

# Лечение внебольничной пневмонии моксифлоксацином: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований\*

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – частая причина летальности во всем мире, особенно среди пожилых пациентов. В последние годы возрастает частота ВП, вызванной штаммами *Streptococcus pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью. Это диктует необходимость поиска терапевтических режимов, которые позволили бы эффективно и безопасно контролировать инфекцию при минимизации риска развития антибактериальной устойчивости. В схемы лечения ВП включены фторхинолоны IV поколения с повышенной активностью против *S. pneumoniae* и атипичных возбудителей. Моксифлоксацин (Авелокс, Bayer, Германия) обладает мощной активностью *in vitro* против типичных грамотрицательных и грамположительных аэробов и атипичных возбудителей, наиболее часто вызывающих ВП. Однако остается неясным, обеспечивает ли моксифлоксацин более благоприятный клинический исход, чем другие препараты.

В данной публикации представлены результаты метаанализа, целью которого было сравнение эффективности и безопасности моксифлоксацина и других антибиотиков, используемых для лечения ВП, и выявление преимуществ и недостатков лечения ВП моксифлоксацином.

## Материал и методы

**Стратегия поиска.** Проводился поиск информации, опубликованной по декабрь 2011 г. в электронных базах данных PubMed, Embase и Web of Science, а также в центральном регистре контролируемых исследований Cochrane, включая 1-й выпуск за 2012 г. Кроме того, в отобранных статьях анализировались ссылки. Поиск ограничивали только рандомизированными контролируруемыми клиническими исследованиями (РККИ). Критериями включения исследований в анализ были: сравнение эффективности моксифлоксацина и других антибиотиков у больных ВП; рандомизированное назначение моксифлоксацина и контрольных препаратов; доступность информации о клинических результатах лечения; слепой или неслепой дизайн исследования. Из анализа исключались экспериментальные и фармакологические исследования, а также исследования, в которых моксифлоксацин не был основным препаратом для лечения ВП.

Три исследователя независимо друг от друга выбирали из исследований следующую информацию: год публикации, тип исследования, процедура рандомизации, число

участников (популяция, предназначенная для лечения (ППЛ, intention-to-treat), популяция, выполнившая протокол (ПП), и популяция, для которой имелись микробиологические данные); виды и дозы назначавшихся антибиотиков; все побочные эффекты и побочные эффекты, связанные с назначенным лечением, летальность. Для данного метаанализа выделили клиническую популяцию (КП), состоящую из больных, которые соответствовали всем критериям включения и исключения в конкретное исследование, полностью выполнили протокол наблюдения и для которых имелись конкретные данные о результатах лечения.

В отобранных исследованиях также оценивали методологическое качество по шкале Jadad, согласно которой высокое качество соответствовало >4 баллам, низкое – ≤2 баллам.

**Определение ВП.** В анализ включали исследования, в которых ВП определялась как развитие новых или прогрессирование имеющихся инфильтратов либо консолидация легочной ткани с плевральным выпотом или без него на исходной рентгенограмме легких плюс один из следующих критериев: лихорадка ≥38°C, кашель, появление или усиление продукции гнойной мокроты, влажные хрипы при аускультации и/или физикальные признаки консолидации легочной ткани, одышка и/или гипоксемия.

**Определение конечных показателей.** Основным конечным показателем в метаанализе было излечение в заранее установленные сроки. Дополнительными конечными показателями были бактериологический ответ на лечение, побочные эффекты, связанные с лечением, и общая летальность. К положительным результатам терапии относили излечение (разрешение всех признаков инфекции) и улучшение (разрешение не менее двух исходных признаков инфекции), которые оценивали для ПП и ППЛ. Все побочные эффекты также анализировали для ППЛ.

**Статистический анализ данных.** Для дихотомических показателей вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Суммарное ОШ с 95% ДИ для всех основных и дополнительных конечных показателей рассчитывали по методу Мантеля–Хенцеля с фиксированными эффектами и в моделях случайных эффектов Дер-Симоняна–Лейрда.

## Результаты

**Характеристика клинических исследований.** В метаанализ было включено 14 РККИ с общей численностью 6923 больных. В 9 исследованиях моксифлоксацин сравнивали с β-лактамами антибиотиками, в трех – с левофлоксацином и в двух – с макролидами. Длительность терапии моксифлоксацином составила 7–14 либо 10 дней. В метаанализ включали данные о внутривенном или пероральном введении моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут. Методологическое качество всех 14 РККИ было оценено в 3–5 баллов.

\* Публикация подготовлена ст. науч. сотр. НИИ пульмонологии ФМБА России С.Ю. Чикиной по материалам: Yuan X., Liang B. B., Wang R. et al. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Chemother. 2012. V. 24. № 5. P. 257–267.



150 Years  
Science For A Better Life\*

# Авелокс®

## Антибактериальная терапия без ошибок и экспериментов!

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов<sup>1, 2</sup>
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность<sup>3</sup>

1. Miravittles M et al. Clin Drug Invest 2004; 24 (2): 63-72.

2. Wilson R et al. Chest 2004; 125: 953-964.

3. Data on file. Calculation method as described in PSURs, using DDDs sold (as of May 31 2009).

**Авелокс® (Avelox®).** Регистрационные удостоверения: П N012034/01, П N012034/02. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорида 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацина. 1 таблетка содержит моксифлоксацина гидрохлорида 436,8 мг (соответствует 400 мг моксифлоксацина). **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами: **острый синусит; обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам, неосложненные и осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы.** Для таблеток дополнительно: неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания, наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия, клинически значимая брадикардия, клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой, одновременный прием с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлда–Пью), повышение уровня трансаминаз (более чем в пять раз выше верхней границы нормы). **С осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т.ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при миастении gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия. **Рекомендуемый режим дозирования:** 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях. Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. **Побочное действие:** тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головокружение, головная боль, грибковые суперинфекции, удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией, повышение активности «печеночных» трансаминаз, реакции в месте инъекции/инфузии. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия.

**Отпускается по рецепту врача. Актуальная версия инструкции от 14.01.2013.**

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

**ЗАО «Байер»** 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00.

[www.bayerhealthcare.ru](http://www.bayerhealthcare.ru)

\*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

**Авелокс®**  
моксифлоксацин

**Эффективность.** В целом клиническая эффективность моксифлоксацина в КП была сравнимой с эффективностью других антибиотиков (4468 больных; ОШ 1,12; 95% ДИ 0,91–1,36). Подобные результаты получены и при анализе ППЛ (3480 больных; ОШ 1,06; 95% ДИ 0,89–1,25). Также не выявлено достоверных различий при сравнении моксифлоксацина отдельно с макролидами,  $\beta$ -лактамами антибиотиками и левофлоксацином.

При тяжелой ВП эффективность моксифлоксацина, как и других антибиотиков, была высокой (86 и 83,1% соответственно), без существенных различий в эффективности лечения (952 больных; ОШ 1,28; 95% ДИ 0,89–1,83). При лечении тяжелой ВП комбинациями антибиотиков результаты монотерапии моксифлоксацином не отличались от таковых комбинированной антибактериальной терапии (738 больных; ОШ 1,29; 95% ДИ 0,85–1,97).

**Бактериологические результаты.** Полная или почти полная эрадикация возбудителя более часто наблюдалась при лечении моксифлоксацином, чем при лечении другими антибиотиками (1126 больных; ОШ 1,47; 95% ДИ 1,04–2,08). Микробиологическая эффективность моксифлоксацина не отличалась от таковой макролидов (289 больных; ОШ 1,49; 95% ДИ 0,66–3,37) и левофлоксацина (293 больных; ОШ 1,12; 95% ДИ 0,57–2,19), но превосходила эффективность  $\beta$ -лактамов антибиотиков (544 больных; ОШ 1,67; 95% ДИ 1,04–2,68).

**Побочные эффекты.** Наиболее частыми побочными эффектами моксифлоксацина были диспепсические расстройства – диарея, тошнота, рвота, которые в целом были легкими или умеренно выраженными. В целом частота побочных эффектов не различалась в группах моксифлоксацина и других антибиотиков (3684 больных; ОШ 1,01; 95% ДИ 0,88–1,15). Частота побочных эффектов, связанных с лечением в целом, была выше в группе моксифлоксацина, чем в группе левофлоксацина, но побочные эффекты, связанные с лекарственной терапией, встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Связанные с лекарственной терапией побочные эффекты в ППЛ в целом не имели достоверных различий при лечении разными антибиотиками (4867 больных; ОШ 1,02; 95% ДИ 0,83–1,26) и при раздельном сравнении антибиотиков.

**Летальность.** При лечении моксифлоксацином и другими антибиотиками летальность была одинаковой (4964 больных; ОШ 1,02; 95% ДИ 0,75–1,37).

**Анализ чувствительности.** При отдельном анализе исследований только со слепым дизайном не выявлено различий в эффективности лечения (2701 больной; ОШ 0,95; 95% ДИ 0,72–1,25), микробиологическом ответе на терапию (723 больных; ОШ 1,16; 95% ДИ 0,74–1,83), частоте побочных эффектов (3492 больных; ОШ 1,10; 95% ДИ 0,96–1,26) и летальности (2561 больной; ОШ 1,30; 95% ДИ 0,86–1,97) между группами моксифлоксацина и группами других антибиотиков.

## Выводы и обсуждение

Представленный метаанализ не первый, в котором изучалась эффективность моксифлоксацина в лечении ВП,

однако он включил гораздо больше исследований, чем предыдущие. Результаты данного метаанализа показали, что при лечении ВП моксифлоксацином клиническая эффективность, летальность, частота побочных эффектов сходны, а микробиологическая эффективность выше, чем при лечении другими антибиотиками. Важно отметить, что при тяжелой ВП удобная монотерапия моксифлоксацином была так же эффективна, как и сложные комбинированные антибактериальные режимы.

Терапия моксифлоксацином достоверно чаще приводила к эрадикации возбудителя ВП, чем терапия  $\beta$ -лактамами антибиотиками, и не имела достоверных различий с показателями при лечении макролидами и левофлоксацином. Это может объясняться увеличением резистентности главного возбудителя ВП – *S. pneumoniae* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам в последние годы.

В целом терапия моксифлоксацином была безопасна и хорошо переносилась; общая частота побочных эффектов при лечении моксифлоксацином сравнима с таковой при терапии  $\beta$ -лактамами антибиотиками, макролидами и другими фторхинолонами. Моксифлоксацин обладает слабой нейротоксичностью, у него практически полностью отсутствует фототоксичность и отмечается минимальная, клинически незначимая способность увеличивать интервал QT. Летальность на фоне лечения моксифлоксацином не отличается от таковой при лечении другими антибиотиками.

Данный метаанализ имеет и некоторые слабые стороны. Во-первых, в него включались исследования с неслепым дизайном, в частности при анализе микробиологической эффективности. Следовательно, требуются дополнительные РКИ для подтверждения более частой эрадикации на фоне лечения моксифлоксацином по сравнению с другими антибиотиками. Во-вторых, в некоторых исследованиях недостаточно детализированы побочные эффекты, что может влиять на анализ безопасности. В-третьих, в одном РКИ эффективность и безопасность оценивались только у пожилых, а в двух исследованиях участвовали только больные с инфекциями, вызванными *S. pneumoniae*. Это может породить систематические ошибки при оценке результатов лечения.

## Заключение

Несмотря на некоторые недостатки, представленный метаанализ – самый крупный в настоящее время метаанализ РКИ эффективности моксифлоксацина при ВП. Доказано, что при ВП клинические результаты и выживаемость при терапии моксифлоксацином сопоставимы с результатами лечения другими антибиотиками. По-видимому, моксифлоксацин обладает более мощной эрадикационной способностью, чем  $\beta$ -лактамы антибиотиков. Наряду с этим благодаря возможности назначения 1 раз в сутки моксифлоксацин может быть удобной альтернативой комбинированной антибактериальной терапии и режимам с многократным дозированием в течение дня. Необходимы дополнительные хорошо спланированные РКИ для более подробного изучения выявленных преимуществ моксифлоксацина. ●