

Цефалоспорины третьего поколения в лечении гонореи

Н.В. Фриго, И.А. Гучев, С.В. Сидоренко, И.Н. Лесная, В.С. Соломка

Cephalosporins of the third generation for the treatment of gonorrhea

N.V. FRIGO, I.A. GUCHEV, S.V. SIDORENKO, I.N. LESNAYA, V.S. SOLOMKA

об авторах:

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующая отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

И.А. Гучев — начальник отделения пульмонологии ФГУ «1586 Окружной клинический военный госпиталь Западного военного округа» МО РФ, г. Смоленск

С.В. Сидоренко — профессор ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, д.м.н.

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-образовательной работе ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

В.С. Соломка — старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.б.н.

Представлены данные о состоянии антибиотикорезистентности и механизмах развития устойчивости *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам различных фармакологических групп, применяемым для этиотропной терапии гонореи. Показано, что основная проблема терапии гонококковой инфекции в России в настоящее время заключается в распространенности штаммов возбудителя, устойчивых к большинству антибактериальных препаратов, ранее широко и эффективно применявшихся в клинической практике. Поэтому на сегодняшний день единственным классом препаратов, к которым *N. gonorrhoeae* до сих пор сохраняет чувствительность и применение которых обеспечивает наиболее высокий уровень излеченности гонококковой инфекции, являются цефалоспорины третьего поколения. Согласно современным международным рекомендациям и накопленному опыту одним из препаратов выбора для антибактериальной терапии гонореи, соответствующих критериям ВОЗ, наряду с цефтриаксоном может являться препарат группы цефалоспоринов третьего поколения для перорального приема цефиксим.

Ключевые слова: антибактериальная резистентность, *N. gonorrhoeae*, цефалоспорины, цефиксим, цефтриаксон.

The article presents the data on antibiotic resistance and *N. gonorrhoeae* mechanisms for developing resistance to antimicrobial drugs belonging to different pharmacologic groups and applied for causal treatment of gonorrhea. The article proves the key problem related to the treatment of gonococcal infection in Russia lies in the prevalence of strains being resistant to most of the antibacterial drugs that used to be applied in the clinical practice on a broad scale and efficiently. So, cephalosporins of the third generation are presently the only drug type that *N. gonorrhoeae* remains sensitive to. Their application ensures the maximum efficacy against the gonococcal infection. According to the present-day international recommendations complying with the WHO criteria as well as accumulated experience, cefixime, a drug belonging to cephalosporins of the third generation, can be a drug of choice for the antibacterial therapy of gonorrhea along with ceftriaxon.

Key words: antibacterial resistance, *N. gonorrhoeae*, cephalosporins, cefixime, ceftriaxon.

Актуальность проблемы терапии гонококковой инфекции

■ Гонококковый уретрит известен с библейских времен [1]. Симптомы заболевания описаны также в китайских рукописях (2500 лет до н. э.) и в древнеегипетском руководстве по медицине (папирусы Эберса, 1534 г. до н. э. [2]. Впервые слово гонорея встречается в трудах Галена (130 г. н. э.), ошибочно рассматривавшего выделение гноя при уретрите как «истечение семенной жидкости» (*gone* — семя и *rhoia* — теку). Несмотря на то что термин «гонорея» неверно отражает сущность заболевания, он прочно закрепился в медицине. В немецкоязычных странах это заболевание иногда называют «триппер» (*trophen* — капля), а во Франции — «бленнорея». О болезненном мочеиспускании и гнойных истечениях из половых органов писали в «Каноне врачебной науки» Авиценна, а также Гиппократ и позже Цельс. В «Практическом руководстве по венерическим болезням» (1838) Филипп Рикор подробно описывает гонорею как отдельную нозологию, а Альфред Жан Фурнье (1832—1914) — гонорейный полиартрит и конъюнктивит. В ходе опытов, выполненных с участием здоровых людей, было доказано отличие данного заболевания от сифилиса, с которым некоторые врачи смешивали гонорею. Однако открытие возбудителя (*Neisseria gonorrhoeae*) стало возможным намного позже, в 1879 г. (немецкий врач Albert Ludwig Sigmund Neisser) [3].

Несмотря на наличие эффективных противогонококковых препаратов, гонорея считается трудноконтролируемым заболеванием, на эпидемиологию которого влияют социальные, поведенческие и демографические факторы. Острая гонококковая инфекция — распространенное заболевание, передаваемое половым путем. В связи с более выраженной клинической симптоматикой чаще регистрируется у мужчин до 20—29 лет. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в 2008 г. в континентальной части страны количество новых случаев ОГИ достигло 111,6 (от 6 до 256,8) на 100 000 населения [4, 5]. В странах Европейского союза в 2008 г. заболеваемость гонореей в среднем составляла 8,6 на 100 000 (от 0 до 27 на 100 000) [6].

В Российской Федерации, несмотря на тенденцию к снижению, заболеваемость еще находится на высоком уровне, так, в 2008 г. количество новых случаев гонореи составило 56,4 на 100 000 населения [7]. Однако эти показатели не отражают реальную картину. Значительную роль в неполном выявлении гонореи играют недостатки в лабораторной диагностике. Так, среди регистрируемых случаев гонореи в России на женщин приходится менее 20%, что частично связано с низкой чувствительностью широко применяемого во многих лечебных учреждениях метода микроскопии мазков, окрашенных по Граму или метиленовым синим.

О распространении случаев недиагностированной гонореи свидетельствует исследование, выполненное в США в конце 90-х годов XX века. При обследовании с помощью полимеразной цепной реакции 579 человек (18—35 лет) у 7,9% были выявлены «латентная», нелеченая гонококковая, хламидийная или обе инфекции. Однако только в 2,0% случаев диагностированной инфекции отмечены симптомы дизурии, а в 4,7% отмечались выделения из уретры в течение предшествующих 6 мес. Частота выявления гонореи возрастает при применении более чувствительных, но в то же время специфичных методов ДНК-диагностики, в частности лигазной цепной реакции. По данным исследования, выполненного в Балтиморе, распространенность гонореи в популяции лиц в возрасте от 18 до 35 лет составила 5,3% [8].

Этиотропная терапия гонореи, характеристика препаратов и распространение устойчивости

С древних времен лечение гонореи заключалось в назначении средств для наружного и внутреннего применения (соли ртути, нитрат серебра, протаргол, коллоидное серебро), не обладавших реальной эффективностью, но приводивших к развитию нежелательных реакций. В итоге подавляющее число лиц, особенно женщин, инфицированных гонореей, имели серьезные осложнения заболевания, а по эффективности стерилизации женщин гонорея превосходила хирургические манипуляции.

История этиотропной терапии гонореи началась в 30-х годах XX века с применения сульфаниламидных препаратов. Однако уже тогда были отмечены случаи неудач лечения, что, возможно, было первым примером развития устойчивости клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В то же время необходимо отметить, что ранние сульфаниламиды обладали невысокой активностью в отношении гонококков. Реальные успехи в лечении гонореи были получены в годы Второй мировой войны после внедрения в практику бензилпенициллина [9, 10].

Бета-лактамы. В настоящее время основу лечения различных клинических форм гонореи составляют β-лактамы антибиотиков. Препараты этой группы обладают одинаковым механизмом действия в отношении *N. gonorrhoeae*, заключающимся в подавлении биосинтеза основного компонента клеточной стенки бактерий — пептидогликана. Непосредственной мишенью действия β-лактамов антибиотиков являются ферменты транспептидазы, осуществляющие замыкание поперечных пептидных связей между параллельными полисахаридными цепями пептидогликана. Благодаря способности связываться с пенициллином эти ферменты получили название пенициллинсвязывающих белков (ПСБ). Основными мишенями действия β-лактамов антибиотиков у гонококков являются ПСБ2 (ген *penA*) и ПСБ1 (ген *penA*). Несмо-

тря на общность механизмов действия β -лактамов антибиотиков, отдельные представители этой группы проявляют различную степень активности в отношении *N. gonorrhoeae*, что объясняется различиями в их аффинности (сродстве) к мишеням действия. Наибольшей активностью в отношении гонококков обладают природные пенициллины, аминопенициллины, из цефалоспоринов — цефтриаксон, предназначенный для парентерального применения, и цефиксим, предназначенный для приема внутрь (другие цефалоспорины третьего поколения существенно менее активны). Эффективность этих препаратов при лечении гонореи, вызванной чувствительными возбудителями, подтверждена в многочисленных исследованиях и многолетним опытом их клинического применения. Цефалоспорины первого-второго поколения, ингибиторзащищенные пенициллины существенно уступают по активности представителям третьего поколения и в этой связи не рассматриваются в качестве средств выбора для лечения гонореи.

Исторически пенициллин был первым высокоэффективным препаратом, применявшимся для лечения гонореи. Цефалоспорины были внедрены в практику в 80-х годах прошлого столетия, по эффективности при инфекциях, вызванных чувствительными штаммами, цефалоспорины не превосходили пенициллины, но обладали рядом преимуществ по удобству применения (прежде всего по кратности дозирования). Первые сообщения о снижении эффективности стандартных доз пенициллина (150 000 ЕД однократно) появились еще в конце 50-х — начале 60-х годов XX века, постепенно рекомендуемые дозы возрастали, однако и при повышенных дозах эффективность лечения постепенно снижалась [11—13]. Детали формирования устойчивости, связанной с модификацией мишеней действия и другими хромосомными изменениями, до сих пор не выяснены. При некоторых мутационных изменениях в ПСБ1 и ПСБ2 показано снижение аффинности этих белков к пенициллинам. Так, вставка аспарагиновой кислоты между аминокислотными позициями 345 и 346 в молекуле ПСБ2 (гене *penA*) снижает его сродство к пенициллину [14]. У штаммов, проявляющих устойчивость к пенициллину, наблюдают и ряд других мутаций в генах *penA*, однако их роль в формировании резистентности менее отчетлива. Точечная мутация в гене *penA*, приводящая к замене Leu на Pro в аминокислотной позиции 421, снижает сродство к пенициллину ПСБ1 [15]. В формировании устойчивости к пенициллину определенную роль играют также мутации в генах *penB* (кодирующих пориновый белок PorB1b), что приводит к снижению поступления антибиотика внутрь клетки, а также в генах *mtrR* (промоторная область репрессора системы неспецифического выведения экзогенных веществ из внутренней среды бактериальной клетки). Несмотря на наличие устойчивости к пенициллину, все штаммы, обладаю-

щие описанными мутациями, сохраняют чувствительность к цефалоспорином третьего поколения. Считается, что накопление перечисленных и некоторых других мутаций происходит постепенно и в конечном счете приводит к формированию штаммов с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) до 4,0 мкг/мл [15]. Штаммы, обладающие такими механизмами, получили название Chromosomally Mediated Resistant *Neisseria gonorrhoeae* (CMRNG) [16—18]. У изолятов гонококков с хромосомной устойчивостью к пенициллину обычно наблюдают полную перекрестную устойчивость к аминопенициллинам, чувствительность к цефалоспорином первого-второго поколения также снижается [19, 20]. Вторым механизмом, опосредующим высокий уровень устойчивости, оказалась продукция β -лактамаз, гены которых локализованы на плазмидах [21, 22]. Штаммы, обладающие этим механизмом и демонстрирующие высокий уровень устойчивости к пенициллину (МПК $\geq 4,0$ мкг/мл), получили название Penicillinase Producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG). Гонококковые β -лактамазы (группа TEM-1) оказались неспособными разрушать цефалоспорины [23], благодаря чему эти антибиотики заняли ведущее место в лечении гонореи.

Широкое распространение различных механизмов устойчивости к пенициллину привело к необходимости исключить этот антибиотик, а также ряд других β -лактамов (аминопенициллины, защищенные пенициллины и цефалоспорины первого-второго поколения) из практики лечения гонореи. В качестве средств выбора были приняты цефалоспорины третьего поколения. Однако в начале XXI века из Японии и других регионов начали появляться сообщения о выделении единичных, не оказывающих влияния на преимущества эмпирического применения препарата штаммов *N. gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью к цефиксиму [24, 25]. Имеются единичные сообщения о неудачах лечения цефиксимом [26]. Устойчивость, скорее всего, связана с формированием мозаичной структуры генов *penA* [27], возможно, в результате обмена генетической информацией с непатогенными нейссериями [28]. У таких штаммов было также отмечено снижение чувствительности к цефтриаксону [27, 29].

Распространение устойчивости к β -лактамам. К настоящему времени частота устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину в различных географических регионах значительно варьирует, при этом отмечаются и различия в преобладании отдельных механизмов. Так, в странах Западной Европы частота встречаемости штаммов, продуцирующих β -лактамазы, в среднем составляет 12,6%, а частота штаммов с хромосомными механизмами устойчивости — 8,7% [30]. Для США в 2007 г. эти показатели составляли 0,4 и 2,2% соответственно [31]. В целом наибольшую частоту устойчивости к пенициллину

(до 80—90%) наблюдают в Юго-Восточной Азии и Африке, при этом в ряде стран наиболее распространены штаммы, продуцирующие β-лактамазы. Однако преобладающей тенденцией последних лет является рост распространенности штаммов с хромосомными механизмами устойчивости [31, 32].

Гонококки со сниженной чувствительностью к цефалоспорином третьего поколения (цефтриаксону) в настоящее время представлены единичными изолятами. Однако их появление является негативной тенденцией, поскольку в случае широкого распространения этого явления возможности эффективной этиотропной терапии гонореи будут ограничены, что в свою очередь приведет к увеличению частоты случаев неудач лечения и активизации процесса эпидемического распространения гонореи.

До начала реализации программы по наблюдению за распространением антибиотикорезистентности среди гонококков данные об уровне устойчивости этих бактерий к β-лактамам в Российской Федерации были ограничены единичными исследованиями из отдельных регионов, а механизмы устойчивости не изучены [33, 34]. Однако даже эти ограниченные данные свидетельствовали о крайне высокой частоте устойчивости гонококков к пенициллину (70—100%). К настоящему времени данные о высоком уровне устойчивости гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации, к пенициллину подтверждены результатами, полученными из всех субъектов [35].

Фторхинолоны. Внедрение в медицинскую практику фторхинолонов в начале 80-х годов прошлого столетия привело к значительному прогрессу в лечении гонореи. Однократный пероральный прием ципрофлоксацина или офлоксацина обеспечивал эрадикацию возбудителя и клиническое выздоровление. Хинолоны (как фторированные, так и нефторированные) оказывают бактерицидное действие, ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки — ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, таким образом блокируя синтез ДНК [36]. Каждый из ферментов состоит из четырех белковых субъединиц. ДНК-гираза включает две GyrA и две GyrB субъединицы, кодируемые генами *gyrA* и *gyrB* соответственно. Топоизомераза IV — субъединицы ParC и ParE (гены *parC* и *parE*) [37]. Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме.

Ведущим механизмом формирования устойчивости к фторхинолонам являются мутации в генах мишеней, приводящие к аминокислотным заменам на участке между 200 и 350 аминокислотными остатками ферментов, в так называемой QRDR (quinolone resistance-determining region) — «области, определяющей устойчивость к хинолонам» [38]. Формирование устойчивости гонококков к фторхинолонам происходит ступенчато. Поскольку первичной мишенью действия препаратов у этих, как и у других грамотрицательных бактерий, является ДНК-гираза, то селек-

ция первых мутаций происходит в генах именно этого фермента. На фоне продолжающегося прессинга фторхинолонов и происходит селекция мутаций в генах ParC, при этом уровень устойчивости повышается. У изолятов с высоким уровнем устойчивости в генах GyrA и ParC может выявляться одновременно несколько аминокислотных замен. Изолированные мутации в генах ParC встречаются крайне редко. В генах GyrA обычно встречаются различные аминокислотные замены в положениях 91 и 95, аминокислотные замены в ParC более разнообразны, они описаны в положениях 86, 87, 88, 91, 104 и 131. Известны и более редкие аминокислотные замены в указанных белках (в том числе и за пределами QRDR), а также в GyrB и ParE, однако их значение для повышения устойчивости не всегда подтверждено в экспериментах с генетической трансформацией. Обсуждается вопрос о роли эффлюксных механизмов в формировании резистентности к фторхинолонам, однако убедительных данных в пользу такого предположения не получено. Между отдельными представителями группы фторхинолонов в отношении гонококков наблюдают практически полную перекрестную резистентность. Несмотря на то что наименьшие значения МПК в отношении гонококков демонстрирует гемифлоксацин, его активность в отношении штаммов, устойчивых к цiproфлоксацину, существенно снижена [39].

Формирование устойчивости гонококков к фторхинолонам, скорее всего, началось в Западно-Тихоокеанском регионе в начале 1990-х годов. Снижение чувствительности к фторхинолонам было отмечено в ходе реализации координируемой ВОЗ программы по наблюдению за распространением резистентности (The WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme). С 1992 г. штаммы со сниженной чувствительностью к цiproфлоксацину (МПК = 0,125—0,25 мкг/мл) начали выявлять на Гавайских островах в ходе выполнения проекта по наблюдению за распространением гонореи в США (GISP — Gonococcal Isolate Surveillance Project) [31].

Первое сообщение об устойчивости гонококков к фторхинолонам в России пришло из Великобритании [40]. Изолят, устойчивый к цiproфлоксацину (МПК = 16,0 мкг/мл), пенициллину и тетрациклину, был выделен у водителя грузовика, вернувшегося из России. В работе Л.С. Стачунского и соавт. сообщается о выделении единичных штаммов с МПК цiproфлоксацина 0,125—0,25 мкг/мл [34]. Однако уже в 2002 г. в Московском регионе частота выделения изолятов с высоким уровнем устойчивости к цiproфлоксацину достигла 30—40% [41]. К настоящему времени во всех регионах России частота выделения гонококков, устойчивых к фторхинолонам, варьирует в пределах 50% [35].

Макролиды. Макролидные антибиотики обладают значимой активностью в отношении гонококков,

однако их клиническое значение в сравнении с другими группами антибиотиков ограничено. Наибольшее количество данных по клиническому применению накоплено для азитромицина. Для лечения гонореи используют однократный прием антибиотика в дозе 2,0 г, но данные о результатах его клинического применения противоречивы. Наряду с сообщениями о высокой эффективности имеются сообщения и о неудачах лечения и высокой частоте нежелательных реакций. Устойчивость гонококков к макролидам опосредуется метилированием (*erm*-гены) [42], экзогенными эффлюксными системами (*mef*-гены), активацией собственных эффлюксных систем [43, 44], а также мутациями в генах *rPKK* [45]. Распространение устойчивости *N. gonorrhoeae* к макролидам изучено недостаточно, так как эти антибиотики включали не во все многоцентровые исследования. В России в последние годы частота устойчивости к азитромицину превышает рекомендованный ВОЗ 5% порог резистентности, являющийся точкой «отсечения препарата». В связи с этим препарат не рекомендован в качестве средства выбора ни в одном из известных руководств [35].

Спектиномицин. В качестве средства альтернативной терапии гонореи при устойчивости возбудителя к антибактериальным препаратам других групп в ряде рекомендаций [5, 35, 46] указывается бактериостатик спектиномицин. Препарат относится к классу аминоциклитолов близких по структуре и механизму действия к аминогликозидам. В отличие от истинных аминогликозидов в структуре спектиномицина отсутствуют аминсахара. Механизм действия спектиномицина связан с ингибированием биосинтеза белка, его первичной мишенью является 30S субъединица рибосомы. В отличие от аминогликозидов спектиномицин подавляет транслокацию пептидной цепи, но не вызывает ошибок в трансляции иРНК. Спектиномицин, как и аминогликозиды, связывается с консервативным участком 16S рРНК.

Среди различных бактерий описан ряд механизмов устойчивости к спектиномицину. Наиболее распространенным механизмом, вероятно, является ферментативная инактивация. Кроме этого, у ряда грамотрицательных бактерий описаны мутации в генах *rrs*, кодирующих 16S рРНК, приводящие к формированию устойчивости [47]. В геноме нейссерий присутствуют три *rrs* гена. Вопрос о зависимости уровня устойчивости к спектиномицину от количества мутантных аллелей не изучен. Ферментативной инактивации спектиномицина у гонококков не выявлено. В большинстве современных многоцентровых исследований, посвященных распространению резистентности среди гонококков в Европе и Северной Америке, устойчивости к спектиномицину не выявляли. Реальное значение проблемы резистентности к спектиномицину приобрела среди американских военнослужащих во время Корейской войны [48]. В последующие годы сообщения

об устойчивости к антибиотику поступали в основном из Азиатско-Тихоокеанского региона. В период широкого применения для лечения гонореи фторхинолонов интерес к спектиномицину резко снизился, однако в современных условиях быстрого распространения резистентности значение этого антибиотика может возрасти. В этой связи прогнозирование тенденций формирования устойчивости к спектиномицину приобретает особую актуальность. В России наблюдается стойкая тенденция роста устойчивости гонококков к спектиномицину (до 15% в 2010 г.), что резко снижает ценность этого препарата как альтернативного средства лечения гонореи.

Тетрациклины. Тетрациклиновые антибиотики с современных позиций нельзя рассматривать как средства выбора для лечения гонореи, поскольку даже в случае чувствительности возбудителя они проявляют эффективность только при курсовом приеме в течение нескольких дней, их единственным преимуществом является дешевизна. По механизму действия тетрациклины относят к ингибиторам биосинтеза белка, их первичной мишенью является 30S субъединица рибосомы. Среди бактерий описывают два основных механизма устойчивости к тетрациклинам: активное выведение и защиту мишени [49]. Между отдельными представителями группы тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) обычно наблюдают практически полную перекрестную резистентность.

Другие препараты. В странах с ограниченными ресурсами для лечения гонореи из-за дешевизны продолжают использоваться антибиотики, обладающие определенной активностью *in vitro*, но имеющие ограниченную клиническую и бактериологическую эффективность: ко-тримоксазол, хлорамфеникол и аминогликозиды.

Данные о чувствительности гонококков, выделенных в России в 2008 и 2009 гг., суммированы в табл. 1. Из этих данных однозначно следует, что в качестве перорального препарата для эмпирической терапии гонореи может рассматриваться только цеффиксим, а парентерального — цефтриаксон.

Одной из причин роста резистентности гонококка является низкое качество применяемых при гонорее антибактериальных препаратов, не обеспечивающих требуемые для эрадикации фармакодинамические показатели. Согласно проведенному в 11 восточно-европейских странах исследованию для лечения гонореи используются антибиотики локального или индийского производства. В результате в ряде этих стран отмечены случаи неэффективности цефтриаксона, несмотря на высокий уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к этому на настоящий момент эталонному, парентеральному препарату [50].

Лечение острой неосложненной гонорее

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), относятся к заболеваниям, имеющим не только меди-

ТАБЛИЦА 1

Чувствительность (в %) *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам по результатам мониторинга 2008—2009 гг. в федеральных округах Российской Федерации (устойчивые = умеренно устойчивые + устойчивые)

Антибиотик	2008 г.	2009 г.
Пенициллин	19,6 (8,4—26)	58,9 (33,3—84,6)
Цефиксим	100	—
Цефтриаксон	100	100
Ципрофлоксацин	46,1 (16,7—66)	45,7 (30—66,7)
Азитромицин	94,5 (89,9—100)	86,0 (100—76,7)
Спектиномицин	91,5 (87,9—94,9)	85,5 (100—81,8)
Тетрациклин	14,9 (10,1—23,2)	23,6 (0—36)

цинское, но и социальное значение. Поэтому требования к антибиотикам, применяемым для их лечения, достаточно высоки. Всемирной организацией здравоохранения предложены критерии, которым должны отвечать препараты, используемые для лечения ИППП (<http://www.who.int/hiv/pub/sti/en/STIGuidelines2003.pdf>) [46, 51, 52]:

- эффективность не менее 95%;
- доступная стоимость;
- хорошая переносимость;
- медленное развитие резистентности микроорганизмов;
- возможность однократного применения;
- пероральный прием;
- возможность применения во время беременности.

Ряд международных и национальных профессиональных сообществ, а также государственных структур разрабатывают и регулярно обновляют рекомендации по лечению гонореи. К наиболее авторитетным из таких рекомендаций относятся документы, разрабатываемые Центрами по контролю над заболеваниями (Centers for Disease Control and Prevention — CDC, США) и Международным союзом по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections — IUSTI) [46, 53]. Основные положения этих рекомендаций суммированы в табл. 2.

В приведенных рекомендациях суммирован современный опыт лечения различных форм гонореи, однако буквальное выполнение всех положений этих документов без учета локальных особенностей вряд ли можно признать целесообразным. Применительно к ИППП различают основные и альтернативные схемы лечения. Препараты выбора обеспечивают наилучшее соотношение между эффективностью лечения и без-

опасностью. Альтернативные препараты обеспечивают приемлемые результаты лечения при отсутствии возможности использования рекомендуемых схем в связи с особыми обстоятельствами: беременностью, лактацией, индивидуальной непереносимостью лекарственных препаратов, сопутствующими заболеваниями, доступностью препарата на рынке, его стоимостью и т. д.

При всех вариантах течения гонореи в качестве средства выбора рассматривается цефтриаксон. При этом следует обратить внимание на то, что в отличие от рекомендаций прошлых лет при всех формах неосложненной гонореи (урогенитальная, аноректальная и орофарингеальная) цефтриаксон рекомендуется использовать в однократной дозе 250 мг, а не 125 мг, как было принято ранее. Рекомендации по увеличению дозы связаны с распространением штаммов *N. gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью к цефалоспорином и появившимися сообщениями о неудачах лечения цефтриаксоном в более низких дозах.

При наиболее распространенных формах гонореи (урогенитальной и аноректальной) в качестве перорального средства выбора рекомендуется цефиксим. К указанному антибиотику сохраняют чувствительность 100% изолятов *N. gonorrhoeae*, выделенных на территории России. Однако при орофарингеальной гонорее цефиксим по клинической и бактериологической эффективности уступает цефтриаксону. Использование цефиксима позволяет начинать антибактериальную терапию непосредственно после установления диагноза, обеспечивает контроль приема препарата медицинским персоналом, т. е. максимальную комплаентность.

В Европейских рекомендациях IUSTI в качестве средства выбора для лечения неосложненной уроге-

ТАБЛИЦА 2

Международные рекомендации по лечению гонореи

Клиническая форма	CDC (2010)	European IUSTI/WHO (2009)
Неосложненная гонококковая инфекция (аноректальная или урогенитальная)	Средства выбора Цефтриаксон 250 мг внутримышечно (в/м) однократно или Цефиксим 400 мг внутрь однократно или другие инъекционные цефалоспорины однократно + Азитромицин 1 г внутрь однократно или Доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней Альтернативные средства Цефподоксим Спектиномицин Азитромицин	Средства выбора Цефтриаксон 250 мг в/м однократно или Цефиксим 400 мг внутрь однократно или Спектиномицин 2 г однократно + антихламидийные препараты Альтернативные средства Другие цефалоспорины Ципрофлоксацин 500 мг внутрь, однократно Азитромицин 2 г внутрь однократно
Неосложненная гонококковая инфекция (орофарингеальная)	Средства выбора Цефтриаксон 250 мг в/м однократно + Азитромицин 1 г внутрь однократно или Доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в течение 7 дней	Средства выбора Цефтриаксон 250 мг в/м однократно Альтернативные средства Ципрофлоксацин 500 мг внутрь однократно или Азитромицин 2 г внутрь однократно
Генерализованная гонококковая инфекция	Средства выбора Цефтриаксон 1 г в/м или внутривенно (в/в) каждые 24 ч Альтернативные средства Цефотаксим 1 г в/в каждые 8 ч. или Цефтизоксим 1 г в/в каждые 8 ч. Длительность терапии до 7 сут., при улучшении через 24—48 ч. возможно переключение на пероральный прием цефиксима по 400 мг/сут.	Средства выбора Цефтриаксон 1 г в/м или в/в каждые 24 ч. или Цефотаксим 1 г в/м или в/в каждые 8 ч. или Спектиномицин 2 г каждые 12 ч. Длительность терапии до 7 сут., при улучшении через 24—48 ч. возможно переключение на пероральный прием цефиксима по 400 мг/сут. или ципрофлоксацина по 500 мг/сут. (при подтверждении чувствительности)

нитальной гонорее приводится спектиномицин. Однако, учитывая частоту распространения в Российской Федерации устойчивости к этому антибиотику, рассматривать его в качестве средства эмпирической терапии невозможно. Из альтернативных препаратов, предлагаемых рекомендациями CDC и IUSTI (азитромицин и ципрофлоксацин), ни один не может быть рекомендован в качестве средства эмпирической терапии в Российской Федерации.

Лечение генерализованной гонококковой инфекции основано на использовании цефтриаксона или других парентеральных цефалоспоринов, но при получении положительного эффекта через 24—48 ч. возможен переход на пероральный прием цефиксима.

В настоящее время основным надежным пероральным средством антибактериальной терапии острой неосложненной гонореи является цефиксим, принимаемый однократно в дозе 400 мг [53]. По сравнению с другими цефалоспоридами цефиксим не является пролекарством и обладает хорошей переносимостью и биодоступностью. При приеме 400 мг препарата натощак она достигает 50% [54—57]. Данные о влиянии пищи на всасывание противоречивы, выявлено как

незначительное замедление скорости всасывания (на 0,8 ч.) [56], так и отсутствие каких-либо изменений [58]. Не установлена зависимость между полнотой абсорбции цефиксима и приемом пищи, а также приемом антацидов, что упрощает применение препарата, в том числе в присутствии медицинского персонала.

Согласно клинико-экспериментальному исследованию [59] препарат способствует эрадикации гонококка из мочи в течение 4 ч. после приема, а через 24 ч. возбудитель не определяется в слизистой оболочке уретрального канала. Препарат соответствует основному фармакодинамическому критерию, предъявляемому к средствам для лечения гонореи: в течение 10 ч. после достижения максимальной концентрации обеспечивает сывороточную концентрацию более 4 МПК₉₀ [52, 60, 61]. В частности, однократная доза препарата поддерживает требуемый показатель в отношении штаммов с МПК цефиксима $\leq 0,06$ мкг/мл в течение 12,8 ч., в отношении штаммов с МПК цефиксима $\leq 0,125$ мкг/мл в течение 9,1 ч. [61].

Фармакодинамические преимущества цефиксима, в частности высокая степень сродства к ПСБ, устойчивость к гидролизу β -лактамазами, его фармакокине-

тические особенности, обеспечивающие возможность однократного применения при заболевании, ассоциированном с чувствительными штаммами гонококка, позволяют позиционировать его в качестве средства выбора в лечении острой неосложненной гонорее, а также в качестве средства второго этапа ступенчатой терапии при диссеминированной гонорее [53] во всех без исключения национальных руководствах, в частности в наиболее известных — североамериканском и европейском.

Следует также отметить, что при гонококковом уретрите у мужчин элиминация возбудителя происходит в первые 24 ч. после приема надлежащей дозы адекватного препарата [59]. Применение же дополнительных средств фармакотерапии (антигистаминные, иммуномодулирующие средства, витамины) не имеет доказательной базы и не дает решающего эффекта. С точки зрения современных представлений, полипрагмазия — негативное явление, повышающее стоимость лечения, а потребность в дополнительных пре-

паратах чаще исходит из негативного эмпирического опыта применения малоактивных антибиотиков.

Опыт клинического применения цефиксима

Цефиксим, пероральный цефалоспорин третьего поколения, используется в клинической практике с 1987 г. Первые исследования продемонстрировали высокую, сравнимую с другими антибиотиками эффективность при обострении хронической обструктивной болезни легких, при острой патологии ЛОР-органов (максиллярный синусит у взрослых, острый средний отит у детей) или острых неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Но наибольшую популярность препарату обеспечила его антигонококковая активность и выдающаяся клиническая эффективность, сравнимая с таковой парентеральных цефалоспоринов третьего поколения, например цефтриаксона.

Некоторые публикации, из множества работ, поддерживающих ведущее значение цефиксима при острой гонококковой инфекции, представлены в табл. 3, 4 [62, 63].

ТАБЛИЦА 3

Сравнительная эффективность цефиксима и цефтриаксона при гонорее [62]

Дизайн	Открытое рандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности цефиксима и цефтриаксона. Уровень доказательности I-b
Методы исследования	Оценка клинической и микробиологической эффективности. Пациентам с неосложненной гонореей назначался цефиксим (400 или 800 мг однократно, перорально) или цефтриаксон (250 мг однократно, внутримышечно). Оценка клинической и микробиологической эффективности выполнена у 155 пациентов (59 мужчин и 96 женщин)
Результаты — эффективность	Эрадикация возбудителя при применении цефиксима наблюдалась в 97% (105/108) случаев, при применении цефтриаксона — в 100% (47/47). При изучении эрадикационного потенциала в зависимости от топического диагноза показано, что цефиксим обеспечивал эрадикацию <i>N. gonorrhoeae</i> в 98% (143/146) локализаций, цефтриаксон — в 100% (72/72). МПК цефиксима и цефтриаксона в настоящем исследовании не превышала 0,008 мкг/мл. Легкие нежелательные реакции, не требующие дополнительного лечения и госпитализации, отмечены у 10% пациентов, принимавших цефиксим
Заключение	Цефиксим характеризуется высокой эффективностью и безопасностью при неосложненной гонорее (цервицит, уретрит)

ТАБЛИЦА 4

Сравнительная эффективность цефиксима и цефтриаксона при гонорее у беременных [63]

Дизайн	Открытое рандомизированное проспективное исследование по сравнению эффективности цефиксима и цефтриаксона у беременных женщин с неосложненной гонореей. Уровень доказательности I-b
Методы исследования	Оценка клинической и микробиологической эффективности. Женщины с культурально подтвержденной гонореей ($n = 95$) были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения цефиксимом (400 мг однократно перорально) или цефтриаксоном (125 мг внутримышечно, однократно). Эндоцервицит выявлен у 86 (91%) пациенток; у 39 (41%) женщин подтверждена инфекция прямой кишки, у 11 (12%) — гонококковый фарингит. У 50 (53%) пациенток идентифицирован сопутствующий <i>Chlamydia trachomatis</i> эндоцервицит
Результаты — эффективность	Эффективность терапии цефиксимом составила 96% (50/52), цефтриаксоном — 95% (41/43) [95% ДИ 84,2—99,4%]. Различий в клинической и бактериологической эффективности препаратов, при рассмотрении различных локализаций инфекции, не выявлено. В 3 из 4 случаев неэффективность терапии была связана с незащищенными половыми контактами и заражением до момента окончательной оценки эффективности
Заключение	Цефиксим характеризуется высокой эффективностью при лечении неосложненной гонореей любой локализации у беременных женщин

Особое внимание в последнее время уделяется вопросам фармакоэкономического обоснования. В экспериментальном исследовании M. Genc и соавт. (уровень доказательности I-b) [64] смоделировали когорту из 1000 взрослых пациентов (небеременных женщин репродуктивного возраста и мужчин) с диагнозом острая неосложненная гонорея. Фармакоэкономический анализ выполнен для основных, наиболее эффективных на тот момент антибиотиков, применяемых однократно: цефтриаксона 125 мг, цефиксима 400 мг, офлоксацина 400 мг, ципрофлоксацина 500 мг. Основываясь на предположении, что все пациенты будут получать дополнительное лечение по поводу неосложненной *S. trachomatis* инфекции, в расчеты также включались: азитромицин 1,0 г однократно или доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

В результате наилучшие фармакоэкономические показатели были продемонстрированы для цефтриаксона. Далее следовали фторхинолоны и цефиксим. При сравнении показателя стоимость-эффективность средств, используемых для лечения хламидиоза, лучшие результаты получены для доксициклина (при условии 80% комплаентности). Таким образом, цефиксим уступает по показателю стоимость-эффективность цефтриаксону, применяемому в дозе 125 мг, и фторхинолонам. Однако следует посмотреть на этот вывод с позиции реальной практики. Известно, что в российских условиях низкие дозы цефтриаксона не применяются [65, 66]. Более того, в России выявлена тенденция к повышению МПК цефтриаксона, возможно, обусловленная мутациями генов, кодирующих ПСБ2 гонококка (в 2007, 2008 и 2009 гг. у 6,4, 6 и 41% штаммов уровень МПК превысил 0,032 мкг/мл). Данный факт требует повышения дозы цефтриаксона по сравнению с ранее рекомендуемыми 0,125 и 0,25 мг [66, 67]. Вторым аргументом, заставляющим критически переосмыслить выводы данного фармако-экономического исследования, является факт высокой резистентности гонококков к фторхинолонам, ограничивающий их применение при гонорее [7, 68].

Переносимость и комплаентность

Очевидным преимуществом цефиксима является, во-первых, возможность его применения в любой триместр беременности и, во-вторых, низкая частота развития нежелательных реакций, тем более при

однократном применении. Показано, что в реальной практике за первую неделю антимикробной терапии жалобы на диарею предъявляли 9,2 из 1000 пациентов (данные по > 11 000 назначениям) [69]; частота значимых нежелательных реакций не превышала 1—2% (постмаркетинговое исследование 9568 детских и взрослых назначений), а основные симптомы нежелательных реакций редко отмечались после 3—4 сут. терапии [70].

Возможность однократного приема — важное свойство цефиксима, обеспечивающее высокую комплаентность пациентов и, несомненно, эффективность лечения. Последнее заключение исходит из фармакокинетической/фармакодинамической концепции. Напомним, что основным требованием ее является надежное перекрытие тканевой концентрацией препарата МПК возбудителя в течение определенного времени.

Проблеме комплаентности уделяется в последнее время все большее внимание. О том, что значительное число пациентов нарушают предписанный режим антибактериальной терапии, свидетельствуют данные недавно проведенного компанией РОМИР опроса, охватившего 1575 человек. Согласно ему каждый второй россиянин не соблюдает предписанную терапию, пропускает прием дозы препарата или сокращает частоту приема. Только 45% респондентов следует рекомендациям на протяжении всего курса лечения, а 51% — до определенного момента. В качестве причины низкой комплаентности указывается неудобная схема (19%) и более чем однократный прием препарата (16%) [71, 72].

Заключение

Основная проблема терапии гонококковой инфекции в России заключается в распространенности штаммов возбудителя, устойчивых к большинству антибактериальных препаратов, ранее широко и эффективно применявшихся в клинической практике. На настоящий момент единственным классом препаратов, применение которых обеспечивает наиболее высокий уровень излеченности, являются цефалоспорины третьего поколения. Согласно современным рекомендациям и накопленному опыту оптимальным, соответствующим критериям ВОЗ пероральным средством антибактериальной терапии гонореи является цефиксим. ■

Литература

1. Hook E.W.I., Handsfield H.H. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes K.K., Sparling P.F., Stamm W.E. et al., editors. Sex Transm Dis New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2008: 627—45.
2. Ebers Papyrus. From New World Encyclopedia. Available at http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Ebers_Papyrus.
3. Neisser A.L.S. Ueber eine der Gonorrhoe eigentümliche Microccocccenform. Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, Berlin 1879 (28): 497—500.

4. Available at: <http://www.cdc.gov/std/stats08/tables/12.htm>. Accessed 17 May 2010.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010; 59 (RR-12): 1—114.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010.
7. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень 2009. Москва: ООО «ДЭК-ПРЕСС», 2009: 52.
8. Turner C.F., Rogers S.M., Miller H.G. et al. Untreated gonococcal and chlamydial infection in a probability sample of adults. *JAMA* 2002; 287(6): 726—33.
9. Brandt A.M. No Magic Bullet: A Social History of Venereal Disease in the United States since 1880. New York: Oxford University Press; 1987. pp. 304.
10. Dees J.E., Colston J.A.C. The Use of Sulfanilamide in Gonococcal Infections. *JAMA* 1937; 108: 1855—58.
11. Reyn A., Korner B., Bentzon M.W. Effects of penicillin, streptomycin, and tetracycline on *N. gonorrhoeae* isolated in 1944 and in 1957. *Brit J Vener Dis* 1958; 34(4): 227—39.
12. Sparling P.F. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Med Clin N Amer* 1972; 56(5): 1133—44.
13. Holmes K.K., Johnson D.W., Floyd T.M. Studies of venereal disease. I. Probenecid-procaine penicillin G combination and tetracycline hydrochloride in the treatment of «penicillin-resistant» gonorrhoea in men. *JAMA* 1967; 202(6): 461—73.
14. Brannigan J.A., Tirodimos I.A., Zhang Q.Y. et al. Insertion of an extra amino acid is the main cause of the low affinity of penicillin-binding protein 2 in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Molec microbiol* 1990; 4 (6): 913—9.
15. Ropp P.A., Hu M., Olesky M., Nicholas R.A. Mutations in *penA*, the gene encoding penicillin-binding protein 1, and a novel locus, *penC*, are required for high-level chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (3): 769—77.
16. Dougherty T.J. Peptidoglycan biosynthesis in *Neisseria gonorrhoeae* strains sensitive and intrinsically resistant to beta-lactam antibiotics. *J Bact* 1983; 153 (1): 429—35.
17. Faruki H., Kohmescher R.N., McKinney W.P., Sparling P.F. A community-based outbreak of infection with penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* not producing penicillinase (chromosomally mediated resistance). *New Engl J Med* 1985; 313 (10): 607—11.
18. Yoshida S., Urabe S., Mizuguchi Y. Antibiotic sensitivity patterns of penicillinase-positive and penicillinase-negative strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Fukuoka, Japan. *Brit J Vener Dis* 1982; 58 (5): 305—7.
19. Ison C.A., Bindayna K.M., Woodford N. et al. Easmon CS. Penicillin and cephalosporin resistance in gonococci. *Genitour Med* 1990; 66 (5): 351—6.
20. Phillips I. Role of cephalosporins in gonorrhoea and other sexually transmitted diseases. *Drugs* 1987; 34 Suppl 2: 164—79.
21. Ashford W.A., Golash R.G., Hemming V.G. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1976; 2 (7987): 657—8.
22. Perine P.L., Thornsberry C., Schalla W. et al. Evidence for two distinct types of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1977; 2 (8046): 993—5.
23. Percival A., Rowlands J., Corkill J.E. et al. Penicillinase-producing *Gonococci* in Liverpool. *Lancet* 1976; 2 (8000): 1379—82.
24. Wang S.A., Lee M.V., O'Connor N. et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime-Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (6): 849—52.
25. Ameyama S., Onodera S., Takahata M. et al. Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 Gene (*penA*) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *J. antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (12): 3744—9.
26. Yokoi S., Deguchi T., Ozawa T. et al. Threat to cefixime treatment for gonorrhoea. *Emerging infect Dis* 2007; 13 (8): 1275—7.
27. Lindberg R., Fredlund H., Nicholas R. et al. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in *penA*, *mtrR*, *porB1b*, and *ponA*. *J. antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6): 2117—22.
28. Ito M., Deguchi T., Mizutani K.S. et al. Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in Central Japan. *J. antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (1): 137—43.
29. Tanaka M., Nakayama H., Huruya K. et al. Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. *Int J. antimicrob Agents* 2006; 27 (1): 20—6.
30. Martin I.M., Hoffmann S., Ison C.A. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J. antimicrob Chemother* 2006; 58 (3): 587—93.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement, Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, March 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/std/gisp2007/GISPSurvSupp2007Short.pdf>.
32. Kobayashi I., Kanayama A., Saika T. et al. Tendency toward increase in the frequency of isolation of beta-lactamase-nonproducing *Neisseria gonorrhoeae* exhibiting penicillin resistance, and recent emergence of multidrug-resistant isolates in Japan. *J Infect Chemother* 2003; 9 (2): 126—30.
33. Кунцевич Л.Д., Никулин Н.К., Жукова Г.И. и др. Динамика чувствительности к пенициллину и бета-лактамазпродуцирующая способность гонококков. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1999; 1: 35—37.
34. Страчунский Л.С., Сехин С.В., Борисенко К.К. и др. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор препаратов при гонококковой инфекции. *Инфекции, передаваемые половым путем*, 1999; 2: 26—29.
35. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень, 2010 г. М.: ООО «ДЭК-ПРЕСС», 2010.
36. Hooper D.C. Quinolone mode of action. *Drugs* 1995; 49 Suppl 2: 10—15.
37. Adams D.E., Shekhtman E.M., Zechiedrich E.L. et al. The role of topoisomerase IV in partitioning bacterial replicons and the structure of catenated intermediates in DNA replication. *Cell* 1992; 71 (2): 277—88.
38. Yoshida H., Bogaki M., Nakamura M., Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. *J. antimicrob Agents Chemother* 1990; 34 (6): 1271—72.
39. Pottumarthy S., Fritsche T.R., Jones R.N. Activity of gemifloxacin tested against *Neisseria gonorrhoeae* isolates including antimicrobial-resistant phenotypes. *Diagnost microbiol infect Dis* 2006; 54 (2): 127—34.
40. Lewis D.A., Brook M.G., Shafi M.S. High level ciprofloxacin resistant gonorrhoea imported from Russia. *Genitourin Med* 1997; 73 (4): 325—6.
41. Vereshchagin V.A., Iliina E.N., Malakhova M.V. et al. Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Russia: molecular mechanisms implicated. *J. antimicrob Chemother* 2004; 53 (4): 653—56.
42. Roberts M.C., Chung W.O., Roe D. et al. Erythromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and oral commensal *Neisseria* spp. carry known rRNA methylase genes. *J. antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (6): 1367—72.

43. Rouquette-Loughlin C.E., Balthazar J.T., Shafer W.M. Characterization of the MacA-MacB efflux system in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. antimicrob Chemother* 2005; 56 (5): 856—60.
44. Zarantonelli L., Borthagaray G., Lee E.H., Shafer W.M. Decreased azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* due to mtrR mutations. *J. antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (10): 2468—72.
45. Ng L.K., Martin I., Liu G. et al. Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (9): 3020—25.
46. Bignell C. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD & AIDS* 2009; 20 (7): 453—7.
47. Johanson U., Hughes D. A new mutation in 16S rRNA of *Escherichia coli* conferring spectinomycin resistance. *Nuc acids Res* 1995; 23 (3): 464—6.
48. Boslego J.W., Tramont E.C., Takafuji E.T. et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *New Eng J Med* 1987; 317 (5): 272—8.
49. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65 (2): 232—60.
50. Unemo M., Shipitsyna E., Domeika M. Recommended antimicrobial treatment of uncomplicated gonorrhoea in 2009 in 11 East European countries: implementation of a *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility programme in this region is crucial. *Sex Transm Infect* 2010; 86 (1): 27—31.
51. WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization, 2003.
52. Moran J.S., Levine W.C. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20 Suppl 1: S47—65.
53. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2006; 55(RR-11): 1—94.
54. Faulkner R.D., Fernandez P., Lawrence G. et al. Absolute bioavailability of cefixime in man. *J clin Pharmacol* 1988; 28 (8): 700—6.
55. Faulkner R.D., Bohaychuk W., Lanc R.A. et al. Pharmacokinetics of cefixime in the young and elderly. *J antimicrob Chemother* 1988; 21 (6): 787—94.
56. Faulkner R.D., Bohaychuk W., Haynes J.D. et al. The pharmacokinetics of cefixime in the fasted and fed state. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34 (5): 525—8.
57. Bialer M., Wu W.H., Faulkner R.D. et al. In vitro protein binding interaction studies involving cefixime. *Biopharm drug Dispos* 1988; 9 (3): 315—20.
58. Barre J. [Pharmacokinetic properties of cefixime]. *Presse Med* 1989; 18 (32): 1578—82.
59. Haizlip J., Isbey S.F., Hamilton H.A. et al. Time required for elimination of *Neisseria gonorrhoeae* from the urogenital tract in men with symptomatic urethritis: comparison of oral and intramuscular single-dose therapy. *Sex Transm Dis* 1995; 22 (3): 145—8.
60. Jaffe H.W., Schroeter A.L., Reynolds G.H. et al. Pharmacokinetic determinants of penicillin cure of gonococcal urethritis. *J antimicrob Agents Chemother* 1979; 15 (4): 587—91.
61. Deguchi T., Yasuda M., Yokoi S. et al. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother* 2003; 9 (1): 35—9.
62. Portilla I., Lutz B., Montalvo M. et al. Oral cefixime versus intramuscular ceftriaxone in patients with uncomplicated gonococcal infections. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (2): 94—8.
63. Ramus R.M., Sheffield J.S., Mayfield J.A. et al. A randomized trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 2001; 185 (3): 629—32.
64. Genc M., Mardh P.A. Cost-effective treatment of uncomplicated gonorrhoea including co-infection with *Chlamydia trachomatis*. *Pharm Econ* 1997; 12 (3): 374—83.
65. Unemo M., Shipitsyna E., Domeika M. Recommended antimicrobial treatment of uncomplicated gonorrhoea in 2009 in 11 East European countries: implementation of a *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility programme in this region is crucial. *Sex Transm Infect* 2010; 86 (1): 27—31.
66. Приказ МЗ РФ № 415 от 20.08.2003 «Об утверждении протокола ведения больных «Гонokokковая инфекция».
67. Tapsall J.W. Implications of current recommendations for third-generation cephalosporin use in the WHO Western Pacific Region following the emergence of multiresistant gonococci. *Sex Transm Infect* 2009; 85 (4): 256—8.
68. Workowski K.A., Berman S.M. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 3: S73—6.
69. Wilton L.V., Pearce G.L., Mann R.D. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Brit J Clin Pharmacol* 1996; 41 (4): 277—84.
70. Theopold M., Benner U., Bauernfeind A. [Effectiveness and tolerance of cefixime in bacterial infections in the ENT area]. *Infection* 1990; 18 Suppl 3: S122—4.
71. Available from URL: http://romir.ru/news/res_results/405.html. Accessed 07, Feb 2010.
72. Pechere J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29 (3): 245—53.