

«Медична газета «Здоров'я України» продовжує публікацію циклу статей, посвячених застосуванню антибіотиків в практиці лікаря

Ю.М. Мостовий, д.м.н., професор, Т.В. Константинович, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Фторхинолоны IV поколения: возможности и перспективы

В настоящее время фторхинолоны IV поколения рассматриваются как важная самостоятельная группа химиотерапевтических препаратов с широким спектром действия и большим количеством аргументированных показаний к применению.

Основными преимуществами фторхинолонов IV поколения являются широкий спектр антибактериальной активности; высокий уровень антипневмококковой, антианаэробной активности и активности по отношению к полирезистентным и атипичным штаммам. Отличные микробиологические характеристики обеспечивают эффективность указанных препаратов при тяжелых формах инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, устойчивыми к антибактериальным средствам других классов, а также в случаях неэффективности / недостаточной эффективности и непереносимости последних.

Сочетание микробиологических характеристик с благоприятными фармакокинетическими параметрами, обеспечивающими

возможность однократного приема, создание высоких тканевых и внутриклеточных концентраций, позволяет достичь высокой клинической эффективности.

Фторхинолоны IV поколения в Украине представлены молекулами гатифлоксацина и моксифлоксацина. Сегодня дискутабельным остается вопрос о применении гатифлоксацина ввиду доказанных на протяжении многих лет выраженных побочных эффектов, которые иногда приводят к развитию серьезных, требующих проведения интенсивной терапии осложнений.

С 1996 по 2001 год приблизительная частота тахикардии типа «пируэт», связанной с приемом гатифлоксацина и левофлоксацина, была соответственно в 90 и 18 раз выше, чем при использовании ципрофлоксацина. За это же время прием гатифлоксацина по сравнению с терапией левофлоксацином в 5 раз чаще приводил к развитию указанного осложнения. Гатифлоксацин нельзя назначать пациентам с факторами риска удлинения интервала QT, а рекомендуемую дозу данного препарата (400 мг/день) превышать не следует. Моксифлоксацин не вызывал побочных эффектов со стороны сердца, что указывает на его высокую кардиальную безопасность: хотя на его фоне отмечается удлинение интервала QT на 4-7 мс, по имеющимся данным (анализ безопасности препарата более чем у

54 тыс. пациентов), это не приводит к повышению риска кардиологических нежелательных явлений (прежде всего желудочковой тахикардии типа «пируэт»). Так, в проспективном исследовании с участием 13 578 больных, получавших моксифлоксацин по поводу инфекций дыхательных путей, не было зарегистрировано случаев тахикардии типа «пируэт». В настоящее время в инструкции по применению моксифлоксацина в США указывается, что, согласно проведенным исследованиям, в том числе с участием пациентов с гипогликемией, данный антибиотик не способствует увеличению заболеваемости и смертности, которые могли бы быть связаны с удлинением QTс.

В 2002 г. две группы врачей независимо друг от друга сообщили о случаях тяжелой гипогликемии с выраженными клиническими симптомами вследствие приема гатифлоксацина пациентами с сахарным диабетом, принимавшими пероральные сахароснижающие препараты. Затем появились сообщения о подобных осложнениях, а также о случаях тяжелой гипогликемии из других источников. В Канаде были выдвинуты требования относительно внесения данной информации в инструкции для пациентов, а в Японии запретили назначать гатифлоксацин больным сахарным диабетом. В 2004 г. всего было получено 568 сообщений о нарушениях гомеостаза глюкозы



Ю.М. Мостовий

(НГГ), вызванных фторхинолонами, из них в 25 случаях имел место летальный исход. Частота НГГ при лечении гатифлоксацином достигает 477 случаев на 10 млн выписанных рецептов, тогда как в случае терапии другими фторхинолонами – всего лишь 8 случаев на 10 млн выписанных рецептов, т. е. в 56 раз ниже.

На 1,4 млн случаев назначения антибиотиков было зарегистрировано 788 случаев гипогликемии, из которых более чем половина (53,6%) требовали urgentной госпитализации. Пациенты с гипогликемией в 4,3 раза чаще принимали гатифлоксацин, чем макролиды, и в 1,5 раза чаще – левофлоксацин; повышенный риск развития гипогликемии на фоне приема ципрофлоксацина и моксифлоксацина не установлен (Park-Wyllie et al., 2006).

НГГ составляют 24% всех побочных эффектов гатифлоксацина и только до 1,6% нежелательных реакций эффектов других фторхинолонов. Гипогликемия развивалась в первую очередь у больных сахарным диабетом, гипергликемия – у лиц без диабета. Например, в 2004 г. появилось сообщение о развитии гипергликемии у женщины, не страдающей диабетом, на 3-й день лечения гатифлоксацином.

Не все случаи токсических эффектов можно отнести к свойствам препаратов данного класса в целом. Некоторые побочные эффекты развиваются только или преимущественно на фоне приема одного лекарственного средства. Это касается гатифлоксацина и НГГ. Благодаря прицельному поиску в 2004 г. было обнаружено 15 случаев НГГ при использовании фторхинолонов, 13 из них имели место при терапии гатифлоксацином, 2 – ципрофлоксацином; эпизодов НГГ на фоне приема левофлоксацина или моксифлоксацина не зарегистрировано. В начале 2005 г. появились еще 2 сообщения о НГГ на фоне гатифлоксацина. Случаи НГГ возможны даже при рекомендуемом снижении дозы гатифлоксацина на 50% при почечной недостаточности. Взаимодействие между гатифлоксацином и пероральными сахароснижающими препаратами может быть более активным, нежели предполагалось ранее.

Все это привело к тому, что 1 марта 2006 г. компания-производитель оригинального гатифлоксацина объявила о прекращении активной маркетинговой кампании данного препарата, в первую очередь из-за беспокойства о здоровье пациентов (Pringle, 2006).

В то же время метаанализ 30 исследований моксифлоксацина (общее количество участников – 14 731), осуществленный в 2004 г., не обнаружил ни одного случая гипогликемии в группах моксифлоксацина. Одновременный прием моксифлоксацина и пероральных сахароснижающих препаратов не влияет на уровень глюкозы крови. Такой всесторонний анализ свидетельствует,

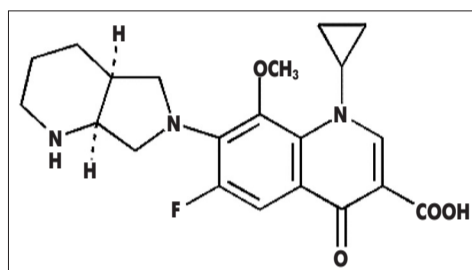


Рис. Моксифлоксацин: химическое название 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида), брутто-формула – C₂₁H₂₄FN₂O₄

Таблица 1. Проникновение моксифлоксацина в ткани и биологические жидкости

Ткань и/или биологическая жидкость	Средняя максимальная концентрация	Коэффициент проникновения	Условия, при которых были получены образцы
Дыхательные пути			
Секрет бронхов	3,7 мг/л	1	Через 1-2 ч после в/в введения очередной дозы; 16 пациентов с внебольничной пневмонией, находящиеся на искусственной вентиляции легких
Легочная ткань	12,4 мг/кг	4,7	Через 2-3 ч после введения очередной дозы; 49 больных с операциями на легких
Кожа и мягкие ткани			
Жидкость из пузыря	2,62-63,23 мг/л	0,84-80,94	Внутри или в/в однократно
Подкожная ткань	1,78 мг/кг (инфекция) 0,68 мг/л (здоровая ткань)		Через 1 ч после однократного в/в введения; 6 больных с рожей
Подкожная жировая ткань	2,3 мг/л (воспаление) 1,0 мг/л (нет воспаления)		Через 1 ч после однократного в/в введения
Ткань диабетической стопы	1,78 мг/кг (в/в)		Через 3 ч после очередной дозы препарата
Ткань диабетической стопы	0,83 мг/кг (инфекция) 1,1 (нет инфекции)		Через 1-2 ч после однократного в/в введения; 6 пациентов с инфекцией диабетической стопы
Кости и мышцы			
Грудина	1,65 мг/кг	0,52	Через 2 ч после однократного в/в введения; 8 кардиологических пациентов
Скелетные мышцы	1,2 мг/кг		
Инфекции брюшной полости			
Слизистая оболочка желудка	10,9 мг/кг	9,7	Через 4,5 ч после в/в введения очередной дозы
Слизистая оболочка толстой кишки	7,8 мг/кг (в/в) 6,6 мг/кг (внутри)	6,8 5,8	Через 6/4 ч после в/в введения или приема внутрь очередной дозы
Слизистая оболочка тонкой кишки	5,4 мг/кг	2,0	Через 4,5 ч после в/в введения очередной дозы
Жидкость из абсцесса брюшной полости	1,94 мг/л		Через 3 ч после однократного в/в введения; 8 пациентов с абсцессом брюшной полости
Экссудат в брюшной полости	3,64 мг/л	1,45	Через 3 ч после однократного в/в введения; 10 пациентов с инфекциями брюшной полости
Асцит	3,05 мг/л	0,71	Через 3 ч после однократного в/в введения; 6 пациентов с циррозом печени
Желчь	4,63 мг/л (обструкция) 16,9 мг/л (без обструкции)	1,02 4,41	Через 30 мин после однократного в/в введения; 10 пациентов с обструкцией желчного пузыря и 10 без таковой
Поджелудочная железа	3,6 мг/кг (в/в) 3,1 мг/кг (внутри)	2,6 3,1	Через 4-6 ч после однократного в/в введения или приема внутрь; 47 пациентов с резекцией поджелудочной железы
Матка	10,25 мг/кг	1,72	Через 1 ч после однократного в/в введения; 6 пациенток после гинекологических операций
Ткань простаты	9,54 мг/кг	1,81	В/в однократно; 9 пациентов, перенесших трансуретральную простатэктомию

Продолжение на стр. 66.

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Ю.М. Мостовой, д.м.н., профессор, Т.В. Константинович, к.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Фторхинолоны IV поколения: возможности и перспективы

Продолжение. Начало на стр. 65.

что моксифлоксацин не оказывает клинически значимого влияния на уровень глюкозы крови.

Исходя из очевидных фактов единственным представителем фторхинолонов IV поколения, отвечающим всем требованиям, предъявляемым к антибактериальным препаратам по показателям эффективности и безопасности, является моксифлоксацин (рис.).

Антибактериальное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз 2 и 4, которое приводит к нарушению биосинтеза ДНК микробной клетки. Он активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых и таких атипичных форм, как микоплазма, хламидия и легионелла. Моксифлоксацин эффективен в отношении бактерий, резистентных к β -лактамам и макролидным антибиотикам.

К препарату чувствительны грамположительные микроорганизмы (*S. aureus*, включая чувствительные к метициллину штаммы; *S. pneumoniae*, включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам; *S. pyogenes*), грамотрицательные микроорганизмы (*H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы; *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы), *E. coli*, *Enterobacter cloacae*; атипичные формы (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

К моксифлоксацину менее чувствительны другие грамположительные кокки, клебсиеллы, морганелла, а также группа анаэробов и легионелла.

Моксифлоксацин хорошо проникает через гистогематические барьеры и быстро распределяется в тканях и биологических жидкостях, создавая высокие концентрации в легочной ткани, слизистой оболочке бронхов, околоносовых пазухах, альвеолярных макрофагах и других органах и тканях (табл. 1).

Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450 в печени и выделяется из организма почками как в неизменном виде, так и в виде неактивных метаболитов; 45% неизменного препарата выводится с мочой и калом; период полувыведения составляет примерно 12 ч. Данные литературных источников свидетельствуют о минимальном риске гепатотоксичности моксифлоксацина (0,3 случая на 100 тыс. больных) по сравнению с таковым амоксицилина/клавуланата (20 случаев на 100 тыс. больных).

Не установлены возрастные (у детей не изучалась) и половые различия в фармакокинетике моксифлоксацина. Существенных изменений данного показателя у лиц с нарушением функции почек (клиренс креатинина >30 мл/мин) и печени не выявлено.

По данным Physicians Desk Reference (2009), моксифлоксацин показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов, у взрослых пациентов (старше 18 лет).

• Острый бактериальный синусит, вызванный *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *M. catarrhalis*.

• Обострение хронического бронхита, связанное с бактериальной инфекцией (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, метициллинчувствительные *S. aureus* или *M. catarrhalis*).

• Внебольничная пневмония, вызванная *S. pneumoniae* (в т. ч. штаммами со множественной резистентностью к антибиотикам), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, метициллинчувствительными *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*.

• Неосложненные инфекционные заболевания кожи и ее придатков, вызванные метициллинчувствительными *S. aureus* или *S. pyogenes*.

• Осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, такие как абсцедирование, вызванные *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *E. faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides thetaiotaomicron* или *Peptostreptococcus spp.*

• Осложненные инфекционные заболевания кожи и ее придатков, вызванные метициллинчувствительными *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* или *E. cloacae*.

Обычно моксифлоксацин назначают по 400 мг 1 р/сут парентерально или внутрь при любых инфекциях. При тяжелых инфекциях рекомендуется проведение ступенчатой терапии. Длительность применения при обострении ХОЗЛ составляет 5 дней, при негоспитальной пневмонии – 10 дней, остром синусите – 7 дней, инфекциях кожи и мягких тканей – 7 дней.

Моксифлоксацин в суточной дозе 400 мг (однократно) проявил высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость в контролируемых исследованиях при внебольничных респираторных инфекциях. Показана одинаковая клиническая эффективность моксифлоксацина и макролидов (кларитромицина, азитромицина) при обострении хронического бронхита, причем бактериологическая активность моксифлоксацина была выше таковой кларитромицина. Имеются сообщения о том, что на фоне применения моксифлоксацина достигается более быстрое исчезновение симптомов обострения хронического бронхита.

Показано, что при применении данного антибиотика наблюдается достоверно более

низкий риск смерти пациентов с внебольничной пневмонией, чем при применении препаратов сравнения. Моксифлоксацин в дозе 400 мг/сут сравнивали с кларитромицином (500 мг 2 р/сут) у 382 больных внебольничной пневмонией (длительность лечения – 10 дней). Клиническая эффективность обоих препаратов составила 95%, частота эрадикации возбудителей – 94 и 93% соответственно.

В рандомизированном контролируемом исследовании использовали моксифлоксацин в сравнении с комбинацией пиперациллин/тазобактам + амоксициллин/клавуланат для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций (ОИАИ). Частота клинического излечения на момент оценки составила 80% (146 из 183) для группы моксифлоксацина против 78% (153 из 196) для группы терапии сравнения. Частота клинического излечения на момент оценки для нозокомальных ОИАИ была выше при использовании моксифлоксацина (82%, 22 из 27), чем при терапии сравнения (55%, 17 из 31; $p=0,05$); для внебольничных инфекций наблюдались сопоставимые показатели (80% (124 из 156) в сравнении с 82% (136 из 165) соответственно). Показатели частоты эрадикации бактерий составили 78% (117 из 150) для группы моксифлоксацина и 77% (126 из 163) для группы терапии сравнения. Монотерапия моксифлоксацином 1 р/день была по крайней мере не менее эффективной в лечении ОИАИ, чем стандартная схема пиперациллин/тазобактам + амоксициллин/клавуланат, требующая введения препаратов несколько раз в сутки.

В международном проспективном рандомизированном открытом исследовании TARGET сравнивали стоимость и эффективность лечения негоспитальной пневмонии у стационарных пациентов с использованием моксифлоксацина (400 мг в/в в течение 5-7 дней) и амоксициллина/клавуланата (1,2 г/625 мг в/в 3 р/день \pm кларитромицин 500 мг в течение 7-14 дней). Монотерапия моксифлоксацином оказалась дешевле лечения в группах сравнения на 266 евро в Германии и 381 евро во Франции, что было связано в основном с уменьшением времени пребывания в стационаре благодаря клинической значимой позитивной динамике симптомов пневмонии на фоне приема моксифлоксацина.

Определение специфической активности препарата Максидин 400 мг в виде концентрата для приготовления инфузий (ООО «Юрия-Фарм», Украина) проводили в сравнении с оригинальным препаратом моксифлоксацина. В исследовании применялись эталонные и клинические тест-штаммы микроорганизмов, полученные из Украинской коллекции микроорганизмов Института микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины. Результаты эксперимента оценивались визуально, с определением наличия и отсутствия роста тестовых культур в разведениях препаратов в сравнении с контрольными штаммами.

Наименьшее разведение препаратов, подавляющее рост микроорганизмов, является МПК для использованных в эксперименте микроорганизмов. По результатам оценки МПК и ее сравнения между исследуемыми лекарственными препаратами сделаны выводы относительно специфичности активности исследуемого препарата Максидин 400 мг.

Полученные результаты представлены в таблицах 2-7 («+» – рост соответственно контролю тест-штаммов; «-» – отсутствие роста).

Таким образом, отечественный лекарственный препарат Максидин 400 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий (ООО «Юрия-Фарм», Украина) при сравнении с оригинальным моксифлоксацином показал аналогичный спектр антимикробного действия и соответствующую МПК, находящуюся в рамках теоретических данных для всех тест-штаммов бактерий, которые использовались в эксперименте. Данные результаты свидетельствуют о высоком соответствии отечественного препарата оригинальному лекарственному средству относительно его специфичности активности и позволяет широко использовать Максидин в лечении тяжелых бактериальных инфекций органов дыхания, брюшной полости, кожи и слизистых оболочек, а также при септических процессах.

Выводы

Респираторные/антианаэробные фторхинолоны наряду с другими антибактериальными препаратами обоснованно входят в большинство согласительных документов по лечению инфекционных заболеваний. Рациональное использование и индивидуальный подход к назначению респираторных фторхинолонов будут подтверждать высокую эффективность представителей данного класса антибиотиков. Вместе с тем хочется обратить внимание на то, что неправильное назначение респираторных фторхинолонов в ситуациях, не требующих их применения, способно привести к дискредитации данной группы антибактериальных препаратов, быстрому росту резистентности микроорганизмов, увеличению числа нежелательных эффектов. В умелых руках представители этого класса антибиотиков способны существенно снизить статистику негативных, трагических исходов, связанных с распространенными инфекциями человека.

Таблица 2. Результаты определения МПК для *S. aureus* (УКМ В-918)

Препарат	Рост в контроле	Рост в разведениях					
		Концентрации, мкг/мл					
		0,24	0,12	0,06	0,03	0,015	0,007
Максидин	+	-	-	+	+	+	+
Оригинальный моксифлоксацин	+	-	-	+	+	+	+

Таблица 3. Результаты определения МПК для *S. aureus* (клинический штамм)

Препарат	Рост в контроле	Рост в разведениях					
		Концентрации, мкг/мл					
		0,24	0,12	0,06	0,03	0,015	0,007
Максидин	+	-	-	-	+	+	+
Оригинальный моксифлоксацин	+	-	-	-	+	+	+

Таблица 4. Результаты определения МПК для *S. epidermidis* (УКМ В-919)

Препарат	Рост в контроле	Рост в разведениях					
		Концентрации, мкг/мл					
		0,24	0,12	0,06	0,03	0,015	0,007
Максидин	+	-	-	-	+	+	+
Оригинальный моксифлоксацин	+	-	-	-	+	+	+

Таблица 5. Результаты определения МПК для *E. coli* (УКМ В-926)

Препарат	Рост в контроле	Рост в разведениях					
		Концентрации, мкг/мл					
		0,24	0,12	0,06	0,03	0,015	0,007
Максидин	+	-	-	-	+	+	+
Оригинальный моксифлоксацин	+	-	-	-	+	+	+

Примечания: «+» – рост соответственно контролю тест-штаммов; «-» – отсутствие роста.

Таблица 6. Результаты определения МПК для *Salmonella abony* (УКМ В-921)

Препарат	Рост в контроле	Рост в разведениях					
		Концентрации, мкг/мл					
		0,24	0,12	0,06	0,03	0,015	0,007
Максидин	+	-	-	-	+	+	+
Оригинальный моксифлоксацин	+	-	-	-	+	+	+

Таблица 7. Результаты определения МПК для *Clostridium sporogenes* (УКМ В-924)

Препарат	Рост в контроле	Рост в разведениях					
		Концентрации, мкг/мл					
		0,24	0,12	0,06	0,03	0,015	0,007
Максидин	+	-	+	+	+	+	+
Оригинальный моксифлоксацин	+	-	+	+	+	+	+