать выраженность нефротоксического действия арбекацина [58].

Результаты опубликованных исследований указывают на то, что пазуфлоксацин имеет широкий спектр действия, превосходящий таковой ряда других ФХ, прежде всего ципрофлоксацина. Значимым преимуществом является отсутствие перекрестной резистентности пазуфлоксацина и прочих ФХ [59]. Данные свойства имеют место благодаря введению аминоциклопропила в молекулярную структуру препарата (в позиции С7). В условиях современной клинической практики отсутствие перекрестной резистентности пазуфлоксацина и других ФХ дает возможность успешно применять данную группу препаратов, не переходя на АБП «последней надежды». Подчеркнуть распространенность проблемы перекрестной резистентности ФХ можно данными последних исследований. Так, в работе Z. Kanaфani и соавт. (2023 г.) обнаружено, что приобретение резистентности к ципрофлоксацину у *P. aeruginosa* привело к резистентности к левифлоксацину, и наоборот [60]. Опубликованы результаты масштабного систематического картирования перекрестной резистентности АБП на основе оценки генов *E. coli*, которые позволили выявить 404 случая перекрестной резистентности различных АБП, включая ФХ [61]. Выявленные для ФХ генетические закономерности позволили установить пары с перекрестной резистентностью (табл. 2). Рассматривая перекрестную ре-

зистентность именно между ФХ, важно отметить, что пара «ципрофлоксацин + левифлоксацин» имела наибольший вес среди всех вариантов.

Клиническая эффективность

Наиболее обширный опыт клинического применения пазуфлоксацина накоплен в Японии, где препарат впервые одобрен в 2002 г. [62]. Многочисленные исследования, проведенные в конце XX – начале XXI в., продемонстрировали высокую клиническую эффективность и безопасность данного АБП при среднетяжелых и тяжелых инфекциях, эквивалентную таковой цефтазидима [17, 46, 63].

В терапии бактериальных энтеритов, возбудителями которых являются шигеллы сальмонеллы, холерный вибрион, кишечная палочка, общий уровень клинической эффективности пазуфлоксацина составил 97,2%. Максимальная активность отмечена против *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., уровни эрадикации которых составили 98,2 и 81,8% соответственно [46]. Применение пазуфлоксацина при гонорее обнаружило уровень эрадикации возбудителя *Neisseria gonorrhoeae*, равный 66,7% [64].

Введение парентерального пазуфлоксацина пациентам с пиелонефритом с дальнейшим переключением на пероральные ФХ привело к излечению в 81% случаев [49]. В случае осложненных инфекций мочевыделительных путей пазуфлоксацин (500 мг внутривенно 2 раза в день 5 дней) обнаружил больший уровень эффективности, чем цефтазидим (1000 мг 2 раза в день 5 дней): 92,5% (99 из 107 пациентов) против 87,4% (104 из 119 человек) [65].

В исследованиях продемонстрирована способность пазуфлоксацина формировать высокую концентрацию в тканях простаты, достаточную для реализации антибактериального действия против *E. coli* и *K. pneumonia* [18]. Показано, что однократное внутривенное введение пазуфлоксацина пациентам с брахитерапией предстательной железы обеспечило полное отсутствие послеоперационных инфекционных осложнений [66].

Опубликован случай успешного излечения болезни легионеров при использовании пазуфлоксацина (введение в течение недели), а проведенное авторами дополнительное исследование *in vitro* обнаружило высокий уровень как внутриклеточной, так и внеклеточной активности пазуфлоксацина против *Legionella pneumophila* [67].

Пазуфлоксацин показал высокую эффективность в лечении обострений хронических респираторных заболеваний, которая составила 88,9% [68]. Оценка клинической эффективности пазуфлоксацина (1000 мг 2 раза в день) в терапии бактериальной пневмонии, вызванной различными возбудителями, продемонстрировала излечение у 81 (81,8%) из 99 пациентов. При тяжелом течении пневмонии препарат был эффективен у 13 (81,3%) из 16 пациентов. Показатель эрадикации возбудителей в конце курса антибиотикотерапии составил 60 (96,8%) из 62 штаммов при всех пневмониях, а в случае пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, – 25 (100%) из 25 штаммов [24].

Опубликованы случаи успешного излечения абсцессов печени на фоне внутривенного введения пазуфлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в день [69].

Профиль безопасности

Высокая клиническая эффективность ФХ сопровождается достаточно высоким уровнем нежелательных реакций (НР). Общая картина безопасности ФХ может быть проиллюстрирована данными, полученными в Российской Федерации для ципрофлоксацина. Ретроспективный анализ

спонтанных сообщений в базе данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (2008–2018 г.) обнаружил 3403 НР у 2083 пациентов, получавших ципрофлоксацин. Среди них лидировали НР со стороны кожи и подкожных тканей (37,3%), общие расстройства и нарушения в месте введения (21,1%), НР со стороны желудочно-кишечного тракта (14,9%), а также более 30% всех НР относились к серьезным [70]. Наибольшую настороженность вызывают достаточно высокие риски токсических реакций ФХ. Первыми из них стали известные реакции со стороны скелетно-мышечной системы (тендиниты, разрыв ахиллова сухожилия, миастения), позже появились данные о периферической нейропатии и токсических реакциях со стороны ЦНС, гипогликемии, расслоении аорты, недостаточности сердечных клапанов [71].

Способность ФХ вызывать нарушения со стороны сухожилий связана с высокой степенью сродства их молекул клеткам костной и хрящевой ткани, повышением активности ферментов металлопротеиназ во внеклеточном матриксе и активацией апоптоза фибробластов на фоне нарушения синтеза коллагена [71]. Ретроспективный анализ данных почти 1 млн человек (возраст на момент включения в исследование – 65 лет, период наблюдения – 10 лет) продемонстрировал значительное увеличение риска разрывов сухожилий для такого ФХ, как левофлоксацин. Риск разрыва вращательной манжеты сухожилия повышался при его приеме на 16% (отношение рисков – ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,28), ахиллова сухожилия – на 120% (ОР 2,20, 95% ДИ 1,50–3,24) [72]. Среди 35 667 нежелательных явлений, связанных с приемом ФХ и зарегистрированных в базе данных FAERS (США), около 5% представлено случаями тендинита, около 3% – случаями разрывов сухожилий. Наиболее типичным ФХ, вызывавшим тендинит, являлся ципрофлоксацин (коэффициент отношения шансов репортирования – ОШР 98,50). Наибольший риск разрыва сухожилий отмечен для левофлоксацина (ОШР 76,38). Связанная с тендинитом инвалидизация была максимально выражена для ципрофлоксацина (50,94%), а частота данного явления для моксифлоксацина составила 29,41% [73]. Анализ глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения по индивидуальным отчетам о безопасности лекарственных средств (Individual Case Safety Reports – ICSRs) Vigibase® позволил установить, что риск повреждений сухожилий был достоверно более высоким для ФХ в сравнении с амоксициллином (ОШР 122,48, 95% ДИ 80,60–186,14), при этом сравнение отдельных ФХ выявило, что значительное увеличение ОШР характерно лишь для двух препаратов: пефлоксацина (3,12, 95% ДИ 2,67–3,66) и левофлоксацина (3,55, 95% ДИ 3,38–3,72) [74].

Нейротоксические реакции ФХ могут быть обусловлены сродством молекул препаратов рецепторам γ -аминомасляной кислоты с его последующим ингибированием [30]. Возможной мишенью ФХ, связанной с реализацией механизмов нейротоксичности, может быть подвид глутаматных рецепторов – NMDA-рецепторы, где ФХ могут оказывать агонистическое воздействие [75]. Градация способности ФХ индуцировать возбуждение в ЦНС (от минимальной до максимальной) выглядит следующим образом: офлоксацин < ципрофлоксацин < налидиксовая кислота < моксифлоксацин < флероксацин < ломефлоксацин < эноксацин < клинафлоксацин < тосуфлоксацин < тровафлоксацин [30, 76]. Просудорожная активность препаратов традиционно повышается при использовании в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Внутривенное введение пазуфлоксацина в высоких дозах

(до 200 мг/кг) в сочетании с 4-бифенилуксусной кислотой (исследование *in vivo*) не обнаружило способности провоцировать судороги. При этом прочие ФХ вызывали судороги при введении в значительно меньших дозах: эноксацин $\geq 3,13$ мг/кг, норфлоксацин $\geq 6,25$ мг/кг, ломефлоксацин $\geq 6,25$ мг/кг, ципрофлоксацин ≥ 50 мг/кг, спарфлоксацин ≥ 100 мг/кг, темафлоксацин ≥ 100 мг/кг. Единственный случай возникновения судорог в животной модели – введение пазуфлоксацина в дозе до 200 мг/кг вместе с ацетилсалициловой кислотой (600 мг/кг). При этом аналогичная доза пазуфлоксацина в сочетании с остальными 13 основными представителями НПВП, протестированными *in vivo*, не обнаружила индукции возбуждения в ЦНС. При введении пазуфлоксацина в желудочки головного мозга мышей на фоне перорального приема НПВП судороги наблюдали при дозе от 100 мг/кг и выше, что значительно превосходило таковые значения для прочих ФХ и бета-лактамов (пенициллина G, цефазолина, имипенема, циластатина и панипенема бетамипрона). Соответственно, приведенные результаты указывают на минимальный риск просудорожной активности пазуфлоксацина в ряду других ФХ [77].

Обнаружена корреляция между использованием ФХ и случаями расслоения аорты, в связи с чем данная группа препаратов не рекомендована для пациентов с наличием аневризмы аорты или рисками ее образования, а также пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом [76]. По данным систематического обзора и метаанализа, в течение 60 дней после приема ФХ, таких как ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, эноксацин, пефлоксацин, риск развития аневризмы аорты или расслоения аорты удваивался (скорректированный относительный риск – cOR 2,14, 95% ДИ 1,93–2,36). Авторы обнаружили гендерные и возрастные отличия рисков. Так, cOR для женщин значительно превышал таковой для мужчин (1,87, 95% ДИ 1,24–2,51 против 1,58, 95% ДИ 1,25–1,92), а cOR для пациентов пожилого и старческого возраста значительно превосходил таковой для более молодых лиц (1,72, 95% ДИ 1,37–2,07 против 1,47, 95% ДИ 0,91–2,04) [78]. Интересные данные получены в исследовании базы данных Vigibase®. Из 6 383 318 ICSR, зарегистрированных в Vigibase® в 1972–2017 гг., 172 588 включали применение ФХ. Единственными ФХ, связанными с развитием случаев аневризмы или расслоения аорты, стали левофлоксацин ($n=67$), ципрофлоксацин ($n=18$) и моксифлоксацин ($n=10$), из которых лишь для левофлоксацина отмечена повышенная величина ОШР (2,78, 95% ДИ 1,83–4,23). Данные Vigibase® свидетельствуют об отсутствии случаев аневризмы или расслоения аорты при применении пазуфлоксацина [74]. В метаанализе 13 исследований обнаружено, что ФХ на 85% увеличивают риск аритмии (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,22–2,81), на 71% – риск сердечно-сосудистой смертности (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,39–2,09). Среди всех ФХ авторы определили моксифлоксацин как препарат с самым высоким риском аритмии (p -оценка 0,99) и сердечно-сосудистой смертности (p -оценка 0,95), а исследований с подобной НР для пазуфлоксацина не выявлено [79]. Представление о соотношении рисков аритмии и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимающих различные ФХ, приведено на рис. 3.

Кардиотоксичность ФХ, как считается, связана со способностью их молекул вызывать удлинение интервала QT за счет блокирования потенциалзависимых калиевых каналов, а также предполагаются механизмы, близкие к таковым для макролидов, второй группы АБП, достовер-

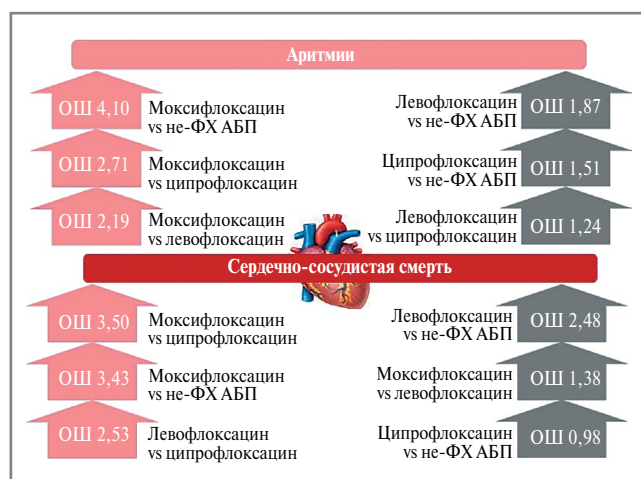


Рис. 3. Величины ОШ возникновения аритмий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимающих ФХ.

Примечание. Составлено авторами на основании данных, представленных в метаанализе E. Gorelik и соавт. (2019 г.) [79].

Fig. 3. OR values for arrhythmias and cardiovascular death in patients receiving FQ.

но вовлеченной в развитие реакций кардиотоксичности, связанных, прежде всего, с пролонгацией интервала QT [пролонгация III фазы потенциала действия, ранняя постдеполяризация и блок сердечного замедленного выпрямительного калиевого тока I(Kr)]. Макролиды, согласно данным метаанализа 80 исследований (39 374 874 пациента), на 53% повышают риск желудочковой аритмии и внезапной сердечно-сосудистой смерти [80].

Изучение действия пазуфлоксацина на клетки миокарда *in vitro* и оценка электрофизиологических эффектов *in vivo* продемонстрировали отсутствие отрицательного действия, в частности пролонгации интервала QT. Пазуфлоксацин не менял мембранный потенциал покоя и не оказывал влияния на амплитуду и продолжительность потенциала действия, в отличие от спарфлоксацина и моксифлоксацина, которые значительно пролонгировали потенциал действия. Для пазуфлоксацина не отмечено влияния на такие параметры электрокардиограммы, как интервалы PR, QRS, QT и QTc [81].

Кардиотоксичность ФХ – фактор, значимо ограничивающий их практическое применение в реальной клинической практике, что связано с широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов стационаров, получающих лечение по поводу ИЗ. Так, у 50% госпитализированных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких имеется та или иная форма сердечно-сосудистой патологии [82], а у больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, распространенность была близкой, составляя около 45% [83].

Важно учитывать, что, согласно современным представлениям, инфекции – актуальный триггер развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), наибольший риск обострения ишемической болезни сердца в течение 2 нед после начала ИЗ наблюдали у пациентов с пневмонией (ОШ 25,53, 95% ДИ 9,21–70,78), инфекциями мочевыводящих путей (ОШ 3,32, 95% ДИ 1,93–5,71), инфекциями кровотока (ОШ 5,93, 95% ДИ 2,07–17,00). Максимально высокий риск развития инсульта в течение 14 дней после начала инфекции наблюдали в случае пневмонии

(ОШ 5,59, 95% ДИ 1,77–17,67) и инфекций мочевыводящих путей (ОШ 3,16, 95% ДИ 1,68–5,94) [84]. Комбинация отрицательного влияния собственно инфекционного процесса и такого отрицательного фактора, как кардиотоксичность АБП, может значимо ухудшить прогноз пациентов.

Еще одно состояние, требующее пристального внимания при назначении ФХ, которое достаточно широко представлено в популяции лиц пожилого возраста, – сахарный диабет (СД). В многочисленных исследованиях продемонстрированы риски развития дисгликемии (гипергликемии и гипогликемии) при приеме ФХ. Механизм гипогликемии может быть обусловлен блокадой аденозин-5'-трифосфат-чувствительных калиевых каналов в β -клетках поджелудочной железы, что приводит к активации тока ионов кальция внутрь клетки и более интенсивному выходу инсулина из гранул [76]. В результате анализа данных 1,6 млн пациентов с СД в Тайване обнаружено, что риск тяжелой гипогликемии, индуцированной АБП, был максимален для ФХ (скорректированное ОШ – сОШ 12,05, 95% ДИ 10,66–13,61). Анализ отдельных препаратов позволил обнаружить наиболее значимую связь для левофлоксацина, прием которого ассоциирован с большим риском тяжелой гипогликемии в сравнении с цефалоспорином (сОШ 5,13; 95% ДИ 2,28–11,52) и пенициллинами (сОШ 9,40, 95% ДИ 2,25–39,24) [85]. Систематический обзор и метаанализ, включивший 9 рандомизированных клинических исследований и 12 наблюдательных, позволил установить, что в сравнении с другими АБП прием ФХ был связан со значительно более высоким риском гипогликемии (объединенное ОШ – оОШ 1,84, 95% ДИ 1,05–3,21). Среди представителей ФХ наибольшее значение ОШ развития гипогликемии (в сравнении с АБП из других групп) установлено для гатифлоксацина (оОШ 2,87, 95% ДИ 1,65–4,99) и левофлоксацина (оОШ 1,90, 95% ДИ 1,46–2,47). Значение оОШ для ципрофлоксацина составило 1,24 (95% ДИ 0,97–1,59), а для моксифлоксацина – 1,28 (95% ДИ 0,83–1,97) [86]. В систематическом обзоре 16 исследований (пациентов с СД, получавших ФХ) обнаружена картина дисгликемий, индуцированных ФХ. Гипергликемия зарегистрирована у 1588 (34%) пациентов (8 исследований, $n=4663$), гипогликемия – у 2179 (35,1%) человек (11 исследований, $n=6208$). Наибольшее число случаев гипергликемии было связано с гатифлоксацином, а в случае гипогликемии лидером являлся левофлоксацин [87].

Гематотоксичность не является типичной для ФХ, тем не менее есть данные о случаях тромбоцитопении. По данным японской базы данных лекарственных НР наибольшее значение коэффициента ОШР лекарственно-индуцированной тромбоцитопении среди всех проанализированных АБП было максимальным для линезолида (5,29, 95% ДИ 2,73–9,60), при этом ципрофлоксацин по величине ОШР находился на втором месте (2,56, 95% ДИ 2,19–2,98). Для пазуфлоксацина величина ОШР была значительно ниже (1,92, 95% ДИ 1,51–2,41) [88].

Еще одна проблема – фототоксичность. Механизм ее возникновения связан с образованием из ФХ под действием ультрафиолетового излучения активных форм кислорода, опосредующих выброс простагландинов из фибробластов кожи и развитие воспалительных реакций [89]. Рейтинг ФХ по величине фототоксического потенциала (от наибольшего к наименьшему) выглядит следующим образом: моксифлоксацин < гатифлоксацин < тровафлоксацин < офлоксацин < норфлоксацин < левофлоксацин < гемифлоксацин < грепафлоксацин < ципрофлоксацин < улифлоксацин < пефлоксацин < эноксацин <

спарфлоксацин < клинафлоксацин < флероксацин < ломефлоксацин [90, 91]. В еще одном исследовании обнаружен минимальный потенциал фототоксичности для пазуфлоксацина. Результаты исследований *in vitro* выявили максимальную фототоксичность у спарфлоксацина, за которым шли левофлоксацин и офлоксацин, а на последнем месте находился пазуфлоксацин. Данная работа позволила определить величину фотостабильности ФХ, а наибольшее значение получено для пазуфлоксацина. Исследования *in vivo* также обнаружили минимальную фототоксичность пазуфлоксацина (дозы 50 и 100 мг/кг). Выраженность кожной реакции (эритемы) через 24 ч после ультрафиолетового облучения имела следующий вид: спарфлоксацин > ципрофлоксацин > налидиксовая кислота > эноксацин = офлоксацин > левофлоксацин > пазуфлоксацин [92].

Заключение

Пазуфлоксацин представляет собой ФХ с выраженным бактерицидным действием в отношении широкого спектра возбудителей, включая таких представителей группы ESKAPE, как *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Бактерицидный эффект реализуется при использовании препарата в сравнительно низких дозах – 300 и 500 мг 2 раза в сутки – за счет максимальной пиковой концентрации и минимального периода полувыведения, что минимизирует риск развития токсических реакций. Клинические исследования пазуфлоксацина свидетельствуют о высоком уровне эффективности в лечении инфекций различной локализации. Совокупность опубликованных данных указывает на низкую частоту НР на фоне приема пазуфлоксацина, в частности для него продемонстрирован низкий потенциал нейро-, кардио- и фототоксичности, а также данный препарат отсутствует в перечне ФХ с доказанным риском тендинитов и разрывов сухожилий, что говорит о его высоком профиле безопасности. Отсутствие истории его широкого применения в Российской Федерации лежит в основе низких рисков АБР, что делает пазуфлоксацин ценным инструментом антибиотикотерапии в современных условиях.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ООО «АЛФАРМА».

Disclosure of interest. The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by pharma company «ALPHARMA».

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: О.И. Бутранова – поиск и анализ источников данных, подготовка макета рукописи, написание финального текста статьи; С.К. Зырянов – написание финального текста статьи; А.Р. Мельникова – поиск и анализ источников данных; А.Е. Мацепуро – поиск и анализ источников данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: O.I. Butranova – search and analysis of data sources, preparation of the manuscript layout, writing the final text of the article; S.K. Zyryanov – writing the final text of the article; A.R. Melnikova – search and analysis of data sources; A.E. Matsepuro – search and analysis of data sources.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «АЛФАРМА». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by pharma company «ALPHARMA». During the preparation of the manuscript the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
АБР – антибиотикорезистентность
ДИ – доверительный интервал
ИЗ – инфекционное заболевание
МПК – минимальная подавляющая концентрация
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
НР – нежелательная реакция
оОШ – объединенное отношение шансов
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов

ОШР – отношение шансов репортирования
СД – сахарный диабет
сОР – скорректированный относительный риск
сОШ – скорректированное отношение шансов
ФХ – фторхинолон
ЦНС – центральная нервная система
AUC₂₄ – площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24 ч исследования
DDD (Defined Daily Dose) – установленная дневная доза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bala A, Uhlin BE, Karah N. Insights into the genetic contexts of sulfonamide resistance among early clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Infect Genet Evol*. 2023;112:105444. DOI:10.1016/j.meegid.2023.105444
- Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Experimental Biology and Medicine*. 2013;51(3):386-8. DOI:10.3181/00379727-51-13986
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) Cause-Specific Mortality 1990–2021. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024. DOI:10.6069/4fgf-3t54
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-226. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01867-1
- Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Исследование резистомы микробных сообществ человека с помощью таргетной панели генов антибиотикорезистентности у пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;95(12):1103-11 [Yanushevich O.O. Study of the resistome of human microbial communities using a targeted panel of antibiotic resistance genes in COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;95(12):1103-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202490

6. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2024;22(10):598-616. DOI:10.1038/s41579-024-01054-w
7. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмагилова Р.К., и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):739-43 [Kupriyanova EA, Abdulkhakov SR, Ismagilova RK, et al. The prevalence of mutations underlying development of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(8):739-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202813
8. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., и др. Потребление анти-микробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(4):395-400 [Gomon YuM, Kolbin AS, Arepyeva MA, et al. Antimicrobial drug consumption in the Russian Federation (2008–2022): pharmacoepidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2023;25(4):395-400 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmhc.2023.4.395-400
9. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, et al. Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12 Suppl. 2):ii37-44. DOI:10.1093/jac/dkab176
10. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022;24(3):220-5 [Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YuA. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;24(3):220-5 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmhc.2022.3.220-225
11. Lo CL, Lee CC, Li CW, et al. Fluoroquinolone therapy for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(3):355-61. DOI:10.1016/j.jmii.2015.08.012
12. Meije Y, Pigrau C, Fernández-Hidalgo N, et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) or AmpC β -lactamase: A propensity score study. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(2):189-96. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.05.004
13. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2018;20(3):164-71 [Skleenova EYu, Azyzov IS, Shek EA, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(3):164-71 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmhc.2018.3.164-171
14. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2025;22(2):149-89 [Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2024). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2025;22(2):149-89 (in Russian)]. DOI:10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
15. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, et al. Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance-A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life (Basel).* 2024;14(1):106. DOI:10.3390/life14010106
16. Hirai S, Tanaka K, Makino S, Narita H. Adverse drug interactions between pyridonecarboxylic acids and nonsteroidal antiinflammatory drugs: convulsion after oral or intracerebral administration in mice. *Yakugaku Zasshi.* 1989;109(2):119-26 (in Japanese). DOI:10.1248/yakushi1947.109.2_119
17. Minami S, Hattori R, Matsuda A. Pharmacological properties and expected clinical role of an injectable new quinolone antibiotic, pazufloxacin mesilate. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2003;122(2):161-78 (in Japanese). DOI:10.1254/fpj.122.161
18. Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of pazufloxacin in prostate tissue: Dosing considerations for prostatitis. *J Infect Chemother.* 2017;23(12):809-13. DOI:10.1016/j.jiac.2017.08.005
19. Cao G, Zhu Y, Xie X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation. *Exp Ther Med.* 2020;20(1):607-16. DOI:10.3892/etm.2020.8715
20. Van't Bovenind-Vrubleuskaya N, Seuruk T, van Hateren K, et al. Pharmacokinetics of Levofloxacin in Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):e00343-17. DOI:10.1128/AAC.00343-17
21. Stass H, Dalhoff A, Kubitz D, Schühly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):2060-5. DOI:10.1128/AAC.42.8.2060
22. Yamaki K, Hasegawa T, Matsuda I, et al. Pharmacokinetic Characteristics of a New Fluoroquinolone, Pazufloxacin, in Elderly Patients. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2006;3(2):97-102. DOI:10.1007/bf02490182
23. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):59-67. DOI:10.1007/s00534-006-1157-6
24. Kohno S, Aoki N, Kawai S, et al. A clinical phase III study of pazufloxacin in patients with bacterial pneumonia. *Japanese Journal of Chemotherapy.* 2010;58:664-80.
25. Araki H, Ogake N, Tsuneda R, et al. Muscle distribution of antimicrobial agents after a single intravenous administration to rats. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;17(3):237-44. DOI:10.2133/dmpk.17.237
26. Phapale PB, Lee HW, Kim S, et al. Analysis of Pazufloxacin Mesilate in Human Plasma and Urine by LC with Fluorescence and UV Detection, and Its Application to Pharmacokinetic Study. *Chroma.* 2009;71(1-2):101-10. DOI:10.1365/s10337-009-1408-1
27. DrugBank Online. Nalidixic acid. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00779>. Accessed: 01.12.2024.
28. Fabre D, Bressolle F, Gomeni R, et al. Steady-state pharmacokinetics of ciprofloxacin in plasma from patients with nosocomial pneumonia: penetration of the bronchial mucosa. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(12):2521-5. DOI:10.1128/AAC.35.12.2521
29. DrugBank Online. Levofloxacin. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01137>. Accessed: 01.12.2024.
30. Brouwers JR. Drug interactions with quinolone antibacterials. *Drug Saf.* 1992;7(4):268-81. DOI:10.2165/00002018-199207040-00003
31. Niki Y, Watanabe S, Yoshida K, et al. Effect of pazufloxacin mesilate on the serum concentration of theophylline. *J Infect Chemother.* 2002;8(1):33-6. DOI:10.1007/s101560200003
32. Lou S, Li W, Hu Q. Influence of cefoperazone and azithromycin on the pharmacokinetics of pazufloxacin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;32(4):219-23. DOI:10.1007/BF03191007
33. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules.* 2020;25(23):5662. DOI:10.3390/molecules25235662
34. Millanao AR, Mora AY, Villagra NA, et al. Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules.* 2021;26(23):7153. DOI:10.3390/molecules26237153
35. Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L, et al. The new fluoroquinolones: A critical review. *Can J Infect Dis.* 1999;10(3):207-38. DOI:10.1155/1999/378394
36. Takei M, Fukuda H, Kishii R, Hosaka M. Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3544-7. DOI:10.1128/AAC.45.12.3544-3547.2001
37. Umezaki Y, Matsumoto K, Ikawa K, et al. Concentration-Dependent Activity of Pazufloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: An In Vivo Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(7):982. DOI:10.3390/antibiotics11070982
38. Schentag JJ, Meagher AK, Forrest A. Fluoroquinolone AUC break points and the link to bacterial killing rates. Part 2: human trials. *Ann Pharmacother.* 2003;37(10):1478-88. DOI:10.1345/aph.1C419

39. Wang XG, Miao J, Liang DR, et al. Clinical pharmacokinetics/pharmacodynamics study on pazufloxacin methanesulphonate injection. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;40(4):689-93 (in Chinese).
40. Sabo A, Tomas A, Tomić N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing of ciprofloxacin in complicated urinary tract infections. *Bangladesh J Pharmacol*. 2015;10(3):621. DOI:10.3329/bjp.v10i3.23604
41. Murillo O, Pachón ME, Euba G, et al. High doses of levofloxacin vs moxifloxacin against staphylococcal experimental foreign-body infection: the effect of higher MIC-related pharmacokinetic parameters on efficacy. *J Infect*. 2009;58(3):220-6. DOI:10.1016/j.jinf.2009.01.005
42. Van TT, Minejima E, Chiu CA, Butler-Wu SM. Don't Get Wound Up: Revised Fluoroquinolone Breakpoints for Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2019;57(7):e02072-18. DOI:10.1128/JCM.02072-18
43. Li WR, Zhang ZQ, Liao K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* heteroresistance to levofloxacin caused by upregulated expression of essential genes for DNA replication and repair. *Front Microbiol*. 2022;13:1105921. DOI:10.3389/fmicb.2022.1105921
44. Malik M, Marks KR, Schwanz HA, et al. Effect of N-1/c-8 ring fusion and C-7 ring structure on fluoroquinolone lethality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5214-21. DOI:10.1128/AAC.01054-10
45. Niu H, Yee R, Cui P, et al. Identification and Ranking of Clinical Compounds with Activity Against Log-phase Growing Uropathogenic *Escherichia coli*. *Curr Drug Discov Technol*. 2020;17(2):191-9. DOI:10.2174/1570163815666180808115501
46. Sagara H, Yoshikawa K, Tomizawa I, et al. Basic and clinical studies of pazufloxacin on infectious enteritis research group of T-3761 on infectious enteritis. *Kansenshogaku Zasshi*. 1996;70(1):60-72 (in Japanese). DOI:10.11150/kansenshogakuzasshi1970.70.60
47. Fukuyama M, Oonaka K, Hara M, Imagawa Y. In vitro antibacterial activity of pazufloxacin (PZFX) against clinical isolates from infectious enteritis. *Kansenshogaku Zasshi*. 1996;70(1):51-9 (in Japanese). DOI:10.11150/kansenshogakuzasshi1970.70.51
48. Uegami S, Ikawa K, Ohge H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in the bile of patients undergoing biliary pancreatic surgery. *J Chemother*. 2014;26(5):287-92. DOI:10.1179/1973947814Y.00000000167
49. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, et al. In vitro activities of pazufloxacin, a novel injectable quinolone, against bacteria causing infections in obstetric and gynecological patients. *Chemotherapy*. 1999;45(3):154-7. DOI:10.1159/000007177
50. Burgess DS, Hall RG 2nd. Simulated comparison of the pharmacodynamics of ciprofloxacin and levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* using pharmacokinetic data from healthy volunteers and 2002 minimum inhibitory concentration data. *Clin Ther*. 2007;29(7):1421-7. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.07.024
51. Sun C, Hao J, Dou M, Gong Y. Mutant prevention concentrations of levofloxacin, pazufloxacin and ciprofloxacin for *A. baumannii* and mutations in *gyrA* and *parC* genes. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015;68(5):313-7. DOI:10.1038/ja.2014.150
52. Higa F, Akamine M, Haranaga S, et al. In vitro activity of pazufloxacin, tosuifloxacin and other quinolones against *Legionella* species. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(6):1053-7. DOI:10.1093/jac/dki391
53. Miyashita N, Kobayashi I, Higa F, et al. In vitro activity of various antibiotics against clinical strains of *Legionella* species isolated in Japan. *J Infect Chemother*. 2018;24(5):325-2. DOI:10.1016/j.jiac.2018.01.018
54. Rello J, Allam C, Ruiz-Spinelli A, Jarraud S. Severe Legionnaires' disease. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):51. DOI:10.1186/s13613-024-01252-y
55. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1(1):6-35 [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;1(1):6-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology20220116
56. Maekawa M, Takahashi K, Takahata M, Minami S. In vitro combination effect of pazufloxacin with various antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot*. 2002;55(4):440-5 (in Japanese).
57. Yanagisawa C, Hanaki H, Oishi T, et al. Combination effect of pazufloxacin and anti-mrsa drugs against beta-lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR). *Jpn J Antibiot*. 2005;58(1):11-6 (in Japanese).
58. Kizawa K, Miyazaki M, Nagasawa M, et al. Attenuation of arbekacin-induced nephrotoxicity in rats by pazufloxacin mesilate. *Jpn J Antibiot*. 2003;56(1):44-54 (in Japanese).
59. Shi Z, Zhang J, Tian L, et al. A Comprehensive Overview of the Antibiotics Approved in the Last Two Decades: Retrospects and Prospects. *Molecules*. 2023;28(4):1762. DOI:10.3390/molecules28041762
60. Kanafani ZA, Sleiman A, Frem JA, et al. Molecular characterization and differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the potential for developing quinolone resistance among clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Front Microbiol*. 2023;14:1209224. DOI:10.3389/fmicb.2023.1209224
61. Sakenova N, Cacace E, Orakov A, et al. Systematic mapping of antibiotic cross-resistance and collateral sensitivity with chemical genetics. *Nat Microbiol*. 2025;10(1):202-16. DOI:10.1038/s41564-024-01857-w
62. Ефименко Т.А., Терехова Л.П., Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2019;64(5-6):64-8 [Efimenko TA, Terekhova LP, Efremenkova OV. Current State the Problem of Antibiotic Resistance of Pathogens. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):64-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2019-100033
63. Takahashi K, Muratani T, Akasaka S, et al. The efficacy of sequential therapy using pazufloxacin followed by oral fluoroquinolones for treatment of pyelonephritis. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):456-64. DOI:10.1007/s10156-012-0505-5
64. Tanaka M, Matsumoto T, Sakumoto M, et al. Reduced clinical efficacy of pazufloxacin against gonorrhea due to high prevalence of quinolone-resistant isolates with the *GyrA* mutation. The Pazufloxacin STD Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(3):579-82. DOI:10.1128/AAC.42.3.579
65. Kumazawa J, Matsumoto T, Tsukamoto T, et al. A comparative study of pazufloxacin mesilate (T-3762) and ceftazidime (CAZ) in the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinihon Journal of Urology*. 2000;62(8):472-500.
66. Nomura T, Hirai K, Yamasaki M, et al. Efficacy of prophylactic single-dose therapy using fluoroquinolone for prostate brachytherapy. *Jpn J Radiol*. 2012;30(4):317-22. DOI:10.1007/s11604-012-0053-z
67. Higa F, Shinzato T, Toyama M, et al. Efficacy of pazufloxacin mesilate in Legionnaires' disease: a case report and in vitro study of the isolate. *J Infect Chemother*. 2005;11(3):164-8. DOI:10.1007/s10156-005-0381-3
68. Kodama Y, Hori S, Tominaga S, et al. Evaluation of clinical effectiveness of Pazufloxacin Mesilate in acute exacerbation of chronic respiratory diseases. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008;46(10):781-7 (in Japanese).
69. Hamada Y, Imaizumi H, Kobayashi M, et al. Liver abscess that responded well to pazufloxacin therapy. *J Infect Chemother*. 2006;12(1):42-6. DOI:10.1007/s10156-005-0423-x
70. Молчан Н.В., Смирнова Ю.А., Вельц Н.Ю., и др. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):72-83 [Molchan NV, Smirnova YA, Velts NY, et al. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72-83 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83
71. Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics*. 2023;15(3):804. DOI:10.3390/pharmaceutics15030804
72. Baik S, Lau J, Huser V, McDonald CJ. Association between tendon ruptures and use of fluoroquinolone, and other oral antibiotics: a 10-year retrospective study of 1 million US senior Medicare beneficiaries. *BMJ Open*. 2020;10(12):e034844. DOI:10.1136/bmjopen-2019-034844
73. Shu Y, Zhang Q, He X, et al. Fluoroquinolone-associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016

- to 2021 based on the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2022;13:990241. DOI:10.3389/fphar.2022.990241
74. Sommet A, Bénévent J, Rousseau V, et al. What Fluoroquinolones Have the Highest Risk of Aortic Aneurysm? A Case/Non-case Study in VigiBase®. *J Gen Intern Med.* 2019;34(4):502-3. DOI:10.1007/s11606-018-4774-2
 75. Schmuck G, Schürmann A, Schlüter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(7):1831-6. DOI:10.1128/AAC.42.7.1831
 76. Anwar AI, Lu L, Plaisance CJ, et al. Fluoroquinolones: Neurological Complications and Side Effects in Clinical Practice. *Cureus.* 2024;16(2):e54565. DOI:10.7759/cureus.54565
 77. Fukuda H, Kawamura Y. Drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drug and pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent for intravenous use: convulsions in mice after intravenous or intracerebroventricular administration. *Jpn J Antibiot.* 2002;55(3):270-80 (in Japanese).
 78. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019;17(1):3-10. DOI:10.2174/1871525717666190402121958
 79. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529-38. DOI:10.1007/s40264-018-0751-2
 80. Wu Y, Bi WT, Qu LP, et al. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1117254. DOI:10.3389/fcvm.2023.1117254
 81. Fukuda H, Morita Y, Shiotani N, et al. Effect of pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent, for intravenous use on QT interval. *Jpn J Antibiot.* 2004;57(4):404-12 (in Japanese).
 82. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(3):69-73 [Budnevsky AV, Malyshev EYu. Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(3):69-73 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-3-69-73
 83. Blagova OV, Varionchik NV, Zaidenov VA, et al. Previous and First Detected Cardiovascular Diseases in Patients with New Coronavirus Pneumonia: Possible Mechanisms and Place in a Unified Prognostic Model. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):765-74. DOI:10.1159/000515253
 84. Cowan LT, Buck B, Schwind JS, et al. Triggering of cardiovascular disease by infection type: The Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Int J Cardiol.* 2021;325:155-60. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.09.073
 85. Liao SH, Hu SY, How CK, et al. Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266471. DOI:10.1371/journal.pone.0266471
 86. Guo JJ, Maximos M, Gamble J. Examining hypoglycemia risk with systemic fluoroquinolone use: A systematic review and meta-analysis. *CMI Communications.* 2024;1(2):105038. DOI:10.1016/j.cmicom.2024.105038
 87. Althaqafi A, Ali M, Alzahrani Y, et al. How Safe are Fluoroquinolones for Diabetic Patients? A Systematic Review of Dysglycemic and Neuropathic Effects of Fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:1083-100. DOI:10.2147/TCRM.S284171
 88. Asai Y, Yamamoto T, Abe Y. Evaluation of the Expression Profile of Antibiotic-Induced Thrombocytopenia Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Int J Toxicol.* 2021;40(6):542-50. DOI:10.1177/10915818211048151
 89. Shimoda K. Mechanisms of quinolone phototoxicity. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:369-73. DOI:10.1016/s0378-4274(98)00234-3
 90. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):571-81. DOI:10.1016/j.clindermatol.2016.05.006
 91. Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-Induced Photosensitivity-From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(8):723. DOI:10.3390/ph14080723
 92. Nagasawa M, Nakamura S, Miyazaki M, et al. Phototoxicity studies of pazufloxacin mesilate, a novel parenteral quinolone antimicrobial agent in vitro and in vivo studies. *Jpn J Antibiot.* 2002;55(3):259-69 (in Japanese).

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2025



OMNIDOCTOR.RU