

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ В СХЕМАХ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**Н. Астафьева**, доктор медицинских наук, профессор,

**И. Гамова**, кандидат медицинских наук,

**Д. Кобзев**, кандидат медицинских наук,

**Е. Удовиченко**, кандидат медицинских наук, **И. Перфилова**,

Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского

**E-mail:** astang@mail.ru

*Преимущества моксифлоксацина (Авелокса®) являются широкий спектр антибактериального действия, а также благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические показатели. Он характеризуется высокой эффективностью и безопасностью при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, отсутствием антибиотикорезистентности, возможностью использования в ступенчатой терапии пневмонии.*

**Ключевые слова:** моксифлоксацин, фторхинолоны, пневмония, ХОБЛ, бактериальные риносинуситы.

Важнейшим условием эффективного лечения бактериальных инфекций дыхательных путей, занимающих ведущее место в структуре общей заболеваемости населения, является выбор лучшего антибактериального препарата в конкретной клинической ситуации с правильной оценкой его клинической и микробиологической эффективности и при необходимости — своевременной коррекцией антибактериальной терапии (АБТ). Все это требует от врача высокой грамотности, умения анализировать данные литературы, руководствуясь современными принципами доказательной медицины — такими, как Система градации и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — GRADE) [31] и др.

К сожалению, до 70% антибиотиков используется, по данным ВОЗ, нерационально, что является одной из главных причин антибиотикорезистентности патогенов, представляющей собой, по признанию мировой общественности, существенную угрозу национальной безопасности [7]. Современные подходы к выбору антибактериальной терапии представлены в национальных клинических рекомендациях по ведению пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией [1, 5], национальных программах и международных согласительных документах — EP<sup>3</sup>OS, GOLD [2, 21].

В ряде опубликованных в последние годы исследований содержатся рекомендации по лечению наиболее распространенных инфекций верхних и нижних дыхательных путей с использованием моксифлоксацина и сделана попытка оценить возможные перспективы его дальнейшего применения при респираторной патологии.

Моксифлоксацин — 8-метоксихинолон (оригинальный препарат производства «Байер Шеринг Фарма»; с 2000 г. в РФ применяется под торговой маркой «Авелокс®») является представителем фторхинолонов IV поколения, отличается широким спектром действия и высокой активностью в отношении как грамположительной и грамотрицательной аэробной микрофлоры, так и внутриклеточных возбудителей и анаэробов, а также в отношении микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая макролидо- и пенициллинорезистентные пневмококки и β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*.

### ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Показания к АБТ при инфекциях верхних отделов дыхательного тракта ограничены, поскольку основную роль в этиологии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) играют вирусы (риновирусы, респираторно-синцитиальные, аденовирусы, коронавирусы). Симптомы фарингита, риносинусита и бронхита являются типичными для ОРЗ и гриппа, которые лечатся симптоматически или с использованием противовирусных препаратов.

Для профилактики осложнений ОРЗ и гриппа АБТ не назначают, поскольку соответствующих доказательных исследований нет, а необоснованное применение указанных средств приводит к формированию антибиотикорезистентных микроорганизмов и сопровождается нежелательными побочными эффектами.

АБТ показана при присоединении бактериальной инфекции, о чем свидетельствует отсутствие снижения выраженности симптомов после 7–10 дней симптоматического лечения или их прогрессирующее нарастание.

Антибиотики должны быть назначены при фарингите, вызванном β-гемолитическим стрептококком. Чаще он встречается в детских организованных коллективах; может быть также у взрослых, работающих в таких коллективах. АБТ позволяет предотвратить у заболевших развитие ревматической лихорадки и перитонзиллярного абсцесса, а также сократить на 1–2 дня симптоматическую фазу, если лечение начато в первые 48 ч болезни. Препаратами выбора для лечения стрептококкового фарингита являются защищенные аминопенициллины и оральные цефалоспорины. У пациентов с доказанной аллергией на β-лактамы антибиотики следует применять макролиды (эритромицин, азитромицин и др.), а при непереносимости последних — респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин).

Важным показанием для назначения моксифлоксацина является осложняющий ОРЗ (в 1–2% случаев) бактериальный риносинусит. АБТ при остром бактериальном риносинусите (ОБРС) целесообразна, если у пациента с ОРЗ более 7 дней сохраняются гнойное отделяемое из носа, лихорадка, головная боль, боль или чувство распираания в проекции синусов. Этот диагноз также можно предположить у пациентов с ухудшением симптомов после 5–7 дней течения заболевания или с тяжелыми симптомами независимо от давности заболевания. При нетяжелом течении ОБРС длительностью менее 5 дней назначают симптоматическое лечение (как при ОРЗ) без АБТ.

Основным методом лечения ОБРС является эмпирическая АБТ. При выборе препарата первостепенное значение имеет чувствительность к нему типичных возбудителей заболевания: *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Растущая резистентность этих микроорганизмов к основным антибиотикам — главная проблема в рациональной АБТ при ОБРС [4, 7, 21].

Первая линия антибиотиков при легком и среднетяжелом ОБРС – защищенные аминопенициллины и цефалоспорины; в случае аллергии или их неэффективности применяют макролиды и фторхинолоны III–IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин). Их бактериологическая эффективность приближается к 100%, что подтверждено и исследованиями, проведенными в России [6]. Для лечения пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 4–6 нед, рекомендуются ингибиторзащищенные пенициллины и респираторные фторхинолоны. В тяжелых случаях препаратами выбора являются парентеральные цефалоспорины II–III поколения, фторхинолоны; по возможности используют ступенчатую терапию с переходом на прием препаратов внутрь.

Эффективность моксифлоксацина изучена при остром бактериальном синусите, вызванном пенициллинорезистентными штаммами *S. pneumoniae* (PRSP). Все больные получали моксифлоксацин внутрь (по 400 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней). У 806 больных, включенных в 2 исследования, диагностировано 146 случаев бактериологически подтвержденной инфекции, включая 15 случаев PRSP. Эпизоды острого бактериального синусита расценивали как тяжелые у 8 из 15 больных с PRSP-инфекцией. Все штаммы PRSP были чувствительны к моксифлоксацину с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) от 0,06 до 0,25 мкг/мл. Клиническая эффективность моксифлоксацина при PRSP-инфекции составила 93,3%, а в случае чувствительных пневмококков – 88,4% [10, 16, 18].

Длительность курса АБТ при остром риносинусите обычно не менее 7–10 дней, а при обострении хронического риносинусита – 4–6 нед [18, 21].

Рандомизированных клинических исследований с бактериологическим изучением аспирата из синусов до и после терапии нет, однако нерандомизированные исследования демонстрируют бактериологическое излечение после проведенной АБТ [23, 37].

### ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин, моксифлоксацин (Авелокс®), более 10 лет с успехом применяют для лечения внебольничной пневмонии (ВП). Они активны в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к другим антибиотикам, а также высокоэффективны при инфекциях, вызванных атипичными возбудителями, включая *Legionella spp.*

Сегодня указанные средства включены в наиболее важные международные руководства по лечению ВП и в российские национальные рекомендации [1]. В подробном плане ведения пациентов с нетяжелой ВП в амбулаторных и госпитальных условиях [9] четко определено место респираторных фторхинолонов в разных клинических ситуациях в соответствии с имеющимися данными об их фармакологических и клинических особенностях [10]. Согласно современным стандартам лечения ВП, опирающимся на доказательные данные, стартовая АБТ должна быть эмпирической, поскольку необходимо ее раннее назначение. Следует помнить, что никакие диагностические исследования не должны быть причиной задержки с началом АБТ (категория доказательств В) [1].

При лечении нетяжелой ВП в амбулаторных условиях тактика врача при обосновании выбора фторхинолонов в программах АБТ должна быть следующей:

- Пациентам без сопутствующих заболеваний, которым не назначали АБТ в последние 3 мес (на 2 и более дня), не требуются респираторные фторхинолоны.

- При наличии сопутствующих заболеваний и(или) при приеме средств АБТ в последние 3 мес (в течение 2 и более дней), если ВП вызвана *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь + макролид внутрь или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь [1].

В лечении ВП можно использовать ступенчатую АБТ: начинают лечение с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что значительно снижает стоимость лечения и сокращает срок пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности.

Преимущество парентеральных антибиотиков при лечении ВП в амбулаторных условиях перед пероральными не доказано. Их можно применять лишь в единичных случаях (например, при предполагаемой низкой комплаентности в случае приема пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации). Поэтому важно, чтобы у антибактериального препарата были парентеральная и пероральные формы. Определенные преимущества моксифлоксацина (Авелокс®) заключаются в том, что он выпускается в виде таблеток и растворов для инфузий, имеет необходимый спектр активности, благоприятные фармакокинетические характеристики; его концентрация в очаге инфекции превосходит МПК для возбудителя и длительно сохраняется на этом уровне; препарат отличается удобным режимом дозирования, отсутствием опасного взаимодействия с другими препаратами, хорошей переносимостью; имеются достоверные данные о его клинической эффективности при лечении ВП [1, 9, 10].

При неосложненной ВП высокую клиническую эффективность могут обеспечить короткие курсы АБТ. В частности, при сравнении эффективности короткого ( $\leq 7$  дней; применялись  $\beta$ -лактамы, фторхинолоны, макролиды) и стандартного ( $> 7$  дней) курсов АБТ у взрослых с нетяжелой ВП (рандомизированные клинические исследования) достоверных различий по таким параметрам, как частота клинических неудач, летальность и микробиологическая эффективность, не выявлено.

Лечение большинства пациентов с нетяжелой ВП можно осуществлять амбулаторно, но в ряде случаев встает вопрос о госпитализации (возраст старше 60 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, неэффективность стартовой АБТ и т.д.).

У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП предпочтительна ступенчатая терапия, причем наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает сроки нахождения в стационаре (категории доказательств В и С). Оправдано применение комбинации  $\beta$ -лактама+макролид; альтернативой может быть монотерапия респираторным фторхинолоном (моксифлоксацин, левофлоксацин) [1, 6, 8, 11].

Особую группу составляют пациенты с тяжелым течением ВП, которые при отсутствии помощи могут умереть в короткие сроки (смертность среди них прямо пропорциональна задержке с доставкой в отделение интенсивной терапии – ОИТ).

Для определения тяжести пневмонии разработаны специальные клинические критерии. Самыми известными являются шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team),

индекс тяжести пневмонии (PSI – Pneumonia Severity Index) и критерии CRB-65; правила их использования представлены в Национальных клинических рекомендациях [1].

Своевременность лечения, в частности АБТ, при тяжелой ВП остается ключевым вопросом. В схемах комбинированной АБТ большое значение имеют респираторные фторхинолоны. Традиционно эмпирическая терапия таких пациентов включает комбинацию β-лактамов и макролидов. Последние исследования (TARGET, MOXIRAPID, MOTIV) показали, что моксифлоксацин (Авелокс®) при ВП по эффективности не уступает комбинированной терапии или даже превосходит ее. Существенных различий в показателях смертности больных не получено, хотя в одном исследовании показано, что дополнительное назначение фторхинолонов пациентам с тяжелой ВП, находящимся на лечении в ОИТ из-за развития шока, повышает их шансы на выживание. Малые размеры выборки требуют продолжения изучения клинических аспектов применения фторхинолонов при ВП [1, 6, 11, 14, 27].

В этиологии тяжелой ВП, требующей лечения в ОИТ, возрастает роль *Legionella* spp., а также *S. aureus* и грамотрицательных энтеробактерий [1, 22].

Чтобы избежать фатальной ошибки, необходимо выяснить, какие антибиотики больной получал раньше. Так, вероятность того, что ВП вызвана штаммом пневмококка, устойчивым к макролидам, значительно возрастает, если в прошлом пациент уже получал какой-либо из препаратов данной группы: после использования азитромицина она достигает 55%. В то же время вероятность этиологической роли резистентного к фторхинолонам пневмококка не превышает 10%.

Респираторные фторхинолоны идеально подходят для лечения госпитализированных с ВП, поскольку спектр их активности в отношении наиболее распространенных респираторных патогенов хорошо изучен *in vitro*, а эффективность подтверждена в клинических исследованиях [3, 12, 20, 22]. Фторхинолоны остаются активными даже в отношении возбудителей, выработавших резистентность к другим широко используемым антибиотикам, в то время как устойчивость микроорганизмов к фторхинолонам развивается медленнее.

### РОЛЬ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Нозокомиальная пневмония (НП) – одно из наиболее часто встречающихся в стационаре инфекционных заболеваний и самое частое – в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Клинические и экономические последствия НП очень значимы, особенно для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В инструкции по применению моксифлоксацина НП среди показаний не значится, однако при ранней НП у пациентов, не получавших ранее АБТ и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к ВП, при этом полирезистентные возбудители маловероятны. Поэтому в национальных рекомендациях [5] таким пациентам рекомендуется назначать антибактериальные препараты без антисинегнойной или антиметициллинорезистентной активности: антистрептококковые цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон); или фторхинолоны (офлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), или пиперациллин/тазобактам, или карбапенем без антисинегнойной активности – эртапенем.

Этиологическая структура поздней НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее АБТ с лечебной или про-

филактической целью или имеющих другие факторы риска появления устойчивых микроорганизмов) и чувствительность возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы АБТ должны обладать антисинегнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра. Для эмпирической АБТ при поздней (≥5 дней) НП любой степени тяжести или при НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями рекомендуются: карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем), или ингибиторозащищенный β-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), или цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим) + (при наличии факторов риска MRSA) линезолид или ванкомицин. При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учетом региональных данных о чувствительности возбудителей [5].

### ХОБЛ

Важным показанием для применения моксифлоксацина является инфекционное обострение хронического бронхита (ХБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Назначение АБТ обязательно при появлении у больного гнойной мокроты или значительном увеличении ее количества [2].

Выбранный для лечения препарат должен обладать высокой активностью в отношении ведущих возбудителей при обострении ХОБЛ – *H. influenzae* (41–52%), *S. pneumoniae* (7–17%), *M. catarrhalis* (10–13%). Наиболее активны по отношению к *H. influenzae* моксифлоксацин (Авелокс®) – 99,9% и амоксициллин/клавуланат, менее эффективны азитромицин, кларитромицин, амоксициллин. Наименьшая резистентность *S. pneumoniae* наблюдается по отношению к ванкомицину, моксифлоксацину (Авелоксу®) и левофлоксацину.

Моксифлоксацин у таких больных можно применять в качестве антибактериального препарата 1-го ряда в амбулаторных условиях. Он хорошо проникает в ткани дыхательных путей, при этом создается высокая внутриклеточная концентрация. При пероральном приеме препарат всасывается быстро и почти полностью. Его абсолютная биодоступность достигает 91%. Высокие концентрации препарата (выше, чем в плазме крови) достигаются в легочной ткани (альвеолярных макрофагах), слизистой оболочке бронхов, носовых придаточных пазухах и особенно в очагах воспаления.

Назначение моксифлоксацина (Авелокса®) не способствует селекции резистентных штаммов *S. pneumoniae*; устойчивость к нему развивается очень редко. Для моксифлоксацина не характерна перекрестная резистентность к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам. Он активен в отношении бактерий, резистентных к этим антибиотикам.

Стартовая антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ также является эмпирической и зависит от тяжести обострения. При легких обострениях препаратами 1-й линии являются β-лактамы: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и макролиды. Респираторные фторхинолоны в этом случае относятся к препаратам 2-й линии. При более тяжелом течении обострений препаратами 1-й линии являются респираторные фторхинолоны (альтернатива – амоксициллин/клавуланат), а цефалоспорины III поколения находятся на 3-м

месте. Если есть подозрение, что обострение спровоцировано синегнойной палочкой или энтеробактером, предпочтение следует отдавать респираторным фторхинолонам III поколения или цефалоспорином с антисинегнойной активностью.

Моксифлоксацин (Авелокс®) быстро уменьшает клинические симптомы инфекционного обострения ХОБЛ, при этом повышаются шансы на достижение стойкой ремиссии. Длительность терапии определяется локализацией и тяжестью инфекционного процесса (в среднем – 5–7 дней) [19]. Можно использовать схему ступенчатой терапии Авелоксом®: применение на начальных этапах лечения раствора для инфузий, затем – таблеток. Режим дозирования не меняется у пожилых, а также у пациентов с нарушениями функций печени и почек (в том числе с клиренсом креатинина <30 мл/мин), находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном перитонеальном диализе [13, 15]. Инфузионный раствор моксифлоксацина применяют как для монотерапии, так и в комбинации с другими совместимыми препаратами. Для моксифлоксацина характерен длительный постантибиотический эффект.

В многоцентровом международном исследовании пульс-терапии ХОБЛ (PULSE), в котором участвовали пациенты с частыми обострениями и обильным выделением мокроты [32], изучали возможность подавления с помощью терапии Авелоксом® хронической бактериальной колонизации (она возникает в результате повреждения мерцательного эпителия бронхов и приводит к хроническому воспалению). Сравнивали частоту побочных эффектов и обострений в группах Авелокса® и плацебо при повторяющихся через 8 нед 15-дневных курсах (период наблюдения – 24 нед). Было показано, что побочное действие моксифлоксацина (Авелокса®) сравнимо с плацебо,

а количество обострений после его применения снизилось на 25%, что сравнимо с эффектом  $\beta_2$ -агонистов длительного действия, титотропиума и ингаляционных кортикостероидов. Доказательств появления резистентности к моксифлоксацину у *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *E. Faecalis*, *K. pneumoniae* не получено.

Применение респираторных фторхинолонов при обострениях хронического бронхита и ХОБЛ приводит к эрадикации патологических микроорганизмов. Результатом становятся длительное безрецидивное течение заболевания, снижение потребности в антибиотиках и противовоспалительных препаратах, сокращение количества визитов к врачу и госпитализаций. Это также позволяет снизить риск развития осложнений, улучшить качество жизни пациента, снизить летальность и существенно сократить затраты на лечение больных ХОБЛ [25].

### ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Тщательный анализ профиля безопасности показал, что моксифлоксацин (Авелокс®) обычно хорошо переносится, его прием реже, чем применение ранних фторхинолонов, сопровождается гепатотоксичностью [17, 34].

Частота тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения моксифлоксацина не выше, чем при использовании препаратов сравнения, даже при внутривенном введении [28, 36].

Переносимость моксифлоксацина в зависимости от возраста пациентов изучена в 27 проспективных рандомизированных сравнительных исследованиях II/III фазы перорального моксифлоксацина. Анализ проводили в 3 возраст-



# Авелокс® Мощный импульс к выздоровлению!

**АВЕЛОКС® – антибактериальный препарат последнего поколения фторхинолонового ряда**

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность



Регистрационный номер: П N012034/01 от 24.06.2005. Торговое название: АВЕЛОКС®. Международное непатентованное название: моксифлоксацин. Состав: каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство – фторхинолон. Показания к применению: для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе сальпингиты и эндометриты). Противопоказания: гиперчувствительность к моксифлоксацину и любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. Побочные эффекты: тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, переходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. Применение с осторожностью: при заболеваниях ЦНС (в т.ч. заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности; удлинении интервала QT, гипокалиемии, брадикардии, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противоаритмическими средствами Ia и III классов; тяжелой печеночной недостаточности. Способ применения и дозы: возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокса® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02  
www.bayerscheringpharma.ru

ных подгруппах: до 65 лет; 65–74 года; 75 лет и старше [22]. Анализировали данные, касающиеся 12 231 пациента, из них 6270 получали моксифлоксацин, 5961 – препараты сравнения. Существенных различий в частоте нежелательных явлений, а также досрочного прекращения лечения при использовании моксифлоксацина и препаратов сравнения в подгруппах не выявлено. Особо подчеркнута отсутствие нарушений ритма у обследованных, в том числе пожилых. Авторы делают вывод о хорошей переносимости и безопасности моксифлоксацина у пожилых [17].

Главным побочным эффектом фторхинолонов III–IV поколения является их негативное воздействие на растущую соединительную и хрящевую ткань, поэтому эти препараты противопоказаны детям и подросткам. Фторхинолоны не рекомендуют применять у беременных и кормящих женщин вследствие их негативного влияния на развитие хрящевой ткани [26].

Известный побочный эффект, присущий всему классу фторхинолонов, – разрыв сухожилий, редко отмечается при применении моксифлоксацина, в том числе у пожилых.

Побочные эффекты со стороны ЦНС и фототоксичность также отмечаются реже, чем на фоне приема других фторхинолонов. Тяжелые токсические кожные и аллергические реакции развиваются редко, хотя описаны случаи анафилаксии на моксифлоксацин [29, 30].

При развитии у пациента нежелательных явлений в первую очередь следует определить их связь с АБТ, тяжесть и только потом принимать решение об отмене препарата.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новые (респираторные) фторхинолоны характеризуются более высокой, чем ранние, природной антипневмококковой активностью, хотя и уступают в этом β-лактамам. По уровню антипневмококковой активности их можно расположить так: моксифлоксацин > гатифлоксацин = спарфлоксацин > левофлоксацин.

Наибольшую среди фторхинолонов доказательную базу эффективности имеет Авелокс®. В ряде исследований изучали клиническую и бактериологическую эффективность терапии цефалоспоридами или защищенными пенициллинами в сочетании с макролидами и монотерапии респираторными фторхинолонами [16, 24, 33].

Сравнивали эффективность, безопасность и переносимость моксифлоксацина (400 мг внутривенно с последующим переходом на прием препарата внутрь с общей продолжительностью антибактериальной терапии 7–14 дней) у госпитализированных больных ВП, при АБТ амоксициламом (внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки с последующим переходом на прием внутрь в дозе 625 мг 3 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (или без него) в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или внутрь. Клинический и бактериологический эффект оценивали на 5–7-й день лечения и через 21–28 дней после него. Клиническая эффективность у получавших моксифлоксацин наблюдалась в 93,4% случаев, в группе сравнения – в 85,4% ( $p=0,004$ ). Бактериологический эффект был зарегистрирован соответственно у 93,7 и 81,7% пациентов. У больных, получавших моксифлоксацин, быстрее снижалась температура и сокращалась продолжительность пребывания в стационаре, отмечалась более низкая летальность и меньшая частота побочных эффектов. Через 3 сут после начала парентеральной терапии переход на оральный путь введения оказался возможным у 50,2% больных, получавших моксифлоксацин, и только у 17,8% – в группе сравнения.

Сравнительной эффективности различных антибактериальных препаратов при ВП посвящен мета-анализ 13 рандомизированных клинических исследований, включавших 4314 амбулаторных больных ВП в возрасте старше 18 лет. Были сопоставлены результаты лечения пероральными препаратами разных классов, в том числе обладающими (макролиды, фторхинолоны) и не обладающими (цефалоспорины, аминопенициллины) активностью в отношении атипичных возбудителей. Исследование не выявило статистически значимых преимуществ макролидов и фторхинолонов перед β-лактамами, а также существенных различий в результатах лечения, в частности между макролидами и фторхинолонами.

Проведенные исследования свидетельствуют о сравнимом клиническом и бактериологическом эффекте ступенчатой терапии только моксифлоксацином с другими препаратами (алатровафлоксацин/тровафлоксацин, левофлоксацин, амоксициллин/клавулановая кислота в сочетании с макролидами) или о превосходящей эффективности моксифлоксацина. Некоторые исследователи подчеркивали более быстрое наступление апиреksии, сокращение сроков госпитализации. Благоприятный клинический и бактериологический эффект моксифлоксацина, вполне сопоставимый с другими респираторными фторхинолонами и амоксициллин/клавулановой кислотой в сочетании с кларитромицином (или без него), наблюдался у больных атипичной пневмонией. Обращает на себя внимание выраженная клиническая (89%) и бактериологическая эффективность моксифлоксацина при лечении тяжелой ВП, вызванной пенициллинрезистентным пневмококком [3, 12, 16, 24, 33].

В исследовании MOSAIC доказано статистически достоверное преимущество 5-дневного курса лечения обострения ХОБЛ моксифлоксацином перед 7-дневным курсом терапии препаратами сравнения (амоксициллин 500 мг, кларитромицин 500 мг, цефуроксим 250 мг). Клиническая эффективность Авелокса® составила 87,2%, т.е. была на 3% выше, чем в группе сравнения, бактериологическая эффективность – выше на 11%. В группе сравнения было на 9% больше пациентов, нуждавшихся в дополнительном лечении, а период между обострениями оказался на 14,8% короче.

Респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью в отношении всех респираторных патогенов, включая атипичные, против пневмококков, устойчивых и к пенициллинам, и к макролидам. Резистентность пневмококка к моксифлоксацину в большинстве регионов мира не превышает 0,1%, и в ближайшие годы роста резистентности пневмококка к этому препарату не ожидается. Отсутствие взаимодействия с циклоспорином [35] позволяет использовать моксифлоксацин в трансплантологии.

Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

### RESPIRATORY FLUOROQUINOLONES IN THE SCHEMES OF ANTIMICROBIC THERAPY OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Professor **N. Astafyeva**, MD; **I. Gamova**, Candidate of Medical Sciences; **D. Kobzev**, Candidate of Medical Sciences; **E. Udovichenko**, Candidate of Medical Sciences; **I. Perfilova**

V.I. Pazumovsky Saratov State Medical University

*The advantages of moxifloxacin (Avelox) are its broad-spectrum antibacterial activity and favorable pharmacodynamic and pharmacoeconomic parameters. It is characterized by a high efficacy and safety in upper and lower respiratory tract infections, no antibiotic resistance, and a possibility of using in stepwise therapy for pneumonia.*

**Key words:** moxifloxacin, fluoroquinolones, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, bacterial rhinosinuitis.