



# Европейский подход к лечению инфекций нижних дыхательных путей: роль современных фторхинолонов



European Respiratory Society

Новости с конгресса Европейского респираторного общества 2009



Со вступительным словом к участникам симпозиума обратился профессор кафедры клинической микробиологии Российской медицинской академии последипломного образования Сергей Владимирович Сидоренко.

— На сегодняшний день фторхинолоны рассматриваются как незаменимые препараты для лечения инфекций дыхательных путей. Прежде всего это касается современных респираторных фторхинолонов IV поколения, таких как моксифлоксацин. Появляются результаты новых исследований, подтверждающих не только эффективность, но и безопасность моксифлоксацина при лечении ВП и обострений ХОЗЛ. Длительный период полувыведения, обеспечивающий однократный прием, высокие концентрации в тканях бронхов и легких делают этот препарат незаменимым при лечении респираторных инфекций. Учитывая преобладающий спектр микрофлоры при инфекциях нижних дыхательных путей (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, а также атипичные возбудители — хламидии и микоплазмы), моксифлоксацин является препаратом выбора при лечении респираторных инфекций. Кроме того, моксифлоксацин высокоэффективен по отношению к *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* spp., особенно к полирезистентным штаммам. Важнейшее значение имеют оптимальные показатели фармакокинетики препарата при стандартном режиме дозирования, которые обеспечивают отсутствие селекции мутаций, что является значительным вкладом в борьбу с предотвращением формирования лекарственной устойчивости у бактерий.

Лечению обострений хронического бронхита было посвящено выступление профессора Флориана Талхаммера (Венский медицинский университет, Австрия).

— ХОЗЛ характеризуется прогрессирующим и необратимым уменьшением функционального резерва легких, существенно ограничивающим физическую активность и, соответственно, снижающим качество жизни пациента. Скорость прогрессирования заболевания находится в прямой зависимости с частотой обострений и уровнем микробной колонизации бронхиального дерева в период ремиссии. В среднем каждый пациент ежегодно переносит не менее 3 эпизодов обострения, при этом в 30-50% обострений требуется оказание медицинской помощи. Именно с лечением обострений связаны наибольшие расходы, достигающие 60% от прямых затрат на ведение ХОЗЛ.



**В** начале осени в столице Австрии г. Вене проходил ежегодный конгресс Европейского респираторного общества (ERS), собравший около 20 тыс. человек со всего мира. Особое внимание специалистов, занимающихся лечением инфекций нижних дыхательных путей, привлек организованный компанией Bayer Schering Pharma экспертный симпозиум, посвященный преимуществам одного из наиболее перспективных классов антибактериальных препаратов — современных фторхинолонов — у пациентов с внебольничной пневмонией и обострениями хронического бронхита.

Согласно руководству GOLD, сокращение частоты обострений является первоочередной задачей в лечении пациентов с ХОЗЛ. Прежде всего это достигается благодаря планомерному проведению анти-табачной пропаганды и поддержки программ отказа от курения. С точки зрения фармако-терапии решение задачи зависит от проведения бронхолитической терапии  $\beta$ -агонистами и антихолинергическими препаратами длительного действия. Важная роль отводится вакцинопрофилактике, а также антибактериальной терапии (АБТ). Назначаемые в периоды обострения антибактериальные препараты способствуют существенному увеличению интервала между обострениями и замедлению процесса развития необратимых изменений.

По мере расширения арсенала антибактериальных средств выбор оптимального средства АБТ становится существенной клинической проблемой. В настоящее время в лечении обострения ХОЗЛ используют группы препаратов, характеризующихся различным спектром активности, но часто одинаковой клинической эффективностью вследствие высокой частоты спонтанной ремиссии. Принимая во внимание это обстоятельство, основным критерием для оценки антибактериальных препаратов, позиционируемых для лечения обострения ХОЗЛ, следует считать длительность ремиссии (безинфекционного интервала).

Для сокращения необоснованных случаев АБТ Anthonisen и соавт. предложили использовать критерии инфекционного обострения, включающие 3 основных признака: усиление одышки, изменение объема и качества мокроты. Показанием к назначению АБТ является наличие  $\geq 2$  симптомов обострения (I и II тип). Однако наибольший эффект от АБТ наблюдается при наличии всех 3 признаков, а также у пациентов с выраженной бронхообструкцией.

Вышеперечисленные признаки инфекционного обострения являются основанием для назначения АБТ. Согласно современным рекомендациям, адекватными при обострении неосложненной ХОЗЛ являются препараты, активные против *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. У амбулаторных пациентов с обострением нетяжелой ХОЗЛ практически все руководства предлагают использовать амоксициллин, цефалоспорины или макролиды перорально. Тем не менее следует учитывать, что, по данным ряда клинических исследований, наилучшие результаты в плане длительности ремиссии наблюдаются при назначении амоксициллина, эритромицина и тетрациклина. Даже принимая во внимание тот факт, что при обострении нетяжелой ХОЗЛ клиническая эффективность амоксициллина составляет около 90%, препарат, обеспечивающий минимальную длительность безинфекционного интервала, не может считаться адекватным средством терапии обострения ХОЗЛ.

В то же время бесспорные преимущества по основному признаку эффективности — длительности безинфекционного интервала — демонстрируют респираторные фторхинолоны, что, очевидно, связано с их быстрым бактерицидным эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синегнойной палочки. Это свойство наряду с высокой местной концентрацией в бронхиальном дереве обеспечивает максимальную степень эрадикации возбудителей обострения ХОЗЛ. Немаловажное значение имеет и способность респираторных фторхинолонов угнетать синтез и усиливать деградацию биопленок, обеспечивающих жизнедеятельность и персистенцию бактерий в трахеобронхиальном дереве даже в условиях воздействия антибактериальных препаратов. Итогом вышеперечисленных эффектов является снижение интенсивности синтеза провоспалительных

• у пациентов группы моксифлоксацина ремиссия длилась дольше, а необходимость в последующих курсах терапии была достоверно ниже, чем у больных группы сравнения.

По данным метаанализа Miravittles и Kunkel, включившего 10 исследований, посвященных лечению обострений ХОЗЛ моксифлоксацином ( $n=14\ 756$ ) и другими антибиотиками ( $n=1574$ ), суммарная клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина составила 95 и 92% соответственно. Клиническая эффективность 5-дневного курса терапии моксифлоксацином была сравнима с 5-дневной терапией азитромицином, 7-10 дневной — кларитромицином, 5-дневной — левофлоксацином и превосходила эффективность 7-дневного курса амоксициллина/клавуланата (96 против 92%). Бактериологическая эффективность 5-дневной терапии моксифлоксацином была сравнима с 5-дневным курсом азитромицина, 7-дневным курсом левофлоксацина и была достоверно выше, чем у 7-дневного курса терапии кларитромицином (77 против 62%).

Таким образом, респираторные фторхинолоны, в частности Авелокс, демонстрируют высокую активность в отношении основных возбудителей обострения ХОЗЛ. Чувствительность *S. pneumoniae* к современным фторхинолонам приближается к 100%, что делает их препаратами выбора в регионах с широкой распространенностью устойчивых возбудителей, актуальной для многих стран Европы. Современные исследования подтверждают преимущество моксифлоксацина при осложненных формах ХОЗЛ, что связано с его высокой активностью против энтеробактерий, чувствительных штаммов *P. aeruginosa* и *H. influenzae*. Основными показаниями к применению препарата Авелокс при ХОЗЛ являются частые обострения ( $\geq 4$  в год). Прием 1 раз в сутки, хорошая переносимость и возможность проведения сокращенных курсов АБТ обеспечивают улучшение приверженности пациентов к лечению и снижают риск неэффективности терапии.

Главный врач Пульмонологической клиники Helios им. Эмиля Беринга (г. Берлин, Германия), профессор Торстен Бауэр рассмотрел клиническую эффективность и фармакоэкономические преимущества моксифлоксацина у пациентов с ВП.

— Внебольничная пневмония относится к наиболее частым бактериальным инфекциям человека и занимает 1-е место среди причин смерти от инфекционных заболеваний. Летальность при ВП различается в зависимости от тяжести заболевания и составляет от  $<1\%$  у амбулаторных пациентов до 54% у больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Сегодня в условиях мирового финансово-экономического кризиса все большее внимание исследователей и клиницистов привлекают фармакоэкономические аспекты лечения ВП. С этой точки зрения интересны результаты ряда исследований, в которых применение препарата Авелокс в качестве стартовой терапии позволяло



цитоклинов, поддерживающих прогрессирование структурных изменений в бронхах.

В 2007 г. Siempos и соавт. провели метаанализ эффективности и безопасности респираторных фторхинолонов, макролидов и амоксициллина/клавуланата у пациентов с обострениями ХОЗЛ. В результате было сделано два важных вывода:

- применение фторхинолонов ассоциируется с лучшим микробиологическим успехом терапии и снижением частоты обострений по сравнению с макролидами;
- амоксициллин/клавуланат ассоциируется с более высокой частотой побочных эффектов по сравнению с фторхинолонами и макролидами.

Важные данные об эффективности моксифлоксацина в лечении обострений ХОЗЛ были получены в международном рандомизированном исследовании MOSAIC. Его целью было сравнить эффективность 5-дневного курса лечения моксифлоксацином и 7-дневной стандартной терапией одним из трех антибиотиков (амоксициллин 500 мг 3 р/сут, кларитромицин — 500 мг 2 р/сут, цефуроксим аксетил 250 мг 2 р/сут) у пациентов с обострением ХОЗЛ. Авторы исследования сделали следующие выводы:

- клиническая эффективность 5-дневного курса терапии моксифлоксацином была достоверно выше по сравнению с 7-дневным курсом стандартной терапии;
- в группе моксифлоксацина уровень эрадикации возбудителей был значительно выше;

сократить сроки пребывания пациентов с ВП в стационаре и, следовательно, общие расходы на лечение. (Сделав небольшое отступление, следует отметить, что регистрация на территории Европейского Союза еще одного представителя современных фторхинолонов – гемифлоксацина – была недавно отозвана компанией-разработчиком. Это решение основано на заключении Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМЕА), содержащего три ключевых момента: во-первых, гемифлоксацин обладает более выраженным генотоксическим эффектом по сравнению с другими фторхинолонами; во-вторых, накоплено недостаточно данных об эффективности применения гемифлоксацина в лечении ВП 5-дневным курсом; наконец, применение гемифлоксацина при обострениях ХОЗЛ не подкреплено данными клинических исследований. В целом ЕМЕА считает, что риск применения гемифлоксацина превышает пользу.)

Целью проспективного рандомизированного исследования TARGET было оценить показатель стоимость/эффективность ступенчатой монотерапии моксифлоксацином по сравнению с амоксициллином/клавуланатом ± кларитромицином у госпитализированных пациентов с ВП и показателями для парентерального введения антибиотика. Затраты на лечение и эффективность терапии на протяжении 21 дня оценивали на основании показателя клинической эффективности на 5-7-й день после начала лечения. Пациенты группы моксифлоксацина получали препарат сначала внутривенно, затем внутрь в дозе 400 мг 1 раз в сутки. В группе сравнения больным назначали амоксициллин/клавуланат внутривенно 1,2 г по амоксициллину 3 р/сут, затем 625 мг внутрь также 3 р/сут ± кларитромицин 500 мг 2 р/сут. Лечение продолжалось 7-14 дней. По сравнению с амоксициллином/клавуланатом ± кларитромицином ступенчатая терапия моксифлоксацином позволила достигнуть клинического эффекта на 5-7-й день у большего количества пациентов (на 5,3% больше), ускорить время наступления эффекта (нормализация температуры тела в среднем на 1 день раньше;  $p < 0,008$ ) и сократить время пребывания в стационаре на 0,81 сут. Кроме того, лечение моксифлоксацином сопровождалось экономией 266 и 381 евро для пациентов из Германии и Франции соответственно, прежде всего благодаря сокращению продолжительности госпитализации. Статистический анализ показал, что в германской и французской системах здравоохранения применение моксифлоксацина с 95% вероятностью оказывается более выгодным, чем препаратов сравнения. Авторы исследования пришли к выводу, что у госпитализированных пациентов с ВП ступенчатая монотерапия моксифлоксацином обеспечивает важные клинические преимущества по сравнению со ступенчатой терапией амоксициллином/клавуланатом ± кларитромицином, а также позволяет экономить значительные материальные средства.

В рандомизированном контролируемом исследовании MOXIRAPID впервые проводилось прямое сравнение моксифлоксацина и цефалоспорины III поколения цефтриаксона. У пациентов с ВП, нуждающихся в парентеральном введении антибиотиков, оценивали эффективность, безопасность, быстроту и степень нормализации температуры при последовательном внутривенном и пероральном назначении моксифлоксацина по сравнению с цефтриаксоном в высокой дозе ± эритромицином. 397 пациентов получали моксифлоксацин (400 мг внутривенно 1 раз в день с возможным переводом на пероральный прием) или цефтриаксон (2 г внутривенно 1 раз в день) ± эритромицин (1 г внутривенно каждые 6-8 ч) на протяжении 7-14 дней. В результате устойчивое клиническое разрешение ВП



было достигнуто у 85,7% пациентов группы моксифлоксацина и у 86,5% больных, получавших цефтриаксон (из них 38,8% получали цефтриаксон + эритромицин). Нормализация температуры тела и облегчение симптомов, таких как боль в груди, происходили значительно раньше при лечении моксифлоксацином. Оба режима хорошо переносятся. Авторы пришли к заключению, что у взрослых госпитализированных пациентов с ВП ступенчатая терапия моксифлоксацином клинически эквивалентна высокодозовой терапии цефтриаксоном ± эритромицином, однако за счет более раннего клинического улучшения позволяет сократить период госпитализации и, соответственно, расходы на лечение.

Нами было проведено исследование CAPCOST, в ходе которого мы изучали затраты на лечение и его эффективность в двух группах пациентов, госпитализированных с ВП в одну из 12 клиник Германии. Из 580 пациентов 261 получали стартовую терапию моксифлоксацином внутривенно, а остальные 319 больных – другие препараты. Показатель клинической эффективности был примерно одинаковым в обеих группах (моксифлоксацин – 95%; другое лечение – 92%). Средняя продолжительность нахождения в стационаре в группе моксифлоксацина составила  $10,0 \pm 4$  дня, что было достоверно меньше по сравнению с другой терапией ( $11,5 \pm 6$  дней;  $p < 0,001$ ). Прямые затраты при назначении моксифлоксацина составляли в среднем 1339 евро, в группе сравнения – 1535 евро на один эпизод ВП. Основными составляющими общих затрат на лечение были длительность периода госпитализации и нахождение в ОРИТ, в то время как прямые расходы формировались в основном за счет заработной платы персонала и госпитальных затрат. Неэффективность терапии, определенная как необходимость в изменении антибиотика через 72 ч, увеличивала стоимость лечения одного случая в среднем до 2600 евро. По сравнению с другими схемами лечения затраты в группе моксифлоксацина были ниже за счет меньшей продолжительности стационарной терапии и меньшего количества случаев неэффективности терапии.

Таким образом, Авелокс является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения госпитализированных пациентов с ВП. По сравнению с другими широко используемыми режимами, такими как амоксициллин/клавуланат + макролид и цефалоспорины III поколения + макролид, моксифлоксацин не только обеспечивает эквивалентную или даже более высокую эффективность, но и позволяет значительно снизить расходы на лечение. Особо следует отметить высокую безопасность моксифлоксацина, которая выделяет этот препарат из группы других современных фторхинолонов, при этом в ряде исследований частота побочных эффектов при назначении моксифлоксацина была сравнима с плацебо.

Подготовил Алексей Гладкий



## ІНФОРМАЦІЯ

### Объединение компаний Pfizer и Wyeth: планы и перспективы?

**16 октября корпорация Pfizer объявила о завершении сделки по приобретению компании Wyeth. В продуктивном портфеле объединенной компании представлен широкий ассортимент препаратов различных терапевтических групп, а также новое перспективное направление – вакцины для лечения людей и животных. Pfizer сегодня обладает мощным потенциалом для внедрения инноваций благодаря увеличению ресурсов для инвестирования в исследования и разработку лекарств, сотрудничеству ученых и объединению ведущих мировых научных и производственных мощностей обеих компаний.**

Мы берем на себя ответственность за удовлетворение разнообразных потребностей мирового здравоохранения. В компании Pfizer понимают – для долговременного успеха необходимо обратить преимущества, предлагаемые таким объединением, в значимые результаты для наших пациентов, потребителей и всего сообщества. С учетом этого она выделила семь основных положений, которых обязывается придерживаться в своей повседневной работе и которые станут критериями успешности ее деятельности.

- Развивать и пропагандировать здоровый образ жизни, профилактику и лечение, а также внедрять новые технологии.
- Объединить лучшие научные достижения для борьбы с самыми опасными заболеваниями нашего времени.
- Устанавливать стандарт качества, безопасности и ценности медицинских препаратов.
- Использовать мировое присутствие и масштаб для позитивных изменений в медицинском сообществе.
- Способствовать развитию интереса, увлеченности и энтузиазма в работе.
- Обеспечивать реализацию прав каждого на качественное и доступное здравоохранение.
- Максимально улучшить результативность работы для того, чтобы выполнить обязательства и оправдать возложенные на компанию надежды.

Успех компании Pfizer будет оцениваться в зависимости от того, насколько хорошо выполняются данные обязательства и насколько ежедневная деятельность соответствует главным ее ценностям, включающим сотрудничество, заботу об обществе, акцент на потребителя, инновации, целостность, лидерство, результативность, уважение к людям и качеству.

С момента объявления и начала переговоров о приобретении в январе этого года появилась информация о том, чего следует ожидать в результате объединения производственных мощностей Wyeth и Pfizer. Сегодня можно с уверенностью сказать, что это новые возможности для пациентов, врачей, инвесторов и сотрудников. Компания, как и ранее, остается верной своей цели: «Вместе работаем для здоровья человечества».

Объединение структур Wyeth и Pfizer на местном уровне может потребовать ожидания решения различных юрисдикций. По мере продвижения данного вопроса мы будем информировать Вас обо всех изменениях в этом отношении.

С нетерпением ожидаем продолжения нашего сотрудничества.  
Компания Pfizer в Украине

## Медицинские лаборатории «Синэво» открылись в гг. Одессе и Харькове

Медицинская лаборатория «Синэво», не останавливаясь на достигнутом, в октябре открыла две региональные медицинские лаборатории в гг. Одессе и Харькове. Таким образом, в сети «Синэво» в настоящее время функционируют 4 лаборатории.

«Синэво» – первая компания, предоставляющая услуги лабораторной диагностики; она открывает полноценные медицинские лаборатории, оборудованные современными аналитическими системами, а не просто центры для забора анализов. Региональные лаборатории «Синэво» имеют в своем распоряжении анализаторы Roche Diagnostics (электрохемилюминесцентный анализатор Elecsys 2010, биохимический Cobas c111, мочевого Uriscan) и Sysmex (гемоанализатор KX-1, коагулометр CA-50). Все лаборатории подключены к единой информационной системе, что позволяет практически полностью автоматизировать их работу при помощи штрих-кодирования и онлайн-подключения анализаторов.

### Генеральный директор «Синэво Украина» Джерон Дриссен рассказывает о перспективах компании:

– Наблюдая за состоянием медицины в Украине, мы только укрепились в решении развивать сеть медицинских лабораторий. Рядовой пациент практически не имеет возможности получить доступную и достоверную лабораторную диагностику. Состояние государственной лабораторной службы в различных регионах Украины разное, но в целом не соответствует уровню современной медицинской практики, что усложняет труд врача. Компании, которые предоставляют платные услуги в сфере лабораторной диагностики, также «не дотягивают» до «среднего уровня»: не используют дорогие автоматические анализаторы, экономят на реагентах и контролях, не имеют информационной системы. А ведь перечисленные моменты и являются залогом качества проводимых исследований. Наличие лабораторий в крупных городах позволит более эффективно и быстро обслуживать наших клиентов, предоставлять информацию врачам и укрепить позицию «Синэво» как крупнейшей лабораторной компании в Украине.

Адреса медицинских лабораторий:  
г. Киев, ул. Северная, 2/58  
г. Винница, ул. Литвиненко, 40  
г. Одесса, ул. Королева, 5  
г. Харьков, ул. Лермонтовская, 27  
www.synevo.com.ua