

# Лечение тяжелых респираторных инфекций: особенности парентеральной антибиотикотерапии

**27-28** сентября в г. Донецке состоялся научно-практический симпозиум «Неинтенсивная инфузионная терапия во фтизиопульмонологии и других отраслях медицины». Междисциплинарная направленность мероприятия обусловила разнообразие тематики представленных докладов. Учитывая тот факт, что одним из организаторов мероприятия выступил ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского» НАМН Украины» (г. Киев), неудивительно, что выступающие неоднократно акцентировали внимание на современных стандартах лечения пациентов с пневмонией.

Заведующий отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Ярославович Дзюблик представил проект национальных рекомендаций по диагностике и лечению внебольничной пневмонии (ВБП) у взрослых, в котором детально отражены роль и место респираторных фторхинолонов в ведении пациентов с данной патологией.



В настоящее время лечение пневмонии осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 № 128, в котором учтены рекомендации Европейского респираторного и Американского торакального обществ. Однако каждые несколько лет подобные руководства пересматривают, что связано с изменением уровня резистентности микроорганизмов к антибиотикам, улучшением возможностей диагностики, а также с появлением новых доказательных данных.

Для приведения национальных рекомендаций в соответствие с мировыми (с учетом отечественных реалий) группа экспертов провела длительную работу, результатом которой стали поправки к действующему в настоящее время согласительному документу. Так, большое внимание должно уделяться выбору стартового лечения с учетом возможного возбудителя пневмонии. Необходимо помнить, что за последние годы резистентность пневмококка к триметоприму/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину в Украине существенно увеличилась, что исключает возможность назначения этих препаратов больным пневмонией в качестве стартовой терапии. Наиболее обоснованным является назначение в качестве стартовой терапии амоксициллина или макролидов.

Фторхинолоны являются одной из наиболее широко используемых в пульмонологии групп антибактериальных препаратов. Обусловлено это не только их высокой активностью в отношении основных возбудителей инфекций нижних дыхательных

путей, но и наличием дополнительных свойств. Большой интерес слушателей вызвали выступления, которые были посвящены особенностям использования препаратов этой группы в лечении пневмоний.

В ходе междисциплинарного мастер-класса заведующего кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Игоря Геннадьевича Березняка была рассмотрена роль новых фторхинолонов в лечении не только респираторных инфекций, но и инфекций других локализаций.



— Общепринятой официальной классификации фторхинолонов до сих пор не существует, хотя наиболее распространенной и часто используемой является предложенная Р. Ball (1998), основанная на распределении препаратов по поколениям. Для пульмологов интерес представляют прежде всего фторхинолоны III-IV поколений, или новые фторхинолоны, которые также называют респираторными, что связано с их высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*: гемифлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин и гатифлоксацин. Как правило, инфузионная антибиотикотерапия осуществляется с использованием моксифлоксацина и левофлоксацина.

Чем характеризуется моксифлоксацин? Этот препарат обладает повышенной активностью в отношении пневмококка (Р.С. Appelbaum, Р.А. Hunter, 2000), назначается в универсальной дозировке (400 мг/сут) как перорально, так и парентерально, что имеет существенную ценность в условиях стационара. Моксифлоксацин также обладает выраженной активностью в отношении анаэробных микроорганизмов.

При выборе антибиотика для стартовой терапии в первую очередь необходимо учитывать целевое соотношение площади под фармакокинетической кривой к минимальной подавляющей концентрации (ПФК/МПК) препарата, что позволяет избежать врачебных ошибок и не назначать заведомо неэффективные в отношении тех или иных микроорганизмов антибактериальные средства. Так, ципрофлоксацин демонстрирует наименьшую эффективность в отношении пневмококков, в то время как моксифлоксацин обладает наилучшим соотношением ПФК/МПК относительно данных микроорганизмов. Именно поэтому назначение ципрофлоксацина в качестве стартовой терапии при пневмонии является нецелесообразным, хотя данный подход можно эффективно использовать у пациентов с доказанным инфицированием синегнойной палочкой. У лиц с неосложненной негоспитальной инфекцией целесообразно применять новые препараты с повышенной антипневмококковой активностью. Наибольшую активность в отношении большинства грамположительных бактерий проявляет моксифлоксацин, ему несколько уступает левофлоксацин, ципрофлоксацин же занимает лишь третье место. Моксифлоксацин также демонстрирует преимущества в отношении *E. coli* и анаэробов, в частности *V. fragilis* (Н.Д. Langtry, Н.М. Lamb, 1998; J.M. Blondeau, 1999), хотя к назначению фторхинолонов с этой целью необходимо подходить с осторожностью, поскольку уровень резистентности анаэробных микроорганизмов к указанным препаратам за последние годы существенно возрос.



Резистентность к хинолонам наиболее часто может быть вызвана мутациями чувствительных ферментов в области хинолонового кармана, приводящими к снижению сродства к хинолонам; уменьшением проницаемости внешних структур бактерий для этих препаратов и активным выведением их из организма. Необходимо помнить, что важной особенностью процесса формирования резистентности к фторхинолонам является ступенчатость: у одного и того же микроорганизма мутации в одном или двух генах могут накапливаться, сопровождаясь ступенчатым снижением сродства ферментов к препаратам и повышением МПК (хотя незначительное, в 2-4 раза, повышение МПК в результате единичных мутаций может не иметь клинического значения). Новые фторхинолоны являются классом препаратов, применение которых наименее способствует развитию резистентности микроорганизмов. По способности новых фторхинолонов предупреждать селекцию резистентных штаммов в процессе лечения наименьшей активностью обладает левофлоксацин, второе место занимает гатифлоксацин, а наиболее безопасным препаратом в отношении формирования резистентности является моксифлоксацин (J.M. Blondeau, X. Zhao, G. Hansen et al., 2001).

Эффективность того или иного препарата далеко не всегда можно предсказать, опираясь лишь на информацию о чувствительности микроорганизмов. В ряде случаев имеют значение фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата. Так, для фторхинолонов принципиально значимыми являются объем распределения ( $V_d$ ), клиренс, максимальная концентрация в плазме при введении одной дозы ( $C_{max}$ ), период полувыведения из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ), ПФК, а также их соотношения:  $C_{max}/МПК$  и ПФК/МПК (для  $\beta$ -лактамов антибиотиков будет иметь значение другой показатель). Несомненным остается факт, что моксифлоксацин является наиболее активным среди фторхинолонов антибактериальным препаратом, который может с успехом применяться даже в случаях неэффективности других средств.

Одним из наиболее дискуссионных является вопрос безопасности фторхинолонов, поскольку некоторые представители этой группы за последние несколько лет были отозваны с фармацевтического рынка в связи с серьезными побочными эффектами: риском развития лекарственной гепатотоксичности (ЛГ), дисгликемии; негативным влиянием на функционирование сердечно-сосудистой системы (удлинением интервала QT на ЭКГ).

Распространенность ЛГ достаточно велика даже в высокоразвитых странах: например, во Франции этот показатель составляет 14 случаев на 100 тыс. жителей в год;

12% пациентов с развившейся ЛГ нуждаются в госпитализации, в 6% случаев ЛГ приводит к летальному исходу (С. Sgro, F. Clipard, K. Ouazir et al., 2002). В данной ситуации в первую очередь необходимо прекратить прием препарата, вызвавшего это нарушение.

Диагностика ЛГ осуществляется методом исключения патологии желчевыводящих путей, вирусного гепатита, алкогольного поражения печени, аутоиммунных и метаболических заболеваний, а также ряда гемодинамических нарушений, таких как шок, гипотензия, окклюзия сосуда, сердечная недостаточность (V.J. Navarro, J.R. Senior, 2006).

Таким образом, при выборе антибактериального препарата необходимо принимать во внимание его воздействие на печень. Согласно данным недавно проведенных исследований, моксифлоксацин является безопасным представителем фторхинолонов в отношении печени: наименьшее количество случаев поражения печени, сопоставимое с таковым спорадических эпизодов, отмечено при приеме моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина (R.J. Andraude, P.M. Tulkens, 2011). Согласно данным клинических и постмаркетинговых исследований нетяжелые нарушения функции печени при приеме моксифлоксацина возникали приблизительно в 1-5% случаев. Чаше поражение печени возникало при приеме тетрациклинов, эритромицина, кларитромицина и пенициллинов, триметоприма/сульфаметоксазола, амоксициллина/клавуланата. Наибольшую токсичность в отношении печени проявляли телитромицин и trovafloксацин, которые в настоящее время сняты с производства. Таким образом, моксифлоксацин является одним из наиболее безопасных в отношении влияния на печень антибактериальных препаратов. Указанные данные позволили пересмотреть ранее опубликованную рекомендацию ЕМА об осторожности использования моксифлоксацина в связи с возможным риском повреждения печени. В руководстве ESCMID/ERS по лечению инфекций нижних дыхательных путей у взрослых (2011) сделан акцент на том, что нет оснований опасаться гепатотоксичности моксифлоксацина; более того, в настоящее время подтверждена более значимая роль амоксициллина/клавуланата в повреждении печени, чем респираторных фторхинолонов, в частности моксифлоксацина (M. Woodhead et al., 2011).

Механизм возникновения еще одного побочного действия фторхинолонов — дисгликемии — связан с высоким сродством препаратов этой группы к АТФ-чувствительным калиевым каналам в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, отвечающих за секрецию инсулина. Наибольшим влиянием на поджелудочную железу обладает ципрофлоксацин, а наименьшим — моксифлоксацин.



