

Н. Астафьева, д.м.н., профессор, И. Гамова, к.м.н., Д. Кобзев, к.м.н., Е. Удовиченко, к.м.н., И. Перфилова, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Респираторные фторхинолоны в схемах антимикробной терапии при инфекциях дыхательных путей

Моксифлоксацин – 8-метоксифторхинолон (оригинальный препарат производства «Байер Шеринг Фарма»; с 2000 г. в РФ применяется под торговой маркой Авелокс[®]) – является представителем фторхинолонов IV поколения, отличается широким спектром действия и высокой активностью в отношении как грамположительной и грамотрицательной аэробной микрофлоры, так и внутриклеточных возбудителей и анаэробов, а также микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая макролидо- и пенициллинорезистентные пневмококки и β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*.

Инфекции верхних отделов дыхательных путей

Показания к антибактериальной терапии (АБТ) при инфекциях верхних отделов дыхательного тракта ограничены, поскольку основную роль в этиологии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) играют вирусы. АБТ показана при присоединении бактериальной инфекции, о чем свидетельствует отсутствие снижения выраженности симптомов после 7-10 дней симптоматического лечения или их прогрессирующее нарастание.

Антибиотики должны быть назначены при фарингите, вызванном β-гемолитическим стрептококком. Препаратами выбора для лечения стрептококкового фарингита являются защищенные аминопенициллины и оральные цефалоспорины. У пациентов с доказанной аллергией на β-лактамы антибиотики следует применять макролиды (эритромицин, азитромицин и др.), а при непереносимости последних – респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин).

Важным показанием для назначения моксифлоксацина является осложняющий ОРЗ (в 1-2% случаев) бактериальный риносинусит. АБТ при остром бактериальном риносинусите (ОБРС) целесообразна, если у пациента с ОРЗ более 7 дней сохраняются гнойное отделяемое из носа, лихорадка, головная боль, боль или чувство распирания в проекции синусов. Этот диагноз также можно предположить у пациентов с ухудшением симптомов после 5-7 дней течения заболевания или с тяжелыми симптомами независимо от давности заболевания.

Первая линия антибиотиков при легком и среднетяжелом ОБРС – защищенные аминопенициллины и цефалоспорины; в случае аллергии или их неэффективности применяют макролиды и фторхинолоны III-IV поколения. Их бактериологическая эффективность приближается к 100%, что подтверждено исследованиями, проведенными в России. Для лечения пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 4-6 нед, рекомендуются ингибиторзащищенные пенициллины и респираторные фторхинолоны. В тяжелых случаях препаратами выбора являются парентеральные цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны; по возможности используют ступенчатую терапию с переходом на прием препаратов внутрь.

Эффективность моксифлоксацина изучена при ОБРС, вызванном пенициллинорезистентными штаммами *S. pneumoniae* (PRSP). Все больные получали моксифлоксацин внутрь (по 400 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней). У 806 больных, включенных в два исследования, диагностировано 146 случаев бактериологически подтвержденной инфекции, включая 15 случаев PRSP. Эпизоды ОБРС расценивали как тяжелые у 8 из 15 больных с PRSP-инфекцией. Все штаммы PRSP были чувствительны к моксифлоксацину с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) от 0,06 до 0,25 мкг/мл. Клиническая эффективность моксифлоксацина при PRSP-инфекции составила 93,3%, а в случае чувствительных пневмококков – 88,4%.

Пневмония

Респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин, моксифлоксацин (Авелокс[®]), более 10 лет с успехом применяют для лечения внебольничной пневмонии (ВП). Они активны в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к другим антибиотикам, а также высокоэффективны при инфекциях, вызванных атипичными возбудителями, включая *Legionella* spp.

При лечении нетяжелой ВП в амбулаторных условиях тактика врача при обосновании выбора фторхинолонов в программах АБТ должна быть следующей.

- Пациентам без сопутствующих заболеваний, которым не назначали АБТ в последние 3 мес (на 2 и более дня), не требуются респираторные фторхинолоны.

- При наличии сопутствующих заболеваний и (или) при приеме средств АБТ в последние 3 мес (в течение 2 и более дней), если ВП вызвана *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь + макролид внутрь или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.) внутрь.

В лечении ВП можно использовать ступенчатую АБТ: начинают лечение с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что значительно снижает стоимость лечения и сокращает срок пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности.

Определенные преимущества моксифлоксацина (препарата Авелокс[®]) заключаются в том, что он выпускается в виде таблеток и растворов для инфузий, имеет необходимый спектр активности, благоприятные фармакокинетические характеристики; его концентрация в очаге инфекции превосходит МПК для возбудителя и длительно сохраняется на этом уровне; препарат отличается удобным режимом дозирования, отсутствием опасного взаимодействия с другими препаратами, хорошей переносимостью; имеются достоверные данные о его клинической эффективности при лечении ВП.

При неосложненной ВП высокую клиническую эффективность могут обеспечить короткие курсы АБТ. В частности, при сравнении эффективности короткого (<7 дней; применялись β-лактамы, фторхинолоны, макролиды) и стандартного (>7 дней) курсов АБТ у взрослых с нетяжелой ВП (рандомизированные клинические исследования) достоверные различия по таким параметрам, как частота клинических неудач, летальность и микробиологическая эффективность, не выявлены.

Лечение большинства пациентов с нетяжелой ВП можно осуществлять амбулаторно, но в ряде случаев встает вопрос о госпитализации (возраст

старше 60 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, неэффективность стартовой АБТ и т.д.).

У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП предпочтительна ступенчатая терапия, причем наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении атипичных микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает сроки нахождения в стационаре (категории доказательств В и С). Оправдано применение комбинации β-лактама+макролида; альтернативой может быть монотерапия респираторным фторхинолоном (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Своевременность лечения, в частности АБТ, при тяжелой ВП остается ключевым вопросом. В схемах комбинированной АБТ большое значение имеют респираторные фторхинолоны. Традиционно эмпирическая терапия таких пациентов включает комбинацию β-лактамов и макролидов. Последние исследования (TARGET, MOXIRAPID, MOTIV) показали, что моксифлоксацин (Авелокс[®]) при ВП по эффективности не уступает комбинированной терапии или даже превосходит ее. Существенных различий в показателях смертности больных не получено, хотя в одном исследовании показано, что дополнительное назначение фторхинолонов пациентам с тяжелой ВП, находящимся на лечении в отделении интенсивной терапии из-за развития шока, повышает их шансы на выживание.

Чтобы избежать фатальной ошибки, необходимо выяснить, какие антибиотики больной получал раньше. Так, вероятность того, что ВП вызвана штаммом пневмококка, устойчивым к макролидам, значительно возрастает, если в прошлом пациент уже получал какой-либо из препаратов данной группы: после использования азитромицина она достигает 55%. В то же время вероятность этиологической роли резистентного к фторхинолонам пневмококка не превышает 10%.

Респираторные фторхинолоны идеально подходят для лечения госпитализированных с ВП, поскольку спектр их активности в отношении наиболее распространенных респираторных патогенов хорошо изучен *in vitro*, а эффективность подтверждена в клинических исследованиях. Фторхинолоны остаются активными даже в отношении возбудителей, вырабатывавших резистентность к другим широко используемым антибиотикам, в то время как устойчивость микроорганизмов к фторхинолонам развивается медленнее.

В инструкции по применению моксифлоксацина нозокомиальная пневмония (НП) среди показаний не значится, однако при ранней НП у пациентов, не получавших ранее АБТ и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к ВП, при этом полирезистентные возбудители маловероятны. Поэтому в национальных рекомендациях таким пациентам рекомендуется назначать антибактериальные препараты без антисинегнойной или антиметициллинорезистентной активности: антистрептококковые цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолоны (офлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), или

пиперациллин/тазобактам, или карбапенем без антисинегнойной активности – эртапенем.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ)

Важным показанием для применения моксифлоксацина является инфекционное обострение хронического бронхита и ХОЗЛ. Назначение АБТ обязательно при появлении у больного гнойной мокроты или значительном увеличении ее количества.

Выбранный для лечения препарат должен обладать высокой активностью в отношении ведущих возбудителей при обострении ХОЗЛ – *H. influenzae* (41-52%), *S. pneumoniae* (7-17%), *M. catarrhalis* (10-13%). Наиболее активны по отношению к *H. influenzae* моксифлоксацин (Авелокс[®]) – 99,9% и амоксициллин/клавуланат, менее эффективны азитромицин, кларитромицин, амоксициллин. Наименьшая резистентность *S. pneumoniae* наблюдается по отношению к ванкомицину, моксифлоксацину (препарату Авелокс[®]) и левофлоксацину.

Моксифлоксацин у таких больных можно применять в качестве антибактериального препарата первого ряда в амбулаторных условиях. Он хорошо проникает в ткани дыхательных путей, при этом создается высокая внутриклеточная концентрация. При пероральном приеме препарат всасывается быстро и почти полностью. Его абсолютная биодоступность достигает 91%. Высокая концентрация препарата (выше, чем в плазме крови) достигается в легочной ткани (альвеолярных макрофагах), слизистой оболочке бронхов, носовых придаточных пазухах и особенно в очагах воспаления.

Назначение моксифлоксацина (препарата Авелокс[®]) не способствует селекции резистентных штаммов *S. pneumoniae*; устойчивость к нему развивается очень редко. Для моксифлоксацина не характерна перекрестная резистентность к пенициллинам, цефалоспоридам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам. Он активен в отношении бактерий, резистентных к этим антибиотикам.

Моксифлоксацин (Авелокс[®]) быстро уменьшает клинические симптомы инфекционного обострения ХОЗЛ, при этом повышаются шансы на достижение стойкой ремиссии. Длительность терапии определяется локализацией и тяжестью инфекционного процесса (в среднем 5-7 дней). Можно использовать схему ступенчатой терапии препаратом Авелокс[®]: применение на начальных этапах лечения раствора для инфузий, затем – таблеток. Режим дозирования не меняется у пожилых, а также у пациентов с нарушениями функций печени и почек (в том числе с клиренсом креатинина <30 мл/мин), находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном перитонеальном диализе. Инфузионный раствор моксифлоксацина применяют как для монотерапии, так и в комбинации с другими совместимыми препаратами. Для моксифлоксацина характерен длительный постантибиотический эффект.

В многоцентровом международном исследовании пульс-терапии ХОЗЛ

(PULSE), в котором участвовали пациенты с частыми обострениями и обильным выделением мокроты, изучали возможность подавления с помощью терапии препаратом Авелокс® хронической бактериальной колонизации (она возникает в результате повреждения мерцательного эпителия бронхов и приводит к хроническому воспалению). Сравнивали частоту побочных эффектов и обострений в группах препарата Авелокс® и плацебо при повторяющихся через 8 нед 5-дневных курсах (период наблюдения 24 нед). Было показано, что побочное действие моксифлоксацина (препарата Авелокс®) сравнимо с плацебо, а количество обострений после его применения снизилось на 25%, что сравнимо с эффектом β_2 -агонистов длительного действия, тиотропия и ингаляционных кортикостероидов. Доказательства появления резистентности к моксифлоксацину у *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* не получены.

Применение респираторных фторхинолонов при обострениях хронического бронхита и ХОЗЛ приводит к эрадикации патогенных микроорганизмов. Результатом становятся длительное безрецидивное течение заболевания, снижение потребности в антибиотиках и противовоспалительных препаратах, сокращение количества визитов к врачу и госпитализаций. Это также позволяет снизить риск развития осложнений, улучшить качество жизни пациента, снизить летальность и существенно сократить затраты на лечение больных ХОЗЛ.

Профиль безопасности

Тщательный анализ профиля безопасности показал, что моксифлоксацин (Авелокс®) обычно хорошо переносится, его прием реже, чем применение ранних фторхинолонов, сопровождается гепатотоксичностью.

Частота тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения моксифлоксацина не выше, чем при использовании препаратов сравнения, даже при внутривенном введении.

Главным побочным эффектом фторхинолонов III-IV поколения является их негативное воздействие на растущую соединительную и хрящевую ткань, поэтому эти препараты противопоказаны детям и подросткам. Фторхинолоны не рекомендуют применять у беременных и кормящих женщин вследствие их негативного влияния на развитие хрящевой ткани.

Известный побочный эффект, присущий всему классу фторхинолонов, — разрыв сухожилий — редко отмечается при применении моксифлоксацина, в том числе у пожилых.

Побочные эффекты со стороны ЦНС и фототоксичность также отмечаются реже, чем на фоне приема других фторхинолонов. Тяжелые токсические кожные и аллергические реакции развиваются редко, хотя описаны случаи анафилактики на моксифлоксацин.

Сравнительные исследования

Новые (респираторные) фторхинолоны характеризуются более высокой, чем ранние, природной антипневмококковой активностью, хотя и уступают в этом β -лактамам. По уровню антипневмококковой активности их можно расположить так: моксифлоксацин > гатифлоксацин = спарфлоксацин > левофлоксацин.

Наибольшую среди фторхинолонов доказательную базу эффективности имеет Авелокс®. В ряде исследований изучали клиническую и бактериологическую эффективность терапии цефалоспорины или защищенными пенициллинами в сочетании с макролидами и монотерапии респираторными фторхинолонами.

Сравнивали эффективность, безопасность и переносимость моксифлоксацина

(400 мг внутривенно с последующим переходом на прием препарата внутрь с общей продолжительностью антибактериальной терапии 7-14 дней) у госпитализированных больных ВП при АБТ амоксициллином/клавуланатом (внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки с последующим переходом на прием внутрь в дозе 625 мг 3 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (или без него) в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или внутрь. Клинический и бактериологический эффект оценивали на 5-7-й день лечения и через 21-28 дней после него. Клиническая эффективность у получавших моксифлоксацин наблюдалась в 93,4% случаев, в группе сравнения — в 85,4% ($p=0,004$). Бактериологический эффект был зарегистрирован соответственно у 93,7 и 81,7% пациентов. У больных, получавших моксифлоксацин, быстрее снижалась температура и сокращалась продолжительность пребывания в стационаре, отмечались более низкая летальность и меньшая частота побочных эффектов. Через 3 сут после начала парентеральной терапии переход на оральный путь введения оказался возможным у 50,2% больных, получавших моксифлоксацин, и только у 17,8% в группе сравнения.

Сравнительной эффективности различных антибактериальных препаратов при ВП посвящен метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований, включавших 4314 амбулаторных больных ВП в возрасте старше 18 лет. Были сопоставлены результаты лечения пероральными препаратами разных классов, в том числе обладающими (макролиды, фторхинолоны) и не обладающими (цефалоспорины, аминопенициллины) активностью в отношении атипичных возбудителей. Исследование не выявило статистически значимых преимуществ макролидов и фторхинолонов перед β -лактамами, а также существенных различий в результатах лечения, в частности между макролидами и фторхинолонами.

Благоприятный клинический и бактериологический эффект моксифлоксацина, вполне сопоставимый с другими респираторными фторхинолонами и амоксициллином/клавулановой кислотой в сочетании с кларитромицином (или без него), наблюдался у больных атипичной пневмонией. Обращает на себя внимание выраженная клиническая (89%) и бактериологическая эффективность моксифлоксацина при лечении тяжелой ВП, вызванной пенициллинрезистентным пневмококком.

В исследовании MOSAIC доказано статистически достоверное преимущество пятидневного курса лечения обострения ХОЗЛ моксифлоксацином перед семидневным курсом терапии препаратами сравнения (амоксициллин 500 мг, кларитромицин 500 мг, цефуоксим 250 мг). Клиническая эффективность препарата Авелокс® составила 87,2%, то есть была на 3% выше, чем в группе сравнения, бактериологическая эффективность — выше на 11%. В группе сравнения было на 9% больше пациентов, нуждавшихся в дополнительном лечении, а период между обострениями оказался на 14,8% короче.

Респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью в отношении всех респираторных патогенов, включая атипичные, против пневмококков, устойчивых и к пенициллинам, и к макролидам. Резистентность пневмококка к моксифлоксацину в большинстве регионов мира не превышает 0,1%, и в ближайшие годы роста резистентности пневмококка к этому препарату не ожидается. Отсутствие взаимодействий с циклоспорином позволяет использовать моксифлоксацин в трансплантологии.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.
«Врач», 2010, №10.



БОРЬБА
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ПРОДОЛЖАЕТСЯ
ПЕРЕОРИЕНТАЦИЯ
БОРЬБЫ
НА ЛИКВИДАЦИЮ
ТУБЕРКУЛЕЗА

Всемирный день борьбы с туберкулезом 2011

Несмотря на стремительное развитие медицины и фармакологии, человечеству до сих пор не удалось остановить туберкулез (ТБ). В настоящее время треть мирового населения инфицирована микобактериями ТБ, каждый год около 9 млн человек в мире заболевают ТБ и почти 2 млн умирают от этого заболевания. Чтобы повысить осведомленность населения о глобальной эпидемии ТБ и усилиях по его ликвидации, ВОЗ в 1993 г. объявила 24 марта (день, когда Роберт Кох сообщил об открытии им возбудителя ТБ) Всемирным днем борьбы с ТБ. Ежегодно в этот день члены партнерства «Остановить ТБ» (Stop TB Partnership) проводят по всему миру сотни мероприятий, призванных привлечь внимание мировой общественности к такой чрезвычайно важной проблеме, как ТБ.

Партнерство «Остановить ТБ»

В 1993 г. ВОЗ в ответ на угрожающий рост эпидемии ТБ выступила с инициативой «Остановить ТБ», в основу которой была положена стратегия DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course), а в 2000 г. для реализации цели ликвидации ТБ в мире по инициативе ВОЗ было создано партнерство «Остановить ТБ».

Сегодня в состав этого партнерства, действующего на базе штаб-квартиры ВОЗ, входят свыше 1200 международных организаций, стран, доноров из государственного и частного секторов, а также неправительственных и государственных организаций, совместная работа которых направлена на ликвидацию ТБ.

Глобальный план «Остановить ТБ» на 2011-2015 гг.

В 2006 году партнерство «Остановить ТБ» представило мировой общественности глобальный план на 2006-2015 гг., который содержал всестороннее описание действий и ресурсов, необходимых для реализации стратегии «Остановить ТБ», а также предусматривал решение следующих задач:

- к 2015 г. остановить рост заболеваемости ТБ и положить начало тенденции к ее снижению;
- к 2015 г. снизить уровни распространенности и смертности от ТБ на 50% по сравнению с 1990 г.;
- к 2050 г. ликвидировать ТБ как проблему общественного здравоохранения (один случай на миллион населения).

Прошло 5 лет. Заболеваемость ТБ в масштабах всего мира постепенно снижается, как и общая распространенность этого заболевания и смертность от него, однако, по мнению экспертов ВОЗ и партнерства «Остановить ТБ», прогресс происходит достаточно медленно. Так, партнерство «Остановить ТБ» подчеркивает, что если в ближайшее время не удастся активизировать усилия по борьбе с ТБ, то до 2015 г. еще около 40 млн человек заболеют ТБ и по меньшей мере 8 млн умрут от этого заболевания. Сегодня ТБ излечим, но для его лечения необходимо принимать комбинацию лекарственных препаратов на протяжении не менее 6 мес. В лабораториях большинства стран до сих пор используется метод диагностики ТБ вековой давности (микроскопия образца мокроты). До сих пор нет эффективной вакцины, которая могла бы предотвратить развитие легочного ТБ, самой распространенной формы этой болезни. Очень серьезную обеспокоенность продолжают вызывать ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) и распространение коинфекции ТБ/ВИЧ.

Таким образом, в связи с необходимостью активизировать борьбу с ТБ партнерство «Остановить ТБ» разработало новый глобальный план на 2011-2015 гг. под названием «Переориентация борьбы с ТБ на его ликвидацию». Этот план, предусматривающий более амбициозные цели

и более активные действия, представлен 13 октября 2010 г.

В нем акцентируют внимание на имеющихся сегодня пробелах в научных исследованиях по ТБ, которые необходимо заполнить в ближайшем будущем. В первую очередь это касается создания экспресс-тестов для диагностики ТБ, разработки менее продолжительных схем лечения и более эффективных вакцин. Согласно целям нового глобального плана эти задачи должны быть реализованы к 2015 г.

В настоящее время как минимум трети больных ТБ не проводят адекватную диагностику и не назначают надлежащее лечение. Поэтому в новом глобальном плане содержится подробная информация о путях обеспечения всеобщего доступа к противотуберкулезной помощи. Для этого понадобится модернизация диагностических лабораторий с внедрением новых тестов на ТБ взамен методов столетней давности, которые до сих пор применяются во многих странах, обеспечение доступа к высококачественным лекарствам и шаги по мобилизации дополнительных ресурсов.

Кроме того, глобальный план «Остановить ТБ» на 2011-2015 гг. предусматривает, что к 2015 г. все больные с ТБ-МЛУ должны пройти точную диагностику и получить эффективное лечение в соответствии с международными стандартами.

В зоне повышенного внимания находятся ВИЧ-инфицированные больные ТБ, смертность среди которых очень высока. Планируется к 2015 г. вдвое сократить смертность от ТБ, сопутствующего ВИЧ. Для этого все больные ТБ должны проходить тестирование на ВИЧ, и наоборот, все пациенты, получающие медицинскую помощь по поводу ВИЧ-инфекции должны проходить скрининг на ТБ. Все лица, живущие с ВИЧ, должны получать соответствующее профилактическое лечение или же при наличии ТБ адекватную противотуберкулезную терапию.

Глобальный план призывает к выделению 37 млрд долларов США на борьбу с ТБ в 2011-2015 гг. Эта сумма, по предварительной оценке, позволит провести диагностику и лечение 32 млн человек за пять лет.

Всемирный день борьбы с ТБ 2011: переориентация борьбы на ликвидацию ТБ

В 2011 г. продолжается начатая в прошлом году двухлетняя кампания «Борьба с ТБ продолжается», однако в этом году акцент Всемирного дня борьбы с ТБ сделан на задачах и целях представленного осенью прошлого года глобального плана «Остановить ТБ» на 2011-2015 гг. «Переориентация борьбы на ликвидацию ТБ».

Кампания этого года ставит перед нами задачу совершенно по-новому взглянуть на борьбу с ТБ: сделать так, чтобы каждый шаг вел к ликвидации этого заболевания.

Более подробную информацию можно получить на сайте <http://www.stoptb.org>

Подготовил Вячеслав Килимчук

