

**Моксифлоксацин** является представителем последнего поколения фторхинолонов, обладающим активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробов, анаэробной флоры и внутриклеточных возбудителей, а также в отношении микроорганизмов, резистентных к  $\beta$ -лактамам и макролидам. По широте спектра действия моксифлоксацин превосходит даже препараты группы карбапенемов (Р.С. Козлов, 2010).

Как и некоторые другие антибиотики, моксифлоксацин обладает иммуномодулирующим действием: активирует фагоцитоз, хемотаксис, продукцию цитокинов, способствует восстановлению гемопоеза после иммуносупрессии и др. В исследовании *in vitro*, проведенном Jong-Hyun Choi и соавт. (2003), сравнивали иммуномодулирующую активность различных антибактериальных препаратов, в частности моксифлоксацина и цефтриаксона. При этом показано, что после стимуляции мононуклеаров периферической крови липополисахаридом кишечной палочки или тейхоевой кислотой *Enterococcus faecalis* моксифлоксацин проявил наибольшую активность в угнетении продукции TNF $\alpha$ , а также дополнительно способствовал угнетению продукции интерлейкина-6, что не сопровождалось цитотоксичностью. Данный препарат также подавлял продукцию интерлейкина-6 после стимуляции клеток периферической крови убитыми штаммами стрептококка. В экспериментальных и контролируемых клинических исследованиях были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность моксифлоксацина при тяжелой внебольничной пневмонии, обострениях хронического бронхита, инфекциях кожи, мягких тканей, органов малого таза, при хирургических инфекциях.

#### Респираторные инфекции

Пневмококки и гемофильная палочка относятся к наиболее распространенным возбудителям бактериальных инфекций дыхательных путей, при этом в последние годы остается актуальной проблема резистентности указанных микроорганизмов ко многим антибактериальным препаратам ( $\beta$ -лактамам, в частности пенициллинам (в т. ч. защищенным), цефалоспорином и макролидам). Все большую актуальность приобретает резистентность микроорганизмов к препаратам группы карбапенемов. Клиническая эффективность моксифлоксацина в лечении тяжелых инфекций нижних дыхательных путей, в том числе вызванных атипичными и полирезистентными возбудителями, подтверждена во многих масштабных клинических испытаниях.

В 2004 г. G. Hoffken и соавт. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалась эффективность моксифлоксацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной атипичными возбудителями с множественной резистентностью. Клиническая и микробиологическая эффективность на фоне терапии моксифлоксацином отмечена у 95 и 94% больных соответственно. В 2007 г. эта же группа авторов провела еще одно проспективное рандомизированное открытое многоцентровое клиническое исследование, в котором сравнивала эффективность

## Моксифлоксацин: доказанная эффективность в лечении тяжелых инфекций

лечения нозокомиальной пневмонии моксифлоксацином внутривенно в дозе 400 мг/сут (n=60) и цефтриаксоном по 2 г/сут с последующим переходом на цефуроксим аксетил по 500 мг 2 р/сут (n=60). Клинический успех был достигнут у 87% больных, получавших моксифлоксацин и у 83% пациентов в группе сравнения. Переносимость лечения в обеих группах была сопоставимой.

Тяжелое течение внебольничной пневмонии также требует тщательного выбора антибактериального средства, при этом важно учитывать наличие инфузионных форм в связи с необходимостью внутривенного введения препарата. R. Finch и соавт. (2002) опубликовали результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали эффективность, безопасность и переносимость лечения у взрослых тяжелой внебольничной пневмонии, требовавшей госпитализации и в/в введения антибиотиков. Сравнивались режимы монотерапии моксифлоксацином по 400 мг/сут в/в против амоксициллина-клавуланата по 1,2 г 3 р/сут в/в с последующим переходом на пероральный прием в комбинации с кларитромицином по 500 мг 2 р/сут или без него.

Всего в исследовании приняли участие 628 пациентов. Оказалось, что клиническая эффективность моксифлоксацина была достоверно выше таковой препаратов сравнения (93,4 против 85,4% соответственно; 95% ДИ 2,91-13,19%; p=0,004). Схожие результаты были получены и в отношении бактериологической эффективности (93,7% для моксифлоксацина против 81,7% для группы сравнения). Преимущество моксифлоксацина сохранялось вне зависимости от тяжести течения пневмонии, а также дополнительного назначения макролида в группе сравнения. Необходимо отметить, что у пациентов, получавших моксифлоксацин, отмечалась меньшая продолжительность лихорадочного состояния (2 дня против 3 дней в группе сравнения), а также короче срок пребывания в клинике (в среднем на 1 день). В группе моксифлоксацина отмечалось меньшее количество летальных исходов (3,0 против 5,3% в группе сравнения), а также меньшее количество тяжелых побочных эффектов (12,6 против 16,5% соответственно). Таким образом, монотерапия моксифлоксацином была более эффективной и безопасной в лечении тяжелой внебольничной пневмонии, чем комбинация амоксициллина/клавуланата с макролидом.

Лица пожилого возраста с пневмонией составляют группу высокого риска в связи с тяжестью течения и высокой частотой развития осложнений заболевания. В исследовании, проведенном J. Warth и соавт. (2004), в котором принимали участие 1749 пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (средний возраст 66,2 года), подтверждена высокая эффективность терапии моксифлоксацином в дозе 400 мг. Продолжительность лечения колебалась от 4 до 10 дней. Значимое улучшение состояния отмечалось в среднем на 2-й день лечения. Полное исчезновение клинических симптомов заболевания на 3-й день наблюдалось у 58,2% больных, на 5-й день — у 84,9% пациентов, на 7-й день лечения — у 89,8% участников. Переносимость лечения оценена как хорошая и очень хорошая приблизительно у 83% больных; побочные реакции, связанные с приемом препарата,

отмечены лишь в 1,8% случаев. Таким образом, моксифлоксацин продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в лечении тяжелых инфекций дыхательных путей (при этом отмечена высокая эффективность монотерапии препаратом, что позволяет уменьшить затраты на лечение).

#### Инфекции органов малого таза

В экспериментальных и клинических исследованиях были получены убедительные данные о высокой активности моксифлоксацина в отношении основных возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза. Так, K.E. Aldridge и соавт. (1997) установили, что активность данного препарата *in vitro* в отношении анаэробных микроорганизмов оказалась в 16 раз выше, чем у таких широко применяемых антибиотиков, как ципрофлоксацин, офлоксацин и цефокситин, и была сопоставимой с таковой имипенема/циластатина (A. MacGowan, 1997; Boswell F., 1999).

В клиническом исследовании M.J. Heystek и соавт. эффективность лечения воспалительных заболеваний органов малого таза моксифлоксацином в дозе 400 мг/сут была сопоставимой с таковой комбинированной терапии ципрофлоксацином (500 мг однократно), доксициклином (100 мг 2 р/сут) и метронидазолом (500 мг 3 р/сут) в течение 14 дней. Клинический эффект через 14 дней лечения был достигнут у 96,6 и 98% больных соответственно, а микробиологическая эффективность моксифлоксацина даже превышала таковую комбинированной терапии — 92,5 и 88,2% соответственно.

#### Применение моксифлоксацина в хирургической практике

C.E. Edmiston и соавт. (2004) в течение 3 лет изучали чувствительность к моксифлоксацину 350 штаммов аэробов и 550 штаммов анаэробов, выделенных у пациентов хирургических стационаров с интраабдоминальной инфекцией и синдромом диабетической стопы, и сравнивали ее с таковой к другим фторхинолонам (ципрофлоксацин, гатифлоксацин и левофлоксацин) и антибиотикам других групп (имипенему, пиперациллину/тазобактаму, клиндамицину, метронидазолу). Наблюдалась высокая активность моксифлоксацина в отношении метициллинчувствительных штаммов *S. aureus*, *Streptococcus* spp. (95-97%), умеренная — в отношении метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*, *E. faecalis*. Аэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.) в 90,8% случаев были чувствительны к данному препарату, а анаэробы (грамположительные и грамотрицательные) — в 90-100% случаев. По степени антианаэробной активности моксифлоксацин был сопоставим с клиндамицином и имипенемом. В проспективном клиническом исследовании R. Wacke (2004) показаны результаты изучения проникновения моксифлоксацина в ткань поджелудочной железы после однократного введения в дозе 400 мг у 40 пациентов с хроническим панкреатитом или карциномой поджелудочной железы в целях профилактики интра- и постоперационных осложнений. Образцы крови получали через 1,7; 3,7 и 5,3 ч после введения препарата, ткани поджелудочной железы — через 3,7 и 5,3 ч. Концентрации лекарства в крови определяли методом

высокоэффективной хроматографии. Средние концентрации моксифлоксацина в крови через 1,7; 3,7 и 5,3 ч составили 1,4 $\pm$ 0,8; 1,2 $\pm$ 0,6 и 1,0 $\pm$ 0,5 мг/мл соответственно. Соответствующие концентрации в ткани поджелудочной железы через 3,7 ч существенно превышали сывороточные. Обнаруживаемые в поджелудочной железе концентрации моксифлоксацина, по крайней мере, в течение 5 ч превышали МПК<sub>90</sub> препарата в отношении *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *S. aureus*.

Представленные данные подтверждают целесообразность использования моксифлоксацина в терапии тяжелых микст-инфекций.

#### Инфекции кожи и мягких тканей

Учитывая высокую активность моксифлоксацина в отношении большинства аэробов и анаэробов, его успешно применяют в лечении неосложненных и осложненных инфекций кожи и мягких тканей (в 2005 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило данный препарат для лечения осложненных инфекций).

В исследовании P.L. Del Rosal и соавт. (1999) сравнивали эффективность моксифлоксацина (в дозах 200 и 400 мг каждые 24 ч) и цефалексина (500 мг каждые 8 ч). Клиническая эффективность применения моксифлоксацина в обеих дозах превышала таковую цефалексина (95 и 100 против 88,5% соответственно), микробиологическая эффективность составила 72; 80 и 80% соответственно. В исследовании C. Krasemann и соавт. (1999) также подтверждена высокая клиническая и микробиологическая эффективность моксифлоксацина в лечении инфекций кожи и мягких тканей, вызванных стафилококком (94 и 93% соответственно). В недавней работе В.П. Яковлева и соавт. (2007) доказана эффективность моксифлоксацина в лечении больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей вследствие ран, травм (в том числе термических), парапротезной инфекции. Клинический эффект достигнут у 93,3% больных.

Моксифлоксацин обладает высокой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей, включая полирезистентные. Он является представителем группы фторхинолонов, проявляющим высокую активность в отношении анаэробов, сопоставимую с таковой карбапенемов и клиндамицина. Препарат хорошо переносится больными, эффективен в лечении тяжелых инфекций дыхательных путей, кожи, мягких тканей, органов малого таза. Перспективно применение моксифлоксацина в хирургии. Важным преимуществом моксифлоксацина является удобство применения (1 р/сут) и эффективность использования в монотерапии, что позволяет существенно сократить затраты на лечение. Отечественная компания Юрия-Фарм, которая сегодня является первым и единственным в Украине производителем инфузионных растворов, имеющим сертификат GMP, выпустила моксифлоксацин (Максидин®) в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий по доступной цене. Таким образом, этот высокоэффективный препарат сегодня стал доступен широкому кругу пациентов.

Подготовила Татьяна Спринсян

