

Фторхинолоны: свойства и клиническое применение

С.В. Сидоренко

Научно-исследовательский институт детских
инфекций, Санкт-Петербург

Кафедра клинической фармакологии РГМУ,
Москва

Приводятся сравнительные данные бактериологической активности фторхинолонов, результаты клинического применения моксифлоксацина при различных инфекционных заболеваниях дыхательных путей. Рассмотрены перспективные направления применения моксифлоксацина при лечении множественноустойчивого туберкулеза, при инфекциях, вызванных *H.pylori*, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей и др.

Ключевые слова: хинолоны, антибактериальная активность, клиническое применение, моксифлоксацин.

Fluoroquinolones: properties and clinical application

S.V.Sidorenko

Comparative data regarding bacteriological efficacy of fluoroquinolones and results of clinical use of moxifloxacin in different infectious upper respiratory tract diseases are presented. Perspective approaches to moxifloxacin use in resistant tuberculosis, *H.Pylory* infections, intraabdominal, skin, soft tissue infections and others are considered.

Keywords: fluoroquinolones, antibacterial activity, clinical application, moxifloxacin.

Хинолоны на сегодняшний день рассматриваются как одна из важнейших групп антибактериальных препаратов. История хинолонов началась с внедрения в медицинскую практику в 1962 г. налидиксовой кислоты, до сих пор сохраняющей определенное значение при лечении инфекций мочевыводящих путей. Основным направлением развития хинолонов как класса антибактериальных препаратов было расширение спектра и повышение уровня антибактериальной активности. Первым важным шагом в этом направлении был синтез фторированных производных (фторхинолонов). Хинолоны и ранние фторхинолоны характеризовались активностью преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий. Следующим важным шагом в развитии этой группы антибактериальных препаратов стали соединения с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий.

К настоящему времени предложено несколько классификаций хинолонов, основанных на особен-

ностях механизма действия, фармакокинетики и клинической эффективности отдельных препаратов (табл. 1), однако ни одна из них не стала общепризнанной. В этой связи ссылка на принадлежность того или иного препарата к какому-либо поколению хинолонов (без указания автора классификации) может привести лишь к путанице. В приведенных классификациях сохраняются препараты, как исключенные из медицинской практики, так и не разрешенные к применению. Для практических целей среди всех фторхинолонов часто выделяют группу «респираторных» или «антипневмококковых» препаратов. Из фторхинолонов, доступных на рынке Российской Федерации, в указанную группу включают левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин и гемифлоксацин.

Механизмы действия, резистентности и спектр антимикробной активности хинолонов

Все фторированные и нефторированные хинолоны, несмотря на некоторые нюансы, характеризуются принципиально общим механизмом действия. Их мишенью являются бактериальные топоизомеразы (топоизомераза IV и ДНК-гираза), ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы бактериальной ДНК на различных этапах ее репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. Так, ДНК-гираза состоит из двух субъединиц *gyrA* и двух субъединиц *gyrB* (гены *gyrA* и *gyrB*). Топоизомераза IV – из субъединиц *parC* и *parE* (гены *parC* и *parE*). Основная функция ДНК-гиразы заключается в поддержании отрицательной суперспирализации бактериальной хромосомы. Топоизомераза IV осуществляет разделение родительской хромосомы на две дочерние после завершения процесса репликации.

Хинолоны, обладая низкой аффинностью к свободным молекулам топоизомераз или ДНК, проявляют высокое сродство к комплексу ДНК-фермент. Участок связывания хинолонов с комплексом ДНК-фермент получил название «хинолонового кармана». В формировании «хинолонового кармана» принимают участие все субъединицы фермента и молекула ДНК.

Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех хинолоновых препаратов можно выделить первичную и вторичную мишень действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство и который, следовательно, подавляется в первую очередь.

С механизмом действия хинолонов связан основной механизм устойчивости к этим препаратам, проявляющийся в снижении их аффинности к комплексу ДНК-фермент. Снижение аффинности происходит в результате спонтанных мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в участках полипептидных цепей ДНК-гиразы или топоизомеразы IV, входящих в состав «хинолонового кармана».

Грамотрицательные бактерии. У грамотрицательных бактерий все хинолоны, доступные в медицинской практике, проявляют наибольшее сродство к ДНК-гиразе, именно этот фермент является первичной мишенью их действия, а сродство к нему определяет уровень активности препаратов. Первые хинолоны – налидиксовая кислота и циноксацин проявляют активность в отношении некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae*, прежде

Ball P., 2000 [1]	Andriole V.T., 2005 [2]	Van Bambeke F., 2005 [3]	Paul Ehrlich Society for Chemotherapy [4]
1	1	1	1
Налидиксовая к-та	Налидиксовая к-та	Налидиксовая к-та	Норфлоксацин
2a	Циноксацин	1a	Пефлоксацин
Эноксацин	2	Норфлоксацин	2
Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Эноксацин
Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Ломефлоксацин	Флероксацин
Левифлоксацин	Ломефлоксацин	Офлоксацин	Ломефлоксацин
2b	Офлоксацин	Левифлоксацин	Офлоксацин
Спарфлоксацин	Левифлоксацин	2	Ципрофлоксацин
Грепафлоксацин	3	Спарфлоксацин	3
Тосуфлоксацин	Спарфлоксацин	Грепафлоксацин	Левифлоксацин
3a	Гатифлоксацин	3a	4
Моксифлоксацин	Грепафлоксацин	Гатифлоксацин	Гатифлоксацин
Гатифлоксацин	4	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин
Ситафлоксацин	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин	
Клинафлоксацин	Моксифлоксацин	3b	
Тровафлоксацин	Гемифлоксацин	Гемифлоксацин	
3b		4	
Гемифлоксацин		Гареноксацин	

всего кишечной палочки, протей, клебсиелл. Спектр и уровень активности в отношении грамотрицательных бактерий более поздних фторхинолонов (начиная с норфлоксацина) существенно выше.

Пефлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин, а также спарфлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин и моксифлоксацин характеризуются сходной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов. В качестве примера в табл. 2 приведены данные об антимикробной активности ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина.

К препаратам высокочувствительны все представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, *Legionella spp.*, *Neisseria spp.* (МПК колеблется в пределах 0,03–0,5 мкг/мл). Менее чувствительны псевдомонады и другие неферментирующие микроорганизмы (МПК в пределах 2,0–8,0 мкг/мл). При этом необходимо отметить, что по уровню активности в отношении *P. aeruginosa* ципрофлоксацин несколько превосходит другие, даже наиболее новые фторхинолоны.

Грамположительные бактерии. В отличие от грамотрицательных бактерий, грамположительные существенно различаются по уровню чувствительности к отдельным фторхинолонам. Эти различия опреде-

ляются особенностями взаимодействия фторхинолонов и топоизомераз грамположительных бактерий. Достаточно твердо установлено, что у *S. pneumoniae* для норфлоксацина, пефлоксацина, ципрофлоксацина, офлоксацина и левофлоксацина первичной мишенью действия является топоизомераза IV. Активность рассматриваемой группы хинолонов в отношении грамположительных микроорганизмов существенно меньше, чем в отношении грамотрицательных. Так в отношении стафилококков их МПК колеблется в пределах 0,5–1,0 мкг/мл, а в отношении стрептококков (прежде всего пневмококков) и энтерококков в пределах 1,0–2,0 мкг/мл. В качестве примера, в табл. 2 приведены данные об активности в отношении грамположительных бактерий ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина. Такой уровень активности имеет ограниченное клиническое значение. Атипичные патогены (хламидии и микоплазмы) и анаэробы мало чувствительны к ципрофлоксацину, офлоксацину и их аналогам. Некоторое клиническое значение имеет активность офлоксацина в отношении *Chlamydia trachomatis*.

Более новые фторхинолоны, начиная со спарфлоксацина, проявляют высокую активность в отношении ДНК-гиразы грамположительных бактерий и, как следствие, высокую антибактериальную

Информация о препарате	АВЕЛОКС® (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) Моксифлоксацин Таблетки п.о., 400 мг №5; инфузионный раствор 400 мг/250 мл
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ Моксифлоксацин – бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия фторхинолонового ряда. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, которое приводит к нарушению биосинтеза ДНК микробной клетки. Авелокс показывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> гр. А) и грамотрицательных (<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>) микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> . Эффективен в отношении бактерий, резистентных к бета-лактамам антибиотикам, макролидам и др. химиотерапевтическим средствам.	ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Инфекции верхних и нижних дыхательных путей: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония. Инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, в том числе инфекции, вызванные несколькими возбудителями; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза.
	Разделы: Фармакодинамика, Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Взаимодействие, Особые указания, Передозировка – см. в инструкции по применению.

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,032–0,125*	0,25–0,5*	0,25*
<i>Acinetobacter</i> spp.	1*	0,25*	0,25*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5*	2*	4*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2–4*	0,5–1**	0,5–1**
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,032*	0,032*	0,125*
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,125*	0,064*	0,25*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,016*	0,016*	0,032*
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,008*	0,016*	0,064*
<i>Staphylococcus aureus</i>	1*	0,5*	0,25*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2*	2*	0,5*
<i>S. agalactiae</i>	2*	2*	0,5*
<i>S. pyogenes</i>	1*	2*	0,5*
<i>Enterococcus faecalis</i>	4*	4*	1*
<i>Enterococcus faecium</i>	4*	4*	1*
<i>Bacteroides fragilis</i>	R	R	0,125–1**
<i>Clostridium difficile</i>	R	R	1**
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	R	R	0,06–0,5**
<i>Porphyromonas</i> spp.	R	R	0,03–0,25**
<i>Prevotella</i> spp.	R	R	0,125–0,5**
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,125–2**	0,125–0,5**	0,25–0,6**
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1**	0,25–0,5**	0,06**
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5**	0,25–0,5**	0,06–1**
<i>Legionella pneumophila</i>	0,016–0,03**	0,008–0,016**	0,008–0,016**

Примечание: * – значения эпидемиологической точки отсечения (www.eucast.org); ** – диапазон МПК₉₀ мкг/мл; R – МПК₉₀ < 32,0 мкг/мл.

активность в отношении этих микроорганизмов. С клинической точки зрения основное значение имеет повышение активности в отношении пневмококков, благодаря чему эти препараты получили название «антипневмококковые» или «респираторные» фторхинолоны. Наиболее типичным представителем «респираторных» фторхинолонов является моксифлоксацин. Важным свойством моксифлоксацина является высокая активность в отношении атипичных патогенов (хламидий и микоплазм), а также появление активности в отношении анаэробов.

Здесь уместно сделать замечание по поводу классификации фторхинолонов. С микробиологической точки зрения ципрофлоксацин, офлоксацин и левифлоксацин следует отнести в одну группу, как это и сделано в большинстве классификаций. Выделение левифлоксацина в самостоятельное поколение в классификации Paul Ehrlich Society for Chemotherapy [4] и широкое распространение этой классификации в отечественной литературе выглядят необоснованным.

Фармакокинетика и фармакодинамика фторхинолонов, особенности формирования устойчивости

Фторхинолоны, как группа антибактериальных препаратов, характеризуются высокой биодоступностью, большим объемом распределения, хорошим проникновением в ткани и умеренным связыванием с белками плазмы. При приеме внутрь биодоступность моксифлоксацина приближается к 90%, максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (4,5 мкг/мл) достигается через 1,2 ч, период полувыведения превышает 12 ч. Моксифлоксацин на 50% связывается с белками плазмы, объем распределения составляет 2,7 л/кг, площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) (Area Under the Curve – AUC) – 48 мкг/мл·ч. С мочой выводится

20% моксифлоксацина, незначительная часть препарата метаболизируется, остальная – выводится внепочечными путями. На фоне почечной недостаточности нет необходимости корректировать дозы моксифлоксацина.

Клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина, как и других фторхинолонов, определяется величиной такого интегрального параметра как отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК – ПФК/МПК. Минимальные значения этого параметра, при которых наблюдают клиническую и бактериологическую эффективность фторхинолонов при лечении пневмококковых инфекций, составляют 30–40. Традиционные фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) не обеспечивают таких значений. Для моксифлоксацина (400 мг однократно) этот параметр составляет 200, для левифлоксацина (750 мг однократно) – 71. Необходимо также отметить, что для предотвращения селекции устойчивости пневмококков к фторхинолонам в процессе терапии значения ПФК/МПК должны превышать 100 [5].

Клиническое применение моксифлоксацина

Инфекции дыхательных путей. Выбор хинолонов для лечения инфекций дыхательных путей (ИДП) должен основываться на спектре антибактериальной активности препаратов. Учитывая ведущую роль *S. pneumoniae* в этиологии внебольничных ИДП, вполне очевидно, что адекватными препаратами могут быть только фторхинолоны с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий. В этиологии пневмонии существенное значение играют также атипичные патогены: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. При хронических синуситах реальную значимость приобретают анаэробы. Все перечисленные микроорганизмы входят в спектр активности

моксифлоксацина. Применение пефлоксацина, ципрофлоксацина, ломефлоксацина и офлоксацина для этой цели неоправданно.

Антипневмококковые фторхинолоны имеют различное значение при лечении отдельных нозологических форм ИДП. Назначение фторхинолонов в большинстве случаев острого отита и тонзиллофарингита, при наличии высокоэффективных аминопенициллинов и их ингибиторозащищенных производных, вряд ли можно считать оправданным. Исключением могут быть случаи тяжелого течения и непереносимость β -лактамов. Более значима роль антипневмококковых фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии, обострения хронической obstructивной болезни легких (ХОБЛ) и синуситов.

Внебольничная пневмония. К ведущим возбудителям внебольничной пневмонии, кроме *S. pneumoniae*, относятся *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также атипичные патогены *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Редким, но потенциально опасным возбудителем является *Legionella* spp., у пожилых лиц, а также на фоне сопутствующих заболеваний несколько возрастает роль грамотрицательных патогенов (*E. coli*, *Klebsiella* spp.). К основным свойствам фторхинолонов, определяющим их место в лечении внебольничной пневмонии, относится спектр активности, перекрывающий всех потенциальных возбудителей, высокий уровень бактерицидной активности, хорошее проникновение в очаг инфекции.

Оптимизация эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии является объектом интенсивных исследований. Несмотря на определенные различия в подходах к лечению внебольничной пневмонии, предлагаемых наиболее авторитетными профессиональными сообществами [6–8], в них можно выделить ряд общих черт. Общим принципом является выделение групп пациентов, сходных по вероятной этиологии, тяжести, прогнозу течения пневмонии и, соответственно, нуждающихся в сходной антибактериальной терапии. Для оценки тяжести и прогноза течения пневмонии предложено несколько индексов, самыми распространенными из которых являются PSI (Pneumonia Severity Index), основанный на определении 20 показателей [9] и более простой CURB65, основанный на оценке уровня сознания, концентрации мочевины, частоты дыхания, а также артериального давления (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure) [10]. Показано также, что по своей прогностической ценности приведенным индексам не уступает еще более простой индекс CRB65, основанный на определении только клинических показателей. Тяжесть и прогноз течения пневмонии непосредственным образом влияют на принятие решения о месте лечения пациента с пневмонией (амбулаторно, в отделении общего профиля или в отделении реанимации). Таким образом, место лечения оказывается важным фактором при выборе эмпирической терапии, однако значение этого факта нельзя преувеличивать, поскольку в ряде случаев госпитализация происходит по социальным показаниям.

Место моксифлоксацина в лечении внебольничной пневмонии определяется результатами контролируемых рандомизированных исследований. Так, показано, что моксифлоксацин по клинической и бактериологической эффективности не уступал комбинации цефтриаксона и эритромицина [11], а также амоксициллина/клавуланата и рокситромицина [12]. Превосходство монотерапии моксифлоксацином над монотерапией β -лактамами и равная эффективность с комбинированными режимами (β -лактама + макро-

лид или β -лактама + фторхинолон) были показаны в проспективном наблюдательном исследовании, включавшем более 4 тыс пациентов [13]. Монотерапия моксифлоксацином была не менее эффективна, чем комбинация цефтриаксона и левофлоксацина. Важно отметить, что в этом исследовании у 49% пациентов индекс тяжести пневмонии (Pneumonia Severity Index – PSI) был IV, а у 10% – V [14]. Моксифлоксацин не уступал левофлоксацину и при лечении внебольничной пневмонии у пожилых пациентов [15]. Имеется сообщение об эффективности моксифлоксацина при легионеллезной пневмонии [16]. Таким образом, высокая клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина при внебольничной пневмонии подтверждена в ряде хорошо спланированных клинических исследований. В то же время поскольку данные рандомизированных клинических исследований в большинстве случаев не позволяют однозначно решить вопрос о сравнительной эффективности различных режимов лечения внебольничной пневмонии в рекомендациях профессиональных сообществ присутствует значительный элемент субъективизма.

Лечение пневмонии в амбулаторных условиях у пациентов без сопутствующих заболеваний и факторов риска антибактериальной резистентности возбудителей основано на применении пероральных β -лактамов, макролидов или тетрациклинов в виде монотерапии [6–8]. Убедительных данных о преимуществе какого-либо из перечисленных классов в настоящее время нет. Применение респираторных фторхинолонов и, в частности моксифлоксацина у пациентов этой группы, обычно признается избыточным, поскольку в подавляющем большинстве случаев надежный эффект может быть получен при назначении перечисленных выше антибиотиков. При нетяжелом течении пневмонии госпитализация не является достаточным основанием для назначения моксифлоксацина. Нетяжелое течение пневмонии может быть показанием для назначения моксифлоксацина в амбулаторных условиях пациентам с сопутствующими заболеваниями (хроническая патология дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем, злокачественные новообразования, сахарный диабет) или принимавшим антибиотики в недалеком прошлом.

Этиотропная терапия внебольничной пневмонии у пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделениях общего профиля основана на комбинации β -лактамных антибиотиков и макролидов. Согласно рекомендациям Общества Инфекционных Болезней Северной Америки (IDSA) [7] и Российского Респираторного Общества применение респираторных фторхинолонов (моксифлоксацина) у той категории пациентов рассматривается как режим равноэффективный комбинации β -лактамов и макролидов. В рекомендациях Британского Торакального Общества (BTS) предпочтительным режимом терапии у пациентов со среднетяжелой пневмонией считается комбинация β -лактама и макролида (внутри: амоксициллин + кларитромицин, парентерально: бензилпенициллин + кларитромицин), моксифлоксацин рассматривается как альтернативный препарат [6]. В Европейских рекомендациях предлагается сходный подход [8].

При тяжелом течении пневмонии основу терапии составляют комбинации макролидов и β -лактамов, при этом в рекомендациях BTS моксифлоксацин по данному показанию не упоминается, а в Европейских рекомендациях рассматривается как альтернативный режим в комбинации с цефалоспоридами

III поколения. В Российских рекомендациях последний режим рассматривается как один из основных. Только в рекомендациях IDSA моксифлоксацин рассматривается как средство монотерапии у пациентов, находящихся в ОРПТ.

Суммируя результаты клинических исследований и рекомендации профессиональных сообществ, следует признать, что наиболее обоснованным показанием для применения моксифлоксацина при внебольничной пневмонии будет ее среднетяжелое течение.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Оценить роль антибактериальной терапии в купировании обострений ХОБЛ, а также в прогрессировании этого патологического состояния достаточно сложно, так как только 40–50% случаев обострения ХОБЛ имеют бактериальную природу, но даже в этих случаях отмечают высокую частоту спонтанной элиминации возбудителя. Существует также точка зрения о достаточной эффективности кортикостероидной терапии для лечения обострений ХОБЛ. Так, ни амоксициллин, ни ко-тримоксазол не превосходили плацебо на фоне терапии очередного обострения преднизолоном [17]. В то же время, метаанализы выявили незначительный, но достоверный эффект антибиотиков по сравнению с плацебо при обострении ХОБЛ в исследованиях, не учитывающих кортикостероидную терапию [18, 19]. Очевидно, что вопрос о целесообразности антибактериальной терапии обострений ХОБЛ нельзя считать окончательно решенным, поскольку данные, полученные с амоксициллином, ко-тримоксазолом и доксициклином, вряд ли можно экстраполировать на препараты с более высоким уровнем активности и широким спектром действия, такие как респираторные фторхинолоны. Очевидно также, что для оценки эффективности лечения необходимо учитывать не только клиническое выздоровление при очередном эпизоде обострения, но и бактериологический эффект, а также длительность периода до очередного обострения и качество жизни.

Крайне важные для повседневной практики результаты были получены в ходе исследования MOSAIC при сравнении моксифлоксацина с амоксициллином, кларитромицином и цефуроксимом [20]. Прежде всего, в полном соответствии с теоретическими представлениями было показано, что разрешение симптомов текущего обострения происходило с практически одинаковой частотой при всех режимах терапии. Однако по таким показателям, как бактериологическая эффективность, частота возвращения к симптоматике доприступного уровня, длительность «светлого» промежутка до следующего приступа и потребность в дополнительных антибиотиках, моксифлоксацин превосходил препараты сравнения.

Показано, что применение моксифлоксацина для лечения ХОБЛ обеспечивает более высокое качество жизни в течение двух лет наблюдения в сравнении с амоксициллином/клавуланатом [21]. Для оценки качества жизни больных ХОБЛ использовали широко распространенный в пульмонологии Респираторный Опросник Святого Георгия (St George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) [22].

Недавно были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности профилактического применения моксифлоксацина при ХОБЛ [23]. Препарат применяли 5-дневными курсами каждые 8 нед, всего пациенты получили по 6 курсов моксифлоксацина в течение 48 нед. Применение моксифлоксацина уменьшило риск развития обострения на 25%, для предотвра-

щения одного случая обострения ХОБЛ было необходимо назначить лечение 19 пациентам. В подгруппе пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ (постоянное выделение гнойной мокроты) результаты были лучше – уменьшение риска развития обострений на 45%. Недостаточно высокий эффект моксифлоксацина в данном исследовании авторы, частично, связывают с низкой частотой обострений в группе плацебо.

В целом следует признать, что накопленные данные позволяют рассматривать моксифлоксацин как один из препаратов выбора при лечении обострений ХОБЛ.

Острый и хронический синусит. Среди других показаний для применения моксифлоксацина при респираторных инфекциях наибольшее внимание привлекают острый и хронический синусит. В ряде контролируемых клинических исследований показано, что моксифлоксацин не уступает по эффективности наиболее популярным средствам для лечения синусита: цефуроксиму [24, 25] и амоксициллину/клавуланату [26]. Несмотря на хорошие результаты клинических исследований, существуют опасения, что широкое применение моксифлоксацина в качестве средства первого выбора будет способствовать селекции устойчивости, в этой связи в ряде международных рекомендаций препарат рассматривается, в основном, как резервный – для лечения случаев неудач терапии первой линии [27].

Формирование устойчивости *S. pneumoniae* к фторхинолонам в клинике. Как было указано выше одним из основных аргументов против широкого применения фторхинолонов и, в частности, моксифлоксацина при респираторных инфекциях рассматривают вероятность быстрой селекции устойчивости среди *S. pneumoniae*. Однако по фармакодинамическим параметрам моксифлоксацин относится к фторхинолонам, в наименьшей степени способствующим формированию устойчивости. Теоретические предпосылки к медленному формированию устойчивости пневмококков на фоне терапии моксифлоксацином в определенной степени подтверждаются клиническими наблюдениями. В период с 2002 по 2006 гг. в рамках исследования внебольничной пневмонии CAPNETZ в Германии было сопоставлено потребление фторхинолонов при внебольничной пневмонии и устойчивость к ним пневмококков. Из 5789 пациентов фторхинолоны получили 38%, среди них 70% получили моксифлоксацин, 19% – левофлоксацин и 9% – ципрофлоксацин. Чувствительность к фторхинолонам была оценена у 163 изолятов, ни в одном случае не было выявлено клинически значимой устойчивости, но у 1,2% изолятов в генах топоизомераз были выявлены мутации (первый признак формирования устойчивости), а у 6,7% изолятов – активация механизмов активного выведения [28]. В Испании в период с 1997 по 2001 гг. общее потребление фторхинолонов возросло на 16%, но при этом наблюдали снижение частоты устойчивости. В качестве возможной причины этого парадокса авторы рассматривают вытеснение при респираторных инфекциях из клинической практики традиционных фторхинолонов препаратами с повышенной антипневмококковой активностью, прежде всего, моксифлоксацином [29].

Конечно, моксифлоксацин не может быть исключением из общего правила, формирование устойчивости к этому препарату неизбежно, но вполне вероятно, что скорость распространения этого явления окажется ниже, чем к другим фторхинолонам.

Перспективные направления применения моксифлоксацина

Туберкулез. На сегодняшний день моксифлоксацин, согласно рекомендациям ВОЗ, уже занял вполне определенное место в лечении туберкулеза как препарат 2-го ряда [30]. Проблема лечения туберкулеза во многом связана с распространением антибактериальной резистентности. Фторхинолоны (офлоксацин и ципрофлоксацин) сыграли и продолжают играть важную роль в лечении инфекций, вызванных множественно-устойчивыми (multidrug-resistant – MDR) штаммами микобактерий. Фенотип множественной устойчивости определяют как устойчивость к рифампицину и изониазиду. Однако широкое применение ранних фторхинолонов привело к появлению широкоустойчивых штаммов (extensively drug-resistant – XDR), характеризующихся устойчивостью не только к рифампицину и изониазиду, но также к фторхинолонам и одному из резервных препаратов (капреомицину, канамицину и амикацину). Штаммы микобактерий, устойчивые к традиционным фторхинолонам, прежде всего, к офлоксацину, демонстрируют повышенные МПК и к моксифлоксацину, однако в ряде случаев они остаются в пределах клинической чувствительности. Этот факт послужил основанием ВОЗ для рекомендации использования моксифлоксацина в схемах комбинированного лечения 2-й линии при выявлении устойчивости к офлоксацину [31]. Однако эту рекомендацию, вероятно, нельзя рассматривать как универсальную, моксифлоксацин будет проявлять клиническую и бактериологическую эффективность при МПК $\leq 2,0$ мкг/мл [32].

Менингиты. На фоне распространения среди *S. pneumoniae* устойчивости к β -лактамам антибиотикам резко снижаются возможности лечения пневмококковых менингитов, наиболее распространенным режимом терапии в этих случаях рассматривают комбинацию цефалоспоринов III поколения с ванкомицином. Рассматриваются также варианты использования линезолида и даптомицина. В эксперименте при инфекциях, вызванных чувствительными штаммами, моксифлоксацин несколько уступал цефтриаксону [33], надежные клинические данные по лечению менингитов моксифлоксацином отсутствуют, имеются рекомендации по применению комбинаций моксифлоксацина и цефалоспоринов или ванкомицина [34]. Моксифлоксацин оказался эффективным при экспериментальном листериозном менингите [35].

Интраабдоминальные инфекции. Перспективы расширения показаний для применения моксифлоксацина связаны и с наличием у него антианаэробной активности. Так, показано, что моксифлоксацин не уступает по эффективности при интраабдоминальных инфекциях комбинации цефтриаксона с метронидазолом [36]. При лечении воспалительных заболеваний малого таза моксифлоксацин продемонстрировал равную эффективность с комбинированной схемой, включавшей метронидазол, ципрофлоксацин и доксициклин [37]. При указанной патологии в контролируемых рандомизированных исследованиях моксифлоксацин также не уступал комбинации левофлоксацина с метронидазолом [38]. Значительное беспокойство вызывают появившиеся в последнее время сообщения о росте устойчивости анаэробов к моксифлоксацину [39].

Другие показания. Возможно, моксифлоксацин займет определенное место в терапии инфекций, вызванных *H. pylori*, при сравнении режимов «тройной» терапии было показано, что наибольшую частоту эрадикации удается получить при примене-

нии массивных доз моксифлоксацина (по 800 мг в течение 10 дней) в комбинации с эзомепразолом и амоксициллином [40].

Существуют также определенные перспективы применения моксифлоксацина для лечения инфекций кожи и мягких тканей [41], а также инфекций передаваемых половым путем, прежде всего, вызываемых хламидиями и микоплазмами [42, 43].

Заключение

Моксифлоксацин относится к фторхинолонам с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий, в первую очередь, пневмококков, что определяет основную сферу его клинического применения – лечение инфекций дыхательных путей (внебольничной пневмонии, обострений ХОБЛ, синусита). В сравнении с ранними фторхинолонами (ципрофлоксацином, офлоксацином и др.) моксифлоксацин обладает незначительной способностью к селекции резистентности. Моксифлоксацин включен в схемы лечения множественно-устойчивого туберкулеза. Существуют также реальные перспективы применения моксифлоксацина при инфекциях, вызванных *H. pylori*, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей и некоторых других. Однако существенное расширение показаний к применению моксифлоксацина и значительное увеличение объема его потребления может привести к росту устойчивости.

Литература

- Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? J Antimicrob Chemother. 2000; 46: Suppl T1: 17–24.
- Andriole V.T. The quinolones: past, present, and future. Clin Infect Dis. 2005; 41: Suppl 2: S113–119.
- Van Bambeke F., Michot J.M., Van Eldere J., Tulkens P.M. Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005; 11 (4): 256–280.
- Naber K.G., Adam D. Chemotherapy aegotPESf: (Classification of fluoroquinolones). Chemotherapie Journal. 1998; 7: 66–68.
- Zinner S.H., Lubenko I.Y., Gilbert D., Simmons K., Zhao X., Drlica K., Firsov A.A. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. J Antimicrob Chemother. 2003; 52 (4): 616–622.
- Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., Hill A.T., Jamieson C., Le Jeune I., Macfarlane J.T., Read R.C., Roberts H.J., Levy M.L. et al: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009; 64: Suppl 3: iii1–55.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File T.M., Jr., Musher D.M., Niederman M.S. et al: 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: S27–72.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Verheij T.J. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J. 2005; 26 (6): 1138–1180.
- Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Kapoor W.N. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997; 336 (4): 243–250.
- Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., Boersma W.G., Karalus N., Town G.I., Lewis S.A., Macfarlane J.T. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003; 58 (5): 377–382.
- Welte T., Petermann W., Schurmann D., Bauer T.T., Reimnitz P. 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 (12): 1697–1705.

12. Portier H., Brambilla C., Garre M., Paganin F., Poubeau P., Zuck P. 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 (6): 367–376.
13. Ewig S., Hecker H., Suttorp N., Marre R., Welte T. Moxifloxacin monotherapy versus ss-lactam mono- or combination therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2011.
14. Torres A., Garau J., Arvis P., Carlet J., Choudhri S., Kureishi A., Le Berre M.A., Lode H., Winter J., Read R.C. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study – a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (10): 1499–1509.
15. Anzueto A., Niederman M.S., Pearle J., Restrepo M.I., Heyder A., Choudhri S.H. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (1): 73–81.
16. Garau J., Fritsch A., Arvis P., Read R.C. Clinical efficacy of moxifloxacin versus comparator therapies for community-acquired pneumonia caused by *Legionella* spp. *J Chemother*. 2010; 22 (4): 264–266.
17. Sachs A.P., Koeter G.H., Groenier K.H., van der Waaij D., Schiphuis J., Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax*. 1995; 50 (7): 758–763.
18. Bent S., Saint S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med*. 1999; 107 (1): 62–67.
19. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*. 1995; 273 (12): 957–960.
20. Wilson R., Allegra L., Huchon G., Izquierdo J.L., Jones P., Schaberg T., Sagnier P.P. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2004; 125 (3): 953–964.
21. Miravittles M., Llor C., Molina J., Naberan K., Cots J.M., Ros F. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD in general practice: long-term impact on health-related quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010; 5: 11–19.
22. Meguro M., Barley E.A., Spencer S., Jones P.W. Development and Validation of an Improved, COPD-Specific Version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest*. 2007; 132 (2): 456–463.
23. Sethi S., Jones P.W., Theron M.S., Miravittles M., Rubinstein E., Wedzicha J.A., Wilson R. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010; 11: 10.
24. Burke T., Villanueva C., Mariano H., Huck W., Orchard D., Haverstock D., Heyd A., Church D. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Clin Ther*. 1999; 21 (10): 1664–1677.
25. Siegert R., Gehanno P., Nikolaidis P., Bagger-Sjoberg D., Ibanez J.M., Hampel B., Sommerauer B. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12–8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir Med*. 2000; 94 (4): 337–344.
26. Rakkar S., Roberts K., Towe B.F., Flores S.M., Heyd A., Warner J. Moxifloxacin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: a primary care experience. *Int J Clin Pract*. 2001; 55 (5): 309–315.
27. Anon J.B. Current management of acute bacterial rhinosinusitis and the role of moxifloxacin. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: Suppl 2: S167–176.
28. Pletz M.W., van der Linden M., von Baum H., Duesberg C.B., Klugman K.P., Welte T. Low prevalence of fluoroquinolone resistant strains and resistance precursor strains in *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumonia despite high fluoroquinolone usage. *Int J Med Microbiol*. 2011; 301 (1): 53–57.
29. Garcia-Rey C., Martin-Herrero J.E., Baquero F. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: Suppl 3: 55–66.
30. WHO: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. In.; 2010.
31. WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. In. Geneva, Switzerland.: World Health Organization, 2008.
32. Poissy J., Aubry A., Fernandez C., Lott M.C., Chauffour A., Jarlier V., Farinotti R., Veziris N. Should moxifloxacin be used for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis? An answer from a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (11): 4765–4771.
33. Djukic M., Bottcher T., Wellmer A., Gerber J., Brocke V.V., Eiffert H., Nau R. Moxifloxacin in experimental *Streptococcus pneumoniae* cerebritis and meningitis. *Neurocrit Care*. 2005; 2 (3): 325–329.
34. Hameed N., Tunkel A.R. Treatment of Drug-resistant Pneumococcal Meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12 (4): 274–281.
35. Sipahi O.R., Turhan T., Pullukcu H., Calik S., Tasbakan M., Sipahi H., Arda B., Yamazhan T., Ulusoy S. Moxifloxacin versus ampicillin + gentamicin in the therapy of experimental *Listeria monocytogenes* meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61 (3): 670–673.
36. Solomkin J., Zhao Y.P., Ma E.L., Chen M.J., Hampel B. Moxifloxacin is non-inferior to combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole in patients with community-origin complicated intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34 (5): 439–445.
37. Heystek M., Ross J.D. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2009; 20 (10): 690–695.
38. Judlin P., Liao Q., Liu Z., Reimnitz P., Hampel B., Arvis P. Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. *BJOG*. 2010; 117 (12): 1475–1484.
39. Papaparaskevas J., Pantazatou A., Katsandri A., Houhoula D.P., Legakis N.J., Tsakris A., Avlami A. Moxifloxacin resistance is prevalent among *Bacteroides* and *Prevotella* species in Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62 (1): 137–141.
40. Sacco F., Spezzaferro M., Amitrano M., Grossi L., Manzoli L., Marzio L. Efficacy of four different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment. *Dig Liver Dis*. 2010; 42 (2): 110–114.
41. Guay D.R. Moxifloxacin in the treatment of skin and skin structure infections. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2 (4): 417–434.
42. Waites K.B., Crabb D.M., Duffy L.B. Comparative in vitro activities of the investigational fluoroquinolone DC-159a and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52 (10): 3776–3778.
43. Jernberg E., Moghaddam A., Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS*. 2008; 19 (10): 676–679.