

Моксифлоксацин: роль и место в лечении внебольничной пневмонии у взрослых

А.И. Синопальников

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) продолжает оставаться распространенным и потенциально жизнеугрожающим заболеванием. Многочисленные исследования, проведенные в странах Евросоюза и США, свидетельствуют, что распространенность ВП достигает 16%, а частота госпитализируемых больных – 2,5% [1, 2]. И, хотя с началом широкого клинического применения антимикробной химиотерапии в 50-х годах XX в. смертность среди больных ВП драматически снизилась (наиболее демонстративно данная тенденция была представлена в группе больных пневмококковой пневмонией, осложненной вторичной бактериемией), последующие десятилетия были отмечены стабилизацией этого эпидемиологического показателя. В настоящее время летальность при данном заболевании у взрослых больных, госпитализированных в палатные отделения, достигает 8–15% [3, 4], а среди госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОИТ) – 30% [5].

Очевидно, что краеугольным камнем ведения больных ВП является своевременное назначение антимикробных препаратов (АМП), потенциально активных в отношении ключевых возбудителей заболевания. Данный подход находит отражение на страницах современных клинических рекомендаций [6].

Не будет преувеличением сказать, что фторхинолоны являются одним из ведущих и наиболее плодотворно развивающихся классов АМП, показания к применению которых постоянно расширяются. Из небольшой группы лекарственных средств, использовавшихся для лечения инфекций мочевыводящих путей, они превратились в

один из ведущих и наиболее востребованных сегодня классов антибиотиков, применяющихся по широкому кругу показаний, в том числе при инфекциях дыхательных путей (ДП); табл. 1.

С появлением в клинической практике новых, или «респираторных», фторхинолонов¹ остро встал вопрос, готовы ли мы принять эти антибиотики в качестве препаратов выбора в лечении инфекций ДП и прежде всего ВП? Накопленный в годы последующего применения огромный фактический опыт, доказывающий их очевидную терапевтическую привлекательность (непревзойденная эффективность, приемлемый профиль безопасности, сохранение высокой чувствительности ключевых респираторных патогенов), позволил выделить конкретные целевые группы пациентов (например, больные ВП с факторами риска терапевтической неудачи), у которых назначение «респираторных» фторхинолонов признавалось приоритетным. Впрочем, ответив на первый вопрос, мы встали перед необходимостью ответить и на другой, не менее важный: назначению какого из доступных в нашей стране «респираторных» фторхинолонов больным, переносящим инфекции ДП, следует отдавать предпочтение?

Этиология ВП

При проведении рациональной антибактериальной терапии (АБТ) ВП у взрослых необходимо учитывать следующие обстоятельства:

а) традиционные диагностические тесты, направленные на этиологическую верификацию ВП, характеризуются ограниченной ценностью (их результативность не превышает 50%; табл. 2);

Таблица 1. Классификация фторхинолонов [7, с изменениями]

Поколение	Препарат	Спектр активности
I – пероральные фторхинолоны, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей – фторхинолоны-уросептики	Норфлоксацин; пефлоксацин	В основном грамотрицательная микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
I – фторхинолоны для системного применения, высокоактивные в отношении грамотрицательных бактерий – грамотрицательные фторхинолоны	Ципрофлоксацин; офлоксацин; ломефлоксацин; эноксацин; флероксацин	Грамотрицательная микрофлора, <i>Staphylococcus aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
III – фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных и атипичных микроорганизмов – «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин; спарфлоксацин;* темафлоксацин**	↑ Активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
IV – фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, атипичных и анаэробных микроорганизмов – «респираторные»/антианаэробные фторхинолоны	Тровафлоксацин**; клинафлоксацин;** гемифлоксацин; моксифлоксацин; гатифлоксацин;*** гареноксацин****	↑ Активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробов
*В связи с нежелательными явлениями (фото- и кардиотоксичность) применяется только в отдельных странах (в частности, в РФ); **отозван с рынка; ***в связи с рядом побочных эффектов (прежде всего, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гипогликемия), особенно у пожилых пациентов, препарат разрешен только в нескольких странах; ****в 2007 г. Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гареноксацина в странах Евросоюза были прекращены.		

¹В РФ «респираторные» фторхинолоны были зарегистрированы в 1997 г. (левофлоксацин, Таваник®), в 2000 г. (моксифлоксацин, Авелокс®) и в 2005 г. (гемифлоксацин, Фактив®).

Методы исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
Культура крови	10–15	>90
Бактериоскопия окрашенной по Граму мокроты		
• без учета цитологических критериев	<50	<50
• с учетом цитологических критериев*	50–60	80
Культура мокроты	<50	<50
Определение антигена возбудителя в моче	60–70	>90
Полимеразная цепная реакция	85–95	>90
Серологическая диагностика	Вариабельная	Вариабельная

*В отношении пневмококковой инфекции: чувствительность – 57%, специфичность – 97%.

Возбудители	Испания ²	Турция ³	Китай ⁴	РФ ⁵
<i>S. pneumoniae</i>	37,9	25,0	32,6	12,8
<i>H. influenzae</i>	2,1	7,0	22,7	20,2
<i>S. aureus</i>	–	1,4	2,5	–
<i>M. pneumoniae</i>	0,8	7,0	38,9*	32,1
<i>C. pneumoniae</i>	1,6	3,2	11,4*	3,7
<i>Legionella pneumophila</i>	8,6	1,6	4,0	2,8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	–	4,7	1,0	–
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,8	7,8	10,2	1,8

*В том числе в составе ассоциаций с *S. pneumoniae* и друг с другом.

Возбудители	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
		В отделении общего профиля	В ОИТ
<i>S. pneumoniae</i>	5,0	17,3	21,0
<i>H. influenzae</i>	2,3	6,6	–
<i>S. aureus</i>	–	2,9	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	24,0	13,7	–
<i>C. pneumoniae</i>	–	10,1	–
<i>L. pneumophila</i>	–	1,3	5,8
<i>Enterobacteriaceae</i>	–	4,1	8,8
Этиология не установлена	48,0	Нет данных	35,0

б) АБТ ВП носит эмпирический характер;

в) выбор и время начала АБТ имеют определяющее прогностическое значение;

г) ключевыми возбудителями большинства случаев ВП являются *S. pneumoniae* (пневмококк), *Haemophilus influenzae*, атипичные микроорганизмы (*Cblamidophila pneumoniae*, *M. pneumoniae*); табл. 3, 4;

д) доказан реальный вклад коинфекции (например, сочетания пневмококка и атипичных возбудителей) в развитие ВП;

е) все более актуальной становится проблема распространения лекарственно-устойчивых штаммов основных возбудителей ВП.

В целом же выбор обоснованной эмпирической АБТ ВП строится на знании ограниченного перечня возбудителей заболевания и предсказуемых уровней резистентности в пределах обширных географических регионов. Так, к числу основных возбудителей ВП нетяжелого течения, т.е. не требующей госпитализации, относятся *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, тогда как среди микробиологических «находок» у больных с более тяжелым течением заболевания, нуждающихся в госпитализации

(в том числе в ОИТ), наряду с пневмококком, *H. influenzae* фигурируют *L. pneumophila*, представители семейства *Enterobacteriaceae* (прежде всего *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), *S. aureus*. При этом не вызывает сомнений уникальный статус пневмококка как возбудителя №1, что, в частности, подтверждается данными метаанализа M.Fine и соавт. [10], согласно которым из числа 7079 больных ВП с установленной этиологией *S. pneumoniae* был выделен у 4432 (65%) больных, а пневмококковая этиология была выявлена в 2/3 случаев фатального течения заболевания.

Примечательным является и тот факт, что среди больных с установленной по данным традиционных методов диагностики этиологией заболевания структура возбудителей оказывается схожей с микробиологическими «находками», полученными при использовании инвазивных методов обследования [11]. Эти данные чрезвычайно важны в клиническом плане, поскольку позволяют считать, что у абсолютного большинства больных с установленной этиологией ВП отсутствуют необычные возбудители, которые следовало бы учитывать при разработке программы эмпирической АБТ.

²Herrera-Lara S, Fernández-Fabrellas E, Cervera-Juan A et al. Do Seasonal Changes and Climate Influence the Etiology of Community Acquired Pneumonia? Arch Bronconeumol 2013; pii: S0300–2896 (12) 00310–9; doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.001. [Epub ahead of print].

³Kurutepe S, Ececiş T, Ozgen A et al. Investigation of bacterial etiology with conventional and multiplex PCR methods in adult patients with community-acquired pneumonia. Mikrobiyol Bul 2012; 46 (4): 523–31.

⁴Tao LL, Hu BJ, He LX et al. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China. Chin Med J 2012; 125 (17): 2967–72.

⁵Рачина С.А. Фармакоэпидемиологические, фармакоэкономические и фармакотерапевтические подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре. Дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2010.

Таблица 5. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к АМП в РФ
(по данным многоцентрового исследования ПеГАС-I-III, 1999–2009 гг.) [6]

Антибиотик	У/Р, %	Р, %	У/Р, %	Р, %	У/Р, %	Р, %
	1999–2003 гг. (n=791)		2004–2005 гг. (n=913)		2006–2009 гг. (n=715)	
Пенициллин	7,8	1,9	6,9	1,2	9,1	2,1
Амоксициллин	0	0,1	0	0,3	0,4	0
Амоксициллин/клавуланат	0	0	0	0,3	0,4	0
Цефтриаксон/цефотаксим	1,4	0,4	0,9	1,1	0,4	0,6
Цефиксим	–	–	–	–	2,2	4,6
Цефтибутен	–	–	–	–	6,2	6,7
Эртапенем	–	–	–	–	0	0
Эритромицин	0,1	8,1	0,2	6,4	1,0	3,6
Азитромицин	0,5	7,6	0,2	6,2	0,9	6,4
Кларитромицин	0,5	7,5	0,3	6,1	1,6	5,7
Джозамицин	–	–	–	–	1,1	4,1
Мидекамицина ацетат	0,5	3,3	0,4	3,9	0,6	6,0
Спирамицин	1,0	1,0	0,9	3,6	1,0	5,3
Клиндамицин	0,1	2,8	0	3,6	0,2	4,3
Левифлоксацин	0	0	0	0,1	0	0
Моксифлоксацин	0,3	0	0,1	0	0	0
Гемифлоксацин	–	–	–	–	0	0
Ципрофлоксацин	–	–	–	–	6,4	1,4
Тетрациклин	2,4	24,9	4,8	24,8	3,1	21,5
Ко-тримоксазол	26,3	5,4	29,1	11,8	22,4	16,6
Хлорамфеникол	0	7,7	0	5,9	0	7,1
Ванкомицин	0	0	0	0	0	0

Кроме знания спектра потенциальных возбудителей ВП, необходимо также учитывать и возможные факторы риска резистентности респираторных патогенов.

В настоящее время мы располагаем многочисленными свидетельствами того, что использование АМП в предшествующие 3 мес – главная причина формирования резистентности возбудителей ВП. К другим возможным факторам риска инфицирования резистентными штаммами (Р) *S. pneumoniae* относятся возраст больного старше 65 лет, хронический алкоголизм и множественные сопутствующие заболевания [12–15].

Не менее важен учет локальных данных о резистентности основного возбудителя ВП – пневмококка. Результаты мониторинга резистентности клинических изолятов *S. pneumoniae* в РФ в рамках многоцентрового исследования ПеГАС-I-III представлены в табл. 5. Устойчивость пневмококка к пенициллину в нашей стране остается стабильной и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно резистентные штаммы (У/Р). Все пенициллинорезистентные пневмококки сохраняют чувствительность к «респираторным» фторхинолонам (моксифлоксацин и др.), амоксициллину и амоксициллину/клавуланату, а их резистентность к цефтриаксону/цефотаксиму не превышает 2,8%. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам на протяжении десятилетия сохраняется на уровне 6–7,6%, при этом важно подчеркнуть, что в динамике рост их устойчивости к клиндамицину, что может свидетельствовать о смене в РФ преобладающего фенотипа резистентности в сторону более широкого распространения механизма устойчивости, а именно модификации мишени действия – метилирования рибосом (MLS-фенотип) [6].

Моксифлоксацин в лечении ВП

В связи с хорошим проникновением в ткани бронхолегочной системы и высокой активностью в отношении актуальных респираторных патогенов⁶ основной областью клинического применения моксифлоксацина были и остаются инфекции ДП, и прежде всего ВП.

Сводный анализ результатов 14 основных контролируемых клинических исследований, включавших 6926 больных ВП (табл. 6), свидетельствует, что моксифлоксацин не уступает в эффективности антибиотикам сравнения или превосходит их [16]. Так, у больных ВП, вызванной типичными⁷ и атипичными⁸ возбудителями, прием моксифлоксацина внутрь в течение 5–15 дней (в сравнении с терапией кларитромицином, амоксициллином или комбинированным применением этих антибиотиков) характеризовался высокой клинической эффективностью, достигавшей 92–95%. При этом обращается внимание на то, что бактериологическая эффективность моксифлоксацина оказывается достоверно выше, чем у препаратов сравнения: 90% vs 82% [18], подобные различия отмечаются и в отношении конкретных видов возбудителей, в частности *H. influenzae* (96% vs 88%) [17].

У больных ВП, состояние которых обуславливало необходимость первоначально парентерального введения антибиотиков, применение моксифлоксацина с последующим переходом на прием препарата внутрь (ступенчатая терапия, общая продолжительность – 7–14 сут) оказалось сопоставимо с лечением β-лактамами в комбинации с макролидом или левифлоксацином с частотой клинического излечения 83–93%. Важно подчеркнуть при этом, что в ряде исследований более чем у 1/2 больных имело место тяжелое течение ВП (в соответствии с критериями Американского торакального общества⁹) [19, 25, 29].

⁶Весьма подробные сведения о фармакокинетике и фармакодинамике «респираторных» фторхинолонов (в том числе и моксифлоксацина) можно найти на страницах ряда монографий/руководств: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова (руководство доступно на сайте www.antibiotic.ru); А.И.Синопальников, Р.С.Козлов. Внебольничные инфекции дыхательных путей (руководство для врачей). М.: Премьер МТБ Наш город, 2007.

⁷*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.

⁸Атипичные возбудители (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и др.) – микроорганизмы, которые не удается идентифицировать при бактериоскопии или посевах на обычные питательные среды.

Таблица 6. Основные клинические исследования по оценке эффективности и безопасности моксифлоксацина у больных ВП			
Автор, год	Характеристика больных	Моксифлоксацин	АМП сравнения
C.Fogarty и соавт., 1999 [17]	Амбулаторные больные ≥ 18 лет с нетяжелой ВП	400 мг/сут внутрь	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь
P.Petitpretz и соавт., 2001 [18]	Больные ≥ 18 лет с нетяжелой ВП*	400 мг/сут внутрь	Амоксициллин 1000 мг 3 раза в сутки внутрь
T.File и соавт., 2001 [19]	Госпитализированные больные ≥ 18 лет с нетяжелой/тяжелой ВП	400 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь	Левифлоксацин 500 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь
G.Hoeffken и соавт., 2001 [20]	Амбулаторные больные ≥ 18 лет с нетяжелой ВП	200–400 мг/сут внутрь	Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь
R.Finch и соавт., 2002 [21]	Больные ВП ≥ 18 лет, нуждающиеся в парентеральной терапии (в 50% – тяжелого течения)	400 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь	Ко-амоксиклав 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки + 625 мг 3 раза в сутки внутрь \pm кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь
J.Jardim и соавт., 2003 [22]	Больные ≥ 18 лет с нетяжелой ВП*	400 мг/сут внутрь	Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки внутрь
A.Torres и соавт., 2003 [23]	Больные ≥ 18 лет с нетяжелой/тяжелой ВП	400 мг/сут внутрь	Амоксициллин 1000 мг 3 раза в сутки внутрь; кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь или комбинация АМП
E.Katz и соавт., 2004 [24]	Больные ≥ 18 лет с нетяжелой/тяжелой ВП, нуждающиеся в парентеральной терапии	400 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь	Цефтриаксон 2 г/сут внутривенно \pm эритромицин 1 г/сут внутривенно
T.Welte и соавт., 2005 [25]	Госпитализированные больные ≥ 18 лет с нетяжелой/тяжелой ВП, нуждающиеся в парентеральной терапии	400 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь	Цефтриаксон 2 г/сут внутривенно \pm эритромицин 1 г/сут внутривенно
H.Portier и соавт., 2005 [26]	Госпитализированные больные ≥ 18 лет с нетяжелой ВП	400 мг/сут внутрь	Амоксициллин/клавуланат 1000/125 мг 3 раза в сутки внутрь + рокситромицин 150 мг 2 раза в сутки внутрь
H.Kobayashi и соавт., 2005 [27]	Больные ВП в возрасте 20–79 лет	400 мг/сут внутрь	Левифлоксацин 100 мг 3 раза в сутки внутрь
S.Xu и соавт., 2006 [28]	Больные ≥ 18 лет с нетяжелой ВП	400 мг/сут внутривенно	Цефоперазон 2 г 3 раза в сутки внутривенно + азитромицин 500 мг/сут внутривенно
A.Anzueto и соавт., 2006 [29]	Госпитализированные больные ≥ 65 лет с нетяжелой/тяжелой ВП, нуждающиеся в парентеральной терапии	400 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь	Левифлоксацин 500 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь
A.Torres и соавт., 2008 [30]	Госпитализированные больные ≥ 18 лет с нетяжелой/тяжелой ВП (PSI III–V), нуждающиеся в парентеральной терапии	400 мг/сут внутривенно \rightarrow внутрь	Цефтриаксон 2 г/сут внутривенно + левифлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно \rightarrow внутрь

*Предполагаемая пневмококковая этиология.

Ступенчатая терапия моксифлоксацином превосходила ступенчатую терапию амоксициллином/клавуланатом в сочетании с кларитромицином или без него, по результатам анализа пациентов, выполнивших все условия протокола, а также всех включенных в исследование пациентов, это превосходство было продемонстрировано как в случаях тяжелого (95% vs 86%), так и в случаях нетяжелого (95% vs 86%) течения ВП [21].

Беспрецедентная микробиологическая активность моксифлоксацина в отношении всех потенциальных возбудителей ВП объясняет и тот факт, что на фоне приема этого антибиотика удается добиться скорейшей стабилизации состояния больного и обратного развития симптомов болезни – так, среднее время до нормализации температуры тела в случае приема данного «респираторного» фторхинолона составляло 2,0 дня, а в группе антибиотиков сравнения (амоксициллин/клавуланат \pm кларитромицин) – 3,0 дня; подобные различия касались также временной точки перехода с парентерального на перораль-

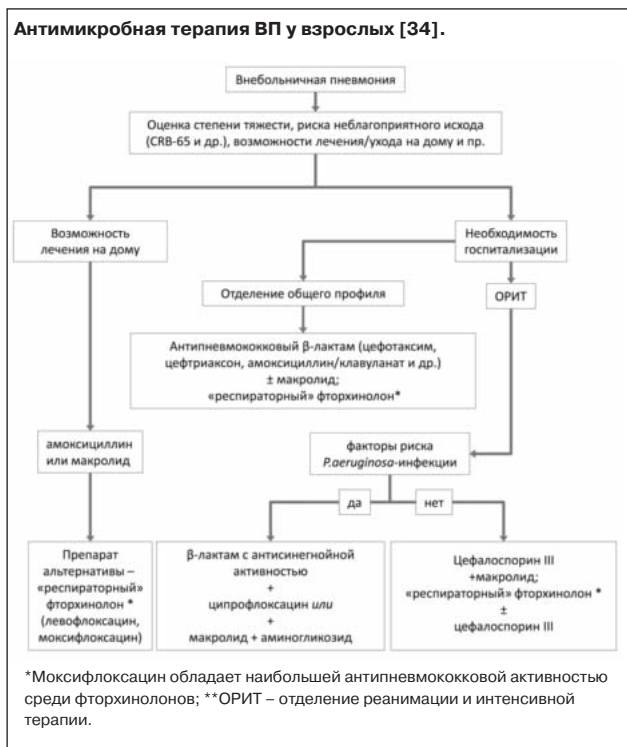
ный прием антибиотика (4,02 дня vs 4,81 дня) и длительности пребывания больного в стационаре (9,49 дня vs 10,41 дня), что коррелировало с меньшей летальностью в группе моксифлоксацина [21].

У больных ВП, нуждающихся в госпитализации и парентеральной АБТ, ступенчатое применение моксифлоксацина оказалось сравнимо по эффективности с парентеральным введением цефтриаксона и эритромицина, но, как и в предыдущем исследовании, характеризовалось значительно более быстрым достижением апирексии, а также исчезновением таких симптомов заболевания, как боли в груди, слабость, продуктивный кашель [25].

У госпитализированных пожилых (65 лет и старше) больных ВП, большинство из которых (2/3) продемонстрировали индекс тяжести пневмонии PSI¹⁰ \geq III, клиническое улучшение на 3–5-е сутки лечения наступало гораздо чаще в случаях приема моксифлоксацина в сравнении с левифлоксацином (98% vs 90%); столь же показательными были различия в достижении клинического излечения и в

⁹Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730–54.

¹⁰Pneumonia Severity Index (индекс тяжести пневмонии). Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA 1996; 275: 134–41.



группе больных с тяжелым течением заболевания (PSI=IV–V) –95% vs 85% соответственно [29].

Обобщенный анализ ряда исследований показал, что ступенчатая терапия моксифлоксацином не уступала в эффективности другим «респираторным» фторхинолонам и комбинациям β-лактамов с макролидами, а иногда и превосходила их. Так, частота клинического выздоровления и летальность в группах больных ВП, получавших моксифлоксацин, по сравнению с больными, получавшими антибиотики сравнения, составили 88% vs 83% и 6% vs 10% соответственно [31].

Отсутствие клинического эффекта от проводимой стартовой эмпирической АБТ ВП в первые 48–72 ч сопряжено с повышением риска летального исхода заболевания. В этом плане особый интерес вызывают результаты проспективного рандомизированного исследования с участием больных ВП, госпитализированных после неэффективного амбулаторного лечения: частота терапевтических неудач в группе больных, получавших моксифлоксацин (внутривенно), оказалась существенно меньшей по сравнению с больными, получавшими стандартные антибиотики (внутривенно), включая комбинации по выбору врача: 6% vs 30% ($p=0,003$); столь же демонстративными оказались различия в длительности пребывания больного в стационаре и 28-дневной летальности: 9 дней vs 12 дней и 10% vs 15% соответственно [32].

Свидетельством высокой эффективности моксифлоксацина являются и результаты недавно опубликованного обсервационного исследования, основанного на оценке терапевтической результативности разных режимов антимикробной химиотерапии госпитализированных больных ВП (моксифлоксацин, монотерапия β-лактамами, комбинированная терапия β-лактамами и макролидами или фторхинолонами) [33]. Авторами, использовавшими беспрецедентную по своим масштабам базу данных CAPNETZ¹¹, были проанализированы истории болезней 4091 пациента (средний возраст – 64,4±17,8 года; мужчин – 59,5%), из числа которых 365 получали монотерапию моксифлоксацином, а 1703 – монотерапию β-лактамами (пенициллины – 1188, цефалоспорины – 490, карбапенемы – 25 больных). Первичной конечной точкой оценки эффективности в проведенном исследовании являлся показатель летальности в первые 6 мес с момента госпитализации. Вероятность фатального исхода в указанный временной промежуток в случаях терапии моксифлоксацином оказалась на 43% меньше, чем в случаях монотерапии β-лактамами: отношение шансов (ОШ) – 0,57, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,92; $p=0,023$. Примечательно при этом, что если при прогностически благоприятной ВП (CRB-65¹²=0 баллов) достоверные различия в показателях летальности сравниваемых режимов антимикробной терапии отсутствовали, то в группе тяжелой/прогностически неблагоприятной ВП (CRB-65=3–4 балла) превосходство моксифлоксацина оказывалось вполне осязаемым: ОШ – 0,69; 95% ДИ 0,50–0,96; $p=0,027$. В случаях стартовой монотерапии моксифлоксацином (в сравнении с β-лактамами) достоверно меньшей ($p<0,001$) оказывалась и частота ранней терапевтической неудачи, требовавшая изменения первоначально назначенного АМП в первые 48–72 ч. С другой стороны, различия в клинической эффективности между монотерапией моксифлоксацином и комбинированной антимикробной терапией отсутствовали ($p=0,062$).

Многолетний опыт успешного клинического применения моксифлоксацина у больных ВП аргументирует актуальное место антибиотика в эмпирической АБТ ВП у взрослых, что находит отражение и на страницах современных международных и национальных рекомендаций [6, 12, 34]; см. рисунок.

История создания и последующего клинического применения фторхинолонов является показательной иллюстрацией того, как по мере расширения спектра и усиления антимикробного действия возрастала и частота серьезных нежелательных явлений, что послужило причиной изъятия отдельных АМП (темафлоксацин, грепафлоксацин, тровафлоксацин, клинафлоксацин и др.) с фармацевтического рынка [35].

Анализ первых клинических исследований II/III фазы свидетельствовал о привлекательном профиле безопасности моксифлоксацина (табл. 7).

Впрочем, следует сказать, что в рамках отдельно проводимых клинических исследований, характеризующихся, как правило, ограниченной мощностью выборки, удастся выявить лишь достаточно часто встречающиеся нежелательные лекарственные реакции (НЛР), тогда как для объективной оценки профиля безопасности лекарственного средства (в том числе АМП) необходим анализ гораздо большего числа назначений. Так, например, установление токсичности темафлоксацина, тровафлоксацина и грепафлоксацина оказалось возможным лишь при оценке практики широкого клинического применения этих антибиотиков у 180 тыс., 2 млн 500 тыс. и 3 млн 700 тыс. пациентов соответственно [37]. В этой связи особый интерес вызывают результаты постмаркетинговых исследований, основанных на изучении спонтанных сообщений о НЛР в соответствующие надзорные органы (табл. 8).

Представленные в таблице данные первых постмаркетинговых исследований свидетельствовали, что моксифлоксацин наряду с левофлоксацином являются самыми безопасными фторхинолонами. Последующий многолетний опыт широкого клинического применения моксифлоксацина убеждает в справедливости этого заключения. На это, в частности, указывает и недавно опубликованный метаанализ, включавший в себя двойные слепые

¹¹German Competence Network for CAP (community-acquired pneumonia). Welte T, Suttorp N, Marre R. CAPNETZ – community-acquired pneumonia competence network. Infection 2004; 32: 234–8.

¹²CRB-65 – Confusion (нарушения сознания)/Respiratory rate (частота дыхания 30 уд/мин и более)/Blood pressure (артериальное давление: систолические менее 90 мм рт. ст., диастолическое 60 мм рт. ст. и менее)/65 (возраст 65 лет и старше). Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58: 377–82.

Таблица 7. Структура и частота нежелательных явлений антимикробной терапии (база данных клинических исследований II/III фазы) [36]

	Моксифлоксацин, 400 мг/сут (n=6178)		АМП сравнения: кларитромицин, амоксициллин, цефалексин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин (n=4809)	
	абс.	%	абс.	%
Нежелательные явления	2800	45	2088	43
НЛР	1619	26	1129	23
Серьезные НЛР	34	0,6	33	0,7
Преждевременное прекращение приема АМП	186	3	157	3
Летальный исход	16	0,3	18	0,4
Специфические НЛР				
Тошнота	477	8	255	5
Диарея	344	6	221	5
Головокружение	178	3	120	2
Боли в животе	112	2	74	2
Головные боли	106	2	102	2
Рвота	105	2	80	2

Таблица 8. Постмаркетинговые спонтанные сообщения в FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) о НЛР фторхинолонов [37]

Антибиотики	Период	Число назначений	НЛР/100 тыс.	Серьезные НЛР/100 тыс.
Ципрофлоксацин	4 мес	200 тыс.	13	6
Левифлоксацин	15 мес	3 млн	16,4	4,5
Моксифлоксацин	4 мес	450 тыс.	17,5	5
Темафлоксацин	4 мес	170 тыс.	108	28
Тровафлоксацин	5 мес	400 тыс.	98	15,3

(n=22 369) и открытые (n=7635) исследования II–IV фазы, выполненные в период с 1996 по 2010 г., в ходе которых моксифлоксацин и АМП сравнения помимо больных с ВП назначались по таким показаниям, как острый бактериальный риносинусит, обострение хронического бронхита, неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза, осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции [38]. Важно подчеркнуть, что в метаанализ вошли и исследования, в которых участвовали пациенты с факторами риска терапевтической неудачи – больные пожилого и старческого возраста (65 лет и старше), а также страдающие такими серьезными сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания и др.

Заключение

В настоящее время доминирует взвешенный подход к клиническому применению «респираторных» фторхинолонов в лечении внебольничных инфекций ДП, в том числе и ВП. При этом обсуждаются конкретные клинические ситуации, при которых наиболее вероятно потенциальное превосходство (микробиологическое, терапевтическое) АМП этого класса над стандартной терапией. Прежде всего это больные ВП со следующими факторами риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae*: возраст старше 65 лет, системная антимикробная терапия в последние 3 мес, прием системных глюкокортикоидов также в последние 3 мес, серьезные сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, истощение). У пациентов пожилого и старческого возраста кроме высокой частоты обнаружения антибиотикорезистентных штаммов пневмококка в развитии заболевания возрастает роль β-лактамазопродуцирующей *H. influenzae*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*

и др. Кроме того, у пожилых больных возрастает риск аспирации (вероятность анаэробной инфекции), особенно при наличии таких патологий, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, последствия острых нарушений мозгового кровообращения. В этой связи особенно возрастает роль фторхинолонов IV поколения, обладающих не только повышенной антипневмококковой, но и антианаэробной активностью. И здесь ведущее место принадлежит моксифлоксацину, что аргументируется не только его доказанным клиническим превосходством или сопоставимой эффективностью по сравнению со стандартной терапией (пенициллины, макролиды, цефалоспорины), привлекательными фармакокинетическими характеристиками (высокая биодоступность при приеме внутрь, достижение значительных вне- и внутриклеточных концентраций в слизистой ДП и в легочной ткани), возможностью введения в парентеральной и пероральной лекарственных формах, удобным режимом дозирования (1 раз в сутки), минимальным риском селекции лекарственно-устойчивых пневмококков, но и хорошим профилем безопасности.

Литература

- Welle T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–9.
- Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA. Global changes in the epidemiology of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Med* 2012; 33: 213–9.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134–41.
- Rosón B, Carratalá J, Dorca J et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 158–65.
- Rodriguez A, Lisboa T, Blot S et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med* 2009; 35: 430–8.
- Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов П.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2010; 12 (3): 186–226.

7. Naber K, Adam D. Expertengruppe der PEG. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998; 7: 66–8.
8. File TM. Optimal treatment strategies for community-acquired pneumonia: non-responders to conventional regimens. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl. 4): 11–8.
9. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al. Summary of Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-acquired Pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can J Infect Dis* 2000; 11: 237–48.
10. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–57.
11. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 385–90.
12. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–S72.
13. Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1052–9.
14. Vanderkooi OG, Low DE, Green K et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1288–97.
15. Harwell JL, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000; 117: 530–41.
16. Yuan X, Liang BB, Wang R et al. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Chemother* 2012; 24: 257–67.
17. Fogarty C, Grossman C, Williams J et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs. clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999; 16: 748–63.
18. Petitpretz P, Arvis P, Marel M et al. Oral moxifloxacin vs. high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119: 185–95.
19. File TM Jr, Larsen LS, Fogarty CM et al. Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Today's Therapeutic Trends* 2001; 19: 251–70.
20. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens (200 mg or 400 mg once daily for 10 days) compared to oral clarithromycin (500 mg twice daily for 10 days) in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95: 553–64.
21. Finch R, Schurmann D, Collins O et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746–54.
22. Jardim JR, Rico G, de la Roza C et al. A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in Latin America: Results of a multicenter clinical trial. *Archivos de Bronconeumologia* 2003; 39: 387–93.
23. Torres A, Muir JF, Corris P et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 135–43.
24. Katz E, Larsen LS, Fogarty CM et al. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg Med* 2004; 27: 395–405.
25. Welte T, Petermann W, Schurmann D et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1697–705.
26. Portier H, Brambilla C, Garre M et al. Moxifloxacin monotherapy compared to amoxicillin-clavulanate plus roxithromycin for nonsevere community-acquired pneumonia in adults with risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 367–76.
27. Kobayashi H, Nobuki A, Yoshimoto N et al. Phase III double-blind comparative study of BAY 12-8039 (moxifloxacin) versus levofloxacin in patients with community-acquired pneumonia. *Jpn J Chemother* 2005; 53: 27–46.
28. Xu S, Xiong S, Xu Y et al. Efficacy and safety of intravenous moxifloxacin versus ceftiofloxacin with azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2006; 26: 421–4.
29. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J et al. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): Efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 73–81.
30. Torres A, Garau J, Arvis P et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study – a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1499–509.
31. Lode H, Grossman C, Choudhri S et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2003; 97: 1134–42.
32. Wenisch C, Krause R, Szell M et al. Moxifloxacin versus standard therapy in patients with pneumonia hospitalized after failure of preclinical anti-infective treatment. *Infection* 2006; 34: 190–5.
33. Ewig S, Hecker H, Suttorp N et al. Moxifloxacin monotherapy versus β -lactam mono- or combination therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infection* 2011; 62: 218–25.
34. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 6): 1–59.
35. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology Letters* 2002; 127: 269–77.
36. Kubin R, Reiter C. Safety update of moxifloxacin: a current review of clinical trials and post-marketing observational studies. 41st ICAAC, Sept. 2000; Abst 820.
37. Ball AP. The Quinolones – history and overview. In: *The Quinolones, 3rd Edition*. Ed VT Andriole. San Diego, USA: Academic Press 2001; Chap. 1.
38. Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin safety. An analysis of 14 years of clinical data. *Drugs R D* 2012; 12: 71–100.

Клиническая эффективность и безопасность длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких

И.В.Лещенко^{1,2}, Н.А.Эсаулова²

¹ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Екатеринбург;

²ООО Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

Медицинское значение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) чрезвычайно высоко в первую очередь из-за высокой распространенности [1]. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирующих причин по количеству дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимает 4–5-е место среди прочих причин смерти.

Основной терапии ХОБЛ является использование длительно действующих бронходилататоров (ДДБД) [1]. Объем и направленность лекарственной терапии опреде-

ляются в первую очередь существующей концепцией патогенеза заболевания с применением средств, действующих на его ключевые звенья в зависимости от стадии заболевания и темпов его прогрессирования. Сегодняшние представления о сущности ХОБЛ декларируют бронхимальную обструкцию главным и универсальным источником всех последующих патологических событий, развивающихся при ХОБЛ. Поэтому применение бронходилатирующих препаратов принято называть базисной терапией, т.е. терапией, обязательной при лечении