

Антимикробная терапия внебольничной пневмонии у взрослых: выбор лучшего из возможного

А.М. Синопальников

All antibiotics are equal, but some antibiotics are more equal than others.

George Orwell. *Animal Farm: a Fairy Story. 1945; with the changes**

Введение

Основными задачами фармакотерапии больных пневмонией являются эрадикация “виновного” возбудителя по возможности, полное обратное развитие клинических и рентгенологических проявлений заболевания, уменьшение длительности госпитализации и предотвращение реинфекции. При выборе того или иного направления антимикробной терапии, которая, по крайней мере на первом этапе, практически всегда оказывается эмпирической, врач должен учитывать известные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики антибиотика, его потенциальные нежелательные эффекты и неблагоприятные лекарственные взаимодействия, а также соотношение стоимость–эффективность. Помимо этого при обследовании пациента особое внимание должно быть уделено оценке таких факторов, как степень тяжести пневмонии, возраст больного, наличие серьезных сопутствующих заболеваний, предшествующая терапия, а также эпидемиологическому анализу. Благоприятные последствия рациональной антибактериальной терапии хорошо известны: это и повышение вероятности клинического (и рентгенологического) выздоровления, и снижение риска летального исхода, и уменьшение потребности в назначении антибиотиков второй линии, и сокращение длительности пребывания больного в стационаре, и уменьшение продолжительности парентерального введения препаратов, и снижение стоимости госпитального этапа лечения, и минимизация угрозы селекции лекарственно-устойчивых штаммов респираторных патогенов.

В этом контексте особое внимание обращают на себя накапливающиеся со временем доказательства того, что

более привлекательные с точки зрения фармакодинамических характеристик антибиотики оказываются более привлекательными и с клинической точки зрения. Так, в частности, было показано, что применение у больных **внебольничной пневмонией** (ВП) новых, или так называемых “респираторных”, фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин) в сравнении с β-лактамами, макролидами или их комбинацией характеризуется большей вероятностью выздоровления (отношение шансов (ОШ) 1,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,36). Особенно выраженными эти различия оказались у больных тяжелой ВП (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,02–3,29), в случаях заболевания, потребовавшего госпитализации (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) или парентерального введения антибиотиков (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,13–1,85) [1].

Клиническая эффективность “респираторных” фторхинолонов

С появлением в клинической практике “респираторных” фторхинолонов (табл. 1) остро встал вопрос: готовы ли мы принять эти антибиотики в качестве препаратов выбора в лечении инфекций дыхательных путей и прежде всего ВП? Накопленный за 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 оптимальным.

Сводный анализ результатов основных контролируемых клинических исследований, включавших более 4000 больных ВП, свидетельствует о том, что наиболее яркий представитель “респираторных” фторхинолонов – моксифлоксацин – не уступает в эффективности антибиотикам сравнения или превосходит их (табл. 2). Так, у больных ВП, вызванной типичными (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) и “атипичными” (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др. – микроорганизмы, которые не удается идентифицировать при

Александр Игоревич Синопальников – профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии последипломного образования.

* “Все антибиотики равны, но некоторые антибиотики равнее других” (Джордж Оруэлл. *Скотный двор. 1945; с изменениями*).

Таблица 1. Классификация фторхинолонов (по [2], 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 Enterobacteriaceae)
II – фторхинолоны для системного применения, высокоактивные в отношении грамотрицательных бактерий, – “грамотрицательные” фторхинолоны	Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Флероксацин	Грамотрицательная микрофлора, Staphylococcus aureus, низкая активность против Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae
III – фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных и “атипичных” микроорганизмов – “респираторные” фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин* Темафлоксацин**	Повышенная активность против Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae
IV – фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, “атипичных” и анаэробных микроорганизмов – “респираторные/антианаэробные” фторхинолоны	Тривафлоксацин** Клинафлоксацин** Гемифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин*** Гареноксацин#	Повышенная активность против Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae, 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 гипо-/гипергликемия), особенно у пожилых пациентов, препарат разрешен только в нескольких странах (в РФ не зарегистрирован).

В 2007 г. Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (EMA) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гареноксацина в странах Евросоюза были прекращены.

Таблица 2. Клинические исследования по оценке эффективности моксифлоксацина у больных ВП

Авторы	Диагноз	Длительность терапии, дни	Группы лечения	Эффективность, %	
				клиническая	бактериологическая
C. Fogarty et al., 1999 [4]	ВП	10	МОКС 400 мг 1 раз/сут внутрь vs кларитромицин 500 мг 2 раза/сут внутрь	95 95	97 96
P. Peptipretz et al., 2001 [3]	Вероятная пневмококковая ВП	10	МОКС 400 мг 1 раз/сут внутрь vs амоксициллин 1,0 г 3 раза/сут внутрь	92 90	90 82
A. Torres et al., 2003 [6]	ВП (в 60% случаев – госпитализированные пациенты)	5–15	МОКС 400 мг 1 раз/сут внутрь vs амоксициллин 1,0 г 3 раза/сут внутрь, или кларитромицин 500 мг 2 раза/сут внутрь, или их комбинация	93 94	NA NA
R. Finch et al., 2002 [7]	ВП, требующая в/в терапии (>50% случаев – тяжелая ВП)	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs амоксициллин/клавуланат, 1,2 г 3 раза/сут в/в, 625 мг 3 раза/сут внутрь ± кларитромицин 500 мг 2 раза/сут в/в, внутрь	93 85	94 82
E. Katz et al., 2004 [8]	ВП, требующая в/в терапии	7–10	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs цефтриаксон 2,0 г 1 раз/сут в/в – – цефуроксим 500 мг 2 раза/сут ± азитромицин 500 мг 1 раз/сут в/в, внутрь ± метронидазол 500 мг 4 раза/сут в/в, внутрь	83 80	82 61
T. Welte et al., 2005 [9]	ВП, требующая госпитализации, в/в терапии	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs цефтриаксон 2,0 г 1 раз/сут в/в ± эритромицин 1,0 г 3–4 раза/сут в/в	86 87	NA NA
A. Anzueto et al., 2006 [11]	ВП у пожилых	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs левофлоксацин 500 мг 1 раз/сут в/в, внутрь	93 88	81 75
A. Torres et al., 2008 [12]	ВП, требующая госпитализации, в/в терапии	7–14	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в, внутрь vs цефтриаксон 2,0 г 1 раз/сут в/в + левофлоксацин 500 мг 2 раза/сут в/в, внутрь	87 90	83 85
C. Wenisch et al., 2006 [13]	ВП, требующая госпитализации (неудача стартовой терапии)	Индивидуальная	МОКС 400 мг 1 раз/сут в/в vs стандартная антибактериальная терапия в/в	90 78	NA NA

Обозначения: в/в – внутривенно, МОКС – моксифлоксацин, NA – не оценивалась.

бактериоскопии или посева на обычные питательные среды) возбудителями, прием моксифлоксацина внутрь в течение 5–15 дней (в сравнении с терапией кларитромицином, амоксициллином или комбинированным применением обоих антибиотиков) характеризовался высокой клинической эффективностью, достигавшей 92–95%. При этом обращается внимание на то, что **бактериологическая эффективность** моксифлоксацина оказывается достоверно выше, чем препаратов сравнения, – 90% по сравнению с 82%; подобные различия отмечаются и в отношении конкретных видов возбудителей, в частности *Haemophilus influenzae* (96% по сравнению с 88%) [3, 4].

У больных ВП, состояние которых обуславливало необходимость первоначального 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 левофлоксацином с частотой клинического излечения 83–93%. Важно подчеркнуть при этом, что в ряде исследований более чем у половины больных имело место тяжелое течение ВП (в соответствии с критериями Американского торакального общества). **Ступенчатая терапия** моксифлоксацином превосходила ступенчатую терапию амоксициллином/клавуланатом в сочетании с кларитромицином или без него по результатам анализа данных как пациентов, выполнивших все условия протокола, так и всех включенных в исследование пациентов; это превосходство было продемонстрировано в случаях и тяжелого (95% по сравнению с 86%), и нетяжелого (95% по сравнению с 86%) течения ВП.

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 случаях приема данного “респираторного” фторхинолона составляло 2 дня (в группе антибиотиков сравнения – 3 дня); подобные различия касались также “временной точки” перехода с парентерального на пероральный прием антибиотика (4,02 дня по сравнению с 4,81 дня) и длительности пребывания больного в стационаре (9,49 дня по сравнению с 10,41 дня), что коррелировало с меньшей летальностью в группе моксифлоксацина [7].

У больных ВП, нуждавшихся в госпитализации и парентеральной антибактериальной терапии, 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, как боли в груди, слабость, продуктивный кашель [9].

У госпитализированных пожилых (>65 лет) больных ВП, у большинства из которых (2/3) индекс тяжести пневмонии

(PSI) был $\geq III$, **клиническое улучшение на 3–5-е сутки** лечения наступало гораздо чаще в случаях приема моксифлоксацина по сравнению с левофлоксацином (98% по сравнению с 90%); столь же показательными были различия в достижении клинического излечения и в группе больных с тяжелым течением заболевания (PSI IV–V) – 95% по сравнению с 85% соответственно [10, 11].

Обобщенный анализ ряда исследований показал, что ступенчатая терапия моксифлоксацином не уступала по эффективности терапии другими “респираторными” фторхинолонами и комбинациями β -лактамов с макролидами, а иногда и превосходила ее. Так, **частота клинического выздоровления и летальность** в группах больных ВП, получавших моксифлоксацин, по сравнению с этими показателями у больных, получавших антибиотики сравнения, составили 88 против 83% и 6 против 10% соответственно [14].

Отсутствие клинического эффекта от проводимой стартовой эмпирической антибактериальной терапии 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, чем у больных, получавших внутривенно стандартные антибиотики, включая комбинации по выбору врача, – 6% по сравнению с 30% ($p = 0,003$); столь же выраженными оказались различия в длительности пребывания больного в стационаре и 28-дневной летальности – 9 дней по сравнению с 12 днями и 10% по сравнению с 15% соответственно [13].

Ярким свидетельством терапевтического превосходства (очевидно, обусловленного бактериологическим превосходством) моксифлоксацина над β -лактамами в лечении ВП явились результаты недавно опубликованного исследования, включавшего 4091 больного (средний возраст $64,4 \pm 17,8$ года) [15]. В нем, в частности, было показано, что монотерапия “респираторным” фторхинолоном сопровождается достоверно меньшим риском летального исхода (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,35–0,92). Примечательно, что преимущество монотерапии моксифлоксацином перед β -лактамами (включая и их комбинации с макролидами и фторхинолонами) оказалось наиболее значительным при тяжелом течении заболевания (3 балла по шкале CRB-65*). (Весьма подробные сведения о фармакокинетике и фармакодинамике моксифлоксацина можно найти на страницах

* Шкала CRB-65: (C) Confusion – нарушения сознания; (R) Respiratory rate – частота дыхания ≥ 30 в 1 мин; (B) Blood pressure – систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≤ 60 мм рт. ст.; (65) – возраст ≥ 65 лет. При наличии любого из анализируемых признаков больному присваивается 1 балл. Если сумма баллов составляет 3 или 4, то это расценивается как указание на тяжелое течение ВП, прогнозируемая летальность при котором достигает 31% (Lim W.S. et al. // Thorax. 2009. V. 64. Suppl. III. P. iii1).

Таблица 3. Антибактериальная терапия тяжелой ВП (по [16], с изменениями)

Отсутствие факторов риска инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) + макролид** или моксифлоксацин или левофлоксацин ± цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности
* Бронхоэктазия, прием системных глюкокортикостероидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение.
** Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) предпочтительнее эритромицина.

ряда монографий и руководств – это, в частности, “Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии” под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова (доступно на сайте www.antibiotic.ru); А.И. Синопальников,

Р.С. Козлов “Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей”. М., 2007.)

Не случайно в этой связи в новой редакции согласительных рекомендаций ERS/ESCMID (Европейского респираторного общества и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям) содержится указание на возможность монотерапии “респираторными” фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у больных с тяжелым течением ВП (табл. 3) [16].

Сопоставимая или превосходящая эффективность моксифлоксацина в сравнении с β-лактамами (в рамках монотерапии или в комбинации с макролидами) у госпитализированных больных ВП сочетается и с определенной экономической выгодой. Так, в проведенном нами фармакоэкономическом анализе **соотношение стоимость–эффективность** у госпитализированных в палатное отделение больных ВП, получавших моксифлоксацин или цефотаксим ± азитромицин/кларитромицин, было установлено,

Таблица 4. Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов [18]

Группы больных	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Пациенты с нетяжелой ВП без сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 мес antimicrobные препараты ≥2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь*
Пациенты с нетяжелой ВП с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшие за последние 3 мес antimicrobные препараты ≥2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь ± макролид внутрь или “респираторный” фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин) внутрь
* Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на “атипичную” этиологию ВП (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>). Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин).		

Таблица 5. Антибактериальная терапия ВП у госпитализированных пациентов [18]

Группы больных	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Пациенты с пневмонией нетяжелого течения*	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь** Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь** или “респираторный” фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин) в/в
Пациенты с пневмонией тяжелого течения**	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в или “респираторный” фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

* Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь.

** При наличии факторов риска инфекции *P. aeruginosa* (bronхоэктазы, прием системных глюкокортикостероидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами II–III поколения. При подозрении на аспирацию целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

Обозначения: в/м – внутримышечно.

что применение “респираторного” фторхинолона сопровождается экономией в 5068 руб. (127 евро) из расчета на 1 пациента [17].

Многолетний опыт успешного клинического применения моксифлоксацина у больных ВП обосновывает актуальность использования антибиотика в эмпирической антибактериальной терапии данного заболевания у взрослых, что находит отражение и на страницах современных национальных рекомендаций (табл. 4, 5).

Безопасность применения

Характерные для некоторых фторхинолонов серьезные нежелательные эффекты являются их существенным недостатком, причем в наибольшей степени это свойственно антибиотикам с относительно непродолжительным опытом клинического применения. Здесь уместно напомнить, что от появления антибиотика на фармацевтическом рынке и до установления факта серьезных лекарственно-зависимых нежелательных явлений могут проходить многие месяцы, а то и годы. Так, например, от выпуска на рынок тровафлоксацина до установления факта выраженной гепатотоксичности препарата прошло 16 мес, а кардиотоксичность грепафлоксацина (удлинение интервала QT, риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца) была подтверждена лишь спустя 2 года его широкого клинического применения [19].

Профиль безопасности моксифлоксацина характеризуют, в частности, обобщенные результаты ряда клинических исследований, в ходе которых суммарно 6270 больных получали моксифлоксацин, а 5961 больной – антибиотики сравнения (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, цефалексин, цефиксим, кларитромицин, азитромицин, тровафлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол). Различий в частоте выявленных нежелательных явлений (в том числе и вероятно вызванных приемом того или иного лекарственного средства) установлено не было [20–22]. Сходные результаты были получены и в масштабном постмаркетинговом исследовании, которое включало 46 130 пациентов, принимавших моксифлоксацин [23].

В ряду известных нежелательных явлений, наблюдаемых при приеме фторхинолонов, традиционно упоминаются **артропатия и тендинопатия**, дополнительными факторами риска развития которых служат пожилой возраст и прием системных глюкокортикостероидов. Анализ спонтанных сообщений об указанных нежелательных явлениях свидетельствует о том, что они встречаются существенно чаще при приеме левофлоксацина и пефлоксацина, чем при использовании ципрофлоксацина и моксифлоксацина [24]. В общем виде риск тендинита при лечении моксифлоксацином оценивается как низкий, а риск разрыва сухожилия – как очень низкий [25].

Хотя моксифлоксацин удлиняет **интервал QT** на 4–7 мс, по имеющимся данным (анализ безопасности препарата более чем у 54 000 пациентов), это не приводит к повыше-

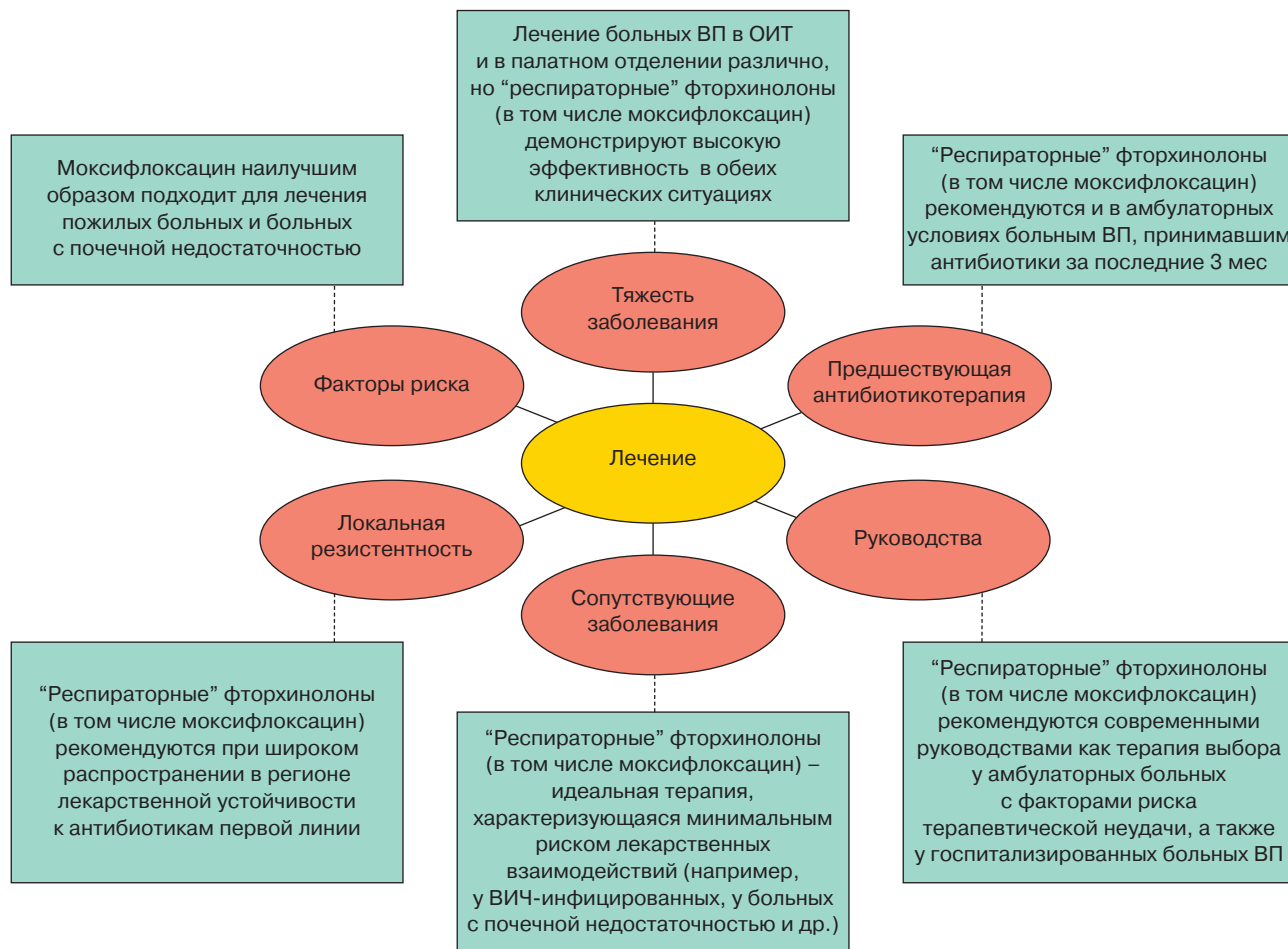
нию риска кардиологических нежелательных явлений (прежде всего, желудочковой тахикардии типа “пируэт”) [20, 24]. Так, в частности, в проспективном исследовании, в которое вошло 13 578 больных, получавших моксифлоксацин по поводу инфекций дыхательных путей, не было зарегистрировано случаев пируэтной тахикардии [26]. В настоящее время в инструкции по применению моксифлоксацина в США сообщается, что согласно проведенным исследованиям, в том числе у больных с гипогликемией, антибиотик не способствует увеличению заболеваемости и смертности, которые могли бы быть связаны с удлинением QTc [27].

Нарушения обмена глюкозы считаются побочным эффектом, свойственным всему классу фторхинолонов, однако, по имеющимся данным, моксифлоксацин не вызывает клинически значимой гипо- или гипергликемии [20].

Аллергические реакции при приеме моксифлоксацина встречаются редко. Так, частота развития аллергических реакций в течение 14 сут на 10 000 назначений для моксифлоксацина (4,3) оказалась ниже, чем для левофлоксацина (8,7) и цефалоспоринов (7,5). При этом частота развития анафилактических реакций для фторхинолонов была сходной – 0,3–0,5 на 10 000 [28].

Как и большинство других антибиотиков, моксифлоксацин может способствовать росту *Clostridium difficile* у больных, уже имеющих колонизацию кишки этим высокоустойчивым анаэробом, что, в свою очередь, может приводить к подавлению нормальной микрофлоры и развитию **C. difficile-ассоциированной диареи**. В исследовании случай–контроль с участием амбулаторных пациентов, получавших фторхинолоны, не выявлен повышенный риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита при приеме моксифлоксацина по сравнению с левофлоксацином [29].

Особого внимания заслуживает обсуждение вопроса о **гепатотоксичности** моксифлоксацина, интерес к которому возник весьма неожиданно и был “спровоцирован” активностью Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (EMA). Для всесторонней оценки соотношения пользы и риска моксифлоксацина EMA поручило органам здравоохранения Германии выполнить кумулятивный обзор всех поражений печени, зарегистрированных на 30 сентября 2007 г. Из 48 вероятно связанных с моксифлоксацином нарушений функции печени с летальным исходом (независимо от причины) 8 случаев, по мнению экспертов, могли быть расценены как фатальная гепатотоксичность антибиотика. При этом в 3 случаях моксифлоксацин применялся для лечения нетяжелых инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях (острый бактериальный риносинусит, фарингит, острый бронхит?). Это дало основание для принятия в странах Евросоюза поправки к информации о моксифлоксацине для приема внутрь: антибиотик предлагалось применять только у взрослых с острым бактериальным риносинуситом, обострением хронического бронхита и внебольничной пневмо-



Место моксифлоксацина в лечении ВП у взрослых. ОИТ – отделение интенсивной терапии.

нией, у которых другие антибиотики либо неэффективны, либо неприменимы [30].

Однако даже после тщательного рассмотрения опубликованных данных трудно понять, почему эта проблема приписывается в основном моксифлоксацину. Так, анализ сообщений о нежелательных явлениях и результатов исследований случай–контроль свидетельствует о том, что в целом гепатотоксичность чаще всего развивается при приеме амоксициллина/клавуланата, на долю которого приходится 10,0–13,5% всех случаев лекарственной гепатотоксичности, в том числе потребовавших госпитализации [31]. Частота развития лекарственного гепатита при приеме амоксициллина/клавуланата в 9 раз выше, чем при приеме амоксициллина; этот факт свидетельствует о том, что данное нежелательное явление связано в основном с ингибитором β-лактамаз клавулановой кислотой [32]. На долю же макролидов и фторхинолонов приходится 1–5% всех случаев лекарственной гепатотоксичности. Сводные данные литературы также указывают на минимальный риск гепатотоксичности моксифлоксацина (0,3 случая на 100 000 больных) по сравнению с амоксициллином/клавуланатом (20 случаев на 100 000 больных) [33]. Даже анализ частоты развития острой печеночной недостаточности и других тяжелых проявлений гепатотоксичности

(данные получены на основании сообщений о побочных эффектах, поступающих в Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США – FDA) свидетельствует о минимальном риске развития этого потенциально жизнеугрожающего осложнения при приеме моксифлоксацина (6,6 случая на 10 000 000 назначений) по сравнению с другими антибиотиками – левофлоксацином (2,1/10 000 000), гатифлоксацином (6,0/10 000 000), тровафлоксацином (58/10 000 000), амоксициллином/клавуланатом (10/10 000 000) [33].

Эксперты EMEA полагают, что из-за гепатотоксичности соотношение риска и пользы моксифлоксацина при нетяжелых инфекциях вызывает сомнения. Однако при нетяжелой ВП летальность остается достаточно высокой, и этот факт может быть гораздо более важным, чем имеющееся небольшое число случаев гепатотоксичности антибиотика. При этом, как уже говорилось выше, главный фактор, определяющий отдаленную выживаемость, – правильный выбор стартовой антибактериальной терапии.

Вопрос о гепатотоксичности моксифлоксацина не был обойден вниманием и на страницах уже упоминавшихся рекомендаций ERS/ESCMID (2011) [16], где, в частности, подчеркивается, что скрупулезный анализ литературы не позволяет сделать вывод о том, что риск лекарственного

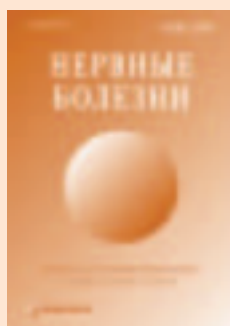
повреждения печени при приеме моксифлоксацина и левофлоксацина сопоставим. При этом авторы, ссылаясь на авторитетные источники [34], также подчеркивают, что гепатотоксичность моксифлоксацина существенно уступает таковой амоксициллина/клавуланата.

Заключение

Многочисленные доказательства клинической и бактериологической эффективности, а также хорошей переносимости моксифлоксацина у взрослых больных ВП определяют особое положение этого антибиотика в современных схемах антимикробной терапии этого заболевания (рисунок).

Список литературы

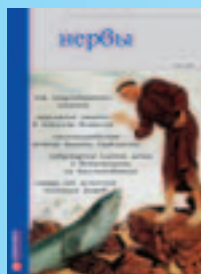
1. Vardakas K.Z. et al. // Can. Med. Assoc. J. 2008. V. 179. P. 1269.
2. Naber K., Adam D. // Chemother. J. 1998. V. 7. P. 66.
3. Peptipretz P. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 185.
4. Fogarty C.M. et al. // Infect. Med. 1999. V. 16. P. 748.
5. Niederman M.S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1730.
6. Torres A. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 153.
7. Finch R. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. V. 46. P. 1746.
8. Katz E. et al. // J. Emerg. Med. 2004. V. 27. P. 395.
9. Welte T. et al. // Clin. Infect. Dis. 2005. V. 41. P. 1697.
10. Fine M.J. et al. // JAMA. 1996. V. 275. P. 134.
11. Anzueto A. et al. // Clin. Infect. Dis. 2006. V. 42. P. 73.
12. Torres A. et al. // Clin. Infect. Dis. 2008. V. 46. P. 1499.
13. Wenisch C. et al. // Infection. 2006. V. 34. P. 190.
14. Lode H. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. P. 1134.
15. Ewig S. et al. // J. Infect. 2011. V. 62. P. 218.
16. Woodhead M. et al. // Clin. Microbiol. Infect. 2011. V. 17. Suppl. 6. P. E1.
17. Zaitsev A. et al. Pharmacoeconomic analysis of treatment of community-acquired pneumonia (CAP). Poster presented at ISPOR 14th Annual European Congress 2001; November 5–8, Madrid, Spain.
18. Чучалин А.Г. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010. № 12(3). С. 186.
19. Personal communication // <http://www.infectweb.com>
20. Ball P. et al. // Clin. Ther. 2004. V. 26. P. 940.
21. Andriole V.T. et al. // Drug Saf. 2005. V. 28. P. 443.
22. Balfour J.A., Lamb H.M. // Drugs. 2000. V. 59. P. 115.
23. Iannini P.B. et al. Over 10 million patient uses: an update on the safety profile of oral moxifloxacin. Presented at: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Diego, USA, 2002. Poster L-374.
24. Owens R.C., Ambrose P.G. // Clin. Infect. Dis. 2005. V. 41. Suppl. 2. P. S144.
25. Avelox® 400 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc., Leverkusen, Germany, Revised March 2008.
26. Veyssier P. et al. // Med. Mal. Infect. 2006. V. 36. P. 505.
27. US Avelox® package insert [online]. Available from URL: <http://www.univgraph.com/bayer/inserts/avelox.pdf> [Accessed 2009 March 18].
28. Johannes C.B. et al. // Drug Saf. 2007. V. 30. P. 705.
29. Dhalla I.A. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. V. 50. P. 3216.
30. EMEA. Annex II. The scientific conclusions and the grounds for amendments of the summary of product characteristics and package leaflet. December 2008 // http://www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/refh_others.htm
31. Andrade R.J. et al. // Gastroenterology. 2005. V. 129. P. 512.
32. Salvo F. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2007. V. 60. P. 121.
33. Van Bambeke F., Tulkens P.M. // Drug Saf. 2009. V. 32. P. 359.
34. Van B.F., Tulkens P.M. // Drug Saf. 2009. V. 32. P. 359. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610



Читайте журнал “Нервы” – журнал популярных образовательных программ в неврологии

Выпускается издательством “Атмосфера” при научной поддержке НЦ неврологии РАМН и 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова (гл. ред. – проф. С.Н. Иллариошкин, зам. гл. ред. – проф. В.А. Парфенов).
Издание предназначено для врачей, проводящих занятия в школах для пациентов с неврологическими и кардионеврологическими расстройствами, среднего медицинского персонала, членов общественных организаций пациентов и их родственников, слушателей школ по гипертонии, инсульту, а также для всех, кто интересуется новыми возможностями диагностики, лечения, профилактики и реабилитации в неврологии.