

МОКСИФЛОКСАЦИН — ФТОРХИНОЛОН НОВОГО ПОКОЛЕННЯ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТІ

Л.С. Страчунский, В.А. Кречиков

НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск, Россия

Резюме. Моксифлоксацин — новый 8-метоксихинолон широкого спектра действия с высокой активностью в отношении грам(+) и грам(-) аэробной микрофлоры, анаэробов и внутриклеточных возбудителей. Он обладает также активностью против микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая макролидо- и пенициллинорезистентные пневмококки и β-лактамазопродуцирующие штаммы *Haemophilus influenzae*. В контролируемых клинических исследованиях были продемонстрированы высокая клиническая эффективность и безопасность моксифлоксацина при внебольничной пневмонии, обострениях хронического бронхита, синусите, инфекциях кожи, мягких тканей, органов малого таза. В статье представлен обзор результатов микробиологических и клинических исследований действия моксифлоксацина.

Ключевые слова: моксифлоксацин, фторхинолоны, респираторные инфекции.

МОКСИФЛОКСАЦИН — ФТОРХИНОЛОН НОВОГО ПОКОЛЕННЯ З ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТІ

огляд літератури

Л.С. Страчунський, В.А. Кречиков

Резюме. Моксифлоксацин — новый 8-метоксихинолон широкого спектра дії з високою активністю по відношенню до грам(+) і грам(-) аеробної мікрофлори, анаеробів та внутрішньоклітинних збудників. Він має також активність по відношенню до мікроорганізмів, резистентних до інших класів антибактеріальних препаратів, включаючи макролідо- і пеніцилінорезистентні пневмококи і β-лактамазопродуцуючі штами *Haemophilus influenzae*. У контрольованих клінічних дослідженнях були продемонстровані висока клінічна ефективність та безпека моксифлоксацина при негоспітальній пневмонії, загостреннях хронічного бронхіту, синуситу, інфекціях шкіри, м'яких тканин, органів малого таза.

У статті наведен огляд результатів микробиологічних і клінічних досліджень дії моксифлоксацину.

Ключові слова: моксифлоксацин, фторхінолони, респіраторні інфекції.

MOXIFLOXACIN — THE NEW FLUOROQUINOLON WITH BROAD SPECTRUM OF ACTIVITY

THE LITERATURE REVIEW

L.S. Strachounski, V.A. Kretchikov

Summary. Moxifloxacin — new broad spectrum 8-methoxyquinolon with high activity against Gram(+) and Gram(-) microorganisms as well as against anaerobes and intracellular pathogens. It is also active against microorganisms that are resistant to other classes of antimicrobials, including penicillin- and macrolide-resistant pneumococci and β-lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. In the controlled clinical trials the high clinical efficacy and safety of moxifloxacin have been demonstrated for community-acquired pneumonia, exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, skin and soft tissue infections, pelvic inflammatory diseases.

In the article the literature review of microbiological studies and clinical trials on moxifloxacin is presented.

Key words: moxifloxacin, fluoroquinolones, respiratory tract infections.

Статья опубликована в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» N3, Том 3, 2001 г.

Печатается с разрешения редакции журнала

Адрес для переписки: Кречиков Владимир Анатольевич

214019, Россия, Смоленск, а/я 5. Факс: +7 (0812) 61 12 94.

E-Mail: zvall@antibiotic.ru

ВВЕДЕНИЕ

Когда появились первые хинолоны, никто не ожидал, что их ждет такое блестящее будущее: из небольшой группы препаратов, использовавшихся для лечения инфекций *мочевыводящих путей* (МВП), они превратились в один из доминирующих классов антибиотиков.

На протяжении более 20 лет налидиксовая кислота и ее производные использовались только

для лечения инфекций МВП. Вторая волна развития хинолонов связана с появлением фторированных соединений с гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, некоторых грамположительных возбудителей (*Staphylococcus aureus*), улучшенной фармакокинетикой, появлением форм для парентерального введения и, вследствие этого, расширением показаний для применения.

Классификация фторхинолонов [1, с дополнениями]

Поколение	Препарат	Спектр активности
I — нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	В основном грам(-) микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
II — «грамотрицательные» фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Грам(-) микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
III — «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин Темафлоксацин*	Повышена активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
IV — «респираторные» + «антианаэробные» фторхинолоны	Тровафлоксацин* Клинафлоксацин* Моксифлоксацин Гемифлоксацин** BMS-284756**	Повышена активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , анаэробов

* Отозван с рынка, ** на стадии клинических испытаний.

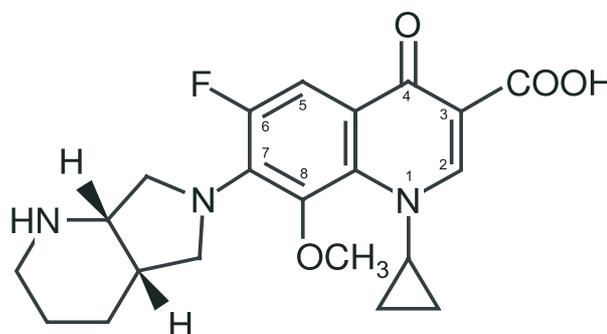
«Золотым стандартом» хинолонов II поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется для лечения многих инфекций. К недостаткам препаратов этого поколения следует отнести низкую активность в отношении пневмококков, хламидий, микоплазм и анаэробов. Эти недостатки преодолены при разработке новых фторхинолонов III-IV поколений (табл. 1). Одним из первых препаратов этой группы был левофлоксацин, активность которого против пневмококков и атипичных возбудителей превосходила предыдущие фторхинолоны.

Дальнейшие модификации химической структуры привели к появлению соединений, активных и в отношении анаэробов. Однако многие из вновь разработанных препаратов не достигли пациентов или были быстро отозваны с рынка вследствие развития тяжелых нежелательных реакций. Одним из новых препаратов, который стал успешно применяться, явился *моксифлоксацин* — представитель IV поколения фторхинолонов.

Наиболее важными в молекуле фторхинолонов, отвечающими за их антимикробные свойства, являются группы, занимающие позиции 1, 7 и 8. Циклопропиловая группа в положении 1 обеспечивает активность против грамотрицательных микроорганизмов (рис. 1). Присоединение дополнительного кольца в позиции 7 придает высокую активность по отношению к грамположительной микрофлоре, включая пневмококки. Добавление в структуру молекулы метоксигруппы в положении 8 привело к повышению активности в отношении анаэробов без увеличения риска потенциальной фототоксичности [3].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Моксифлоксацин, как и все фторхинолоны, действует бактерицидно благодаря ингибиро-



1-циклопропил-7[(S,S)-2,8-диаза-бицикло(4.3.0)-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолонкарбоновой кислоты гидрохлорид

Рис. 1. Химическая структура моксифлоксацина [2]

ванию ферментов класса топоизомераз — ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV (рис. 2). Эти ферменты выполняют строго определенные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации: ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели.

Основной мишенью моксифлоксацина в грамположительных микроорганизмах преимущественно является топоизомераза IV [7], а в грамотрицательных бактериях — ДНК-гираза [4].

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Развитие резистентности связано с мутациями в генах *gyrA* и *gyrB* (кодируют ДНК-гиразу), *parC* (*grlA*) и *parE* (*grlB*) — (кодируют топоизомеразу IV), а также в гене *norA* (кодирует мембранные белки, которые участвуют в активном выбросе — *эффлюк-*

Активність моксифлоксацина *in vitro* проти *S. pneumoniae*, мг/л

Автор [ссылка]	<i>S. pneumoniae</i>	Диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀
M. Jones et al. [9]	Пен-Ч (n=3603)	≤0,002–2,0	НД*	0,25
	Пен-УР (n=1267)	≤0,002–4,0	НД*	0,25
	Пен-Р (n=770)	0,01–4,0	НД*	0,25
J. Blondeau et al. [10]	Пен-Ч (n=501)	0,031–2,0	0,125	0,25
	Пен-УР (n=109)	0,031–0,125	0,125	0,25
	Пен-Р (n=11)	0,125–1,0	0,125	0,25
E. Losa et al. [11]	Пен-Ч (n=107)	0,03–0,25	0,12	0,25
	Пен-УР (n=80)	0,03–0,25	0,12	0,12
	Пен-Р (n=76)	0,03–2,0	0,12	0,25
A. Vuxbaum et al. [12]	Пен-Ч (n=1317)	0,01–0,5	0,125	0,25
	Пен-УР (n=40)	0,01–0,5	0,125	0,25
	Пен-Р (n=28)	0,01–0,5	0,125	0,25
С. Сидоренко и соавт. [13]	Все штаммы (N=190)	0,064–0,5	0,125	0,25

Пневмококки: Пен-Ч — пенициллиночувствительные, Пен-УР — умереннорезистентные к пенициллину, Пен-Р — пенициллинорезистентные.

*НД — нет данных.

се — фторхинолонов из клетки) [5]. Высокий уровень резистентности возникает вследствие сочетания этих механизмов [6].

Мутации, возникающие в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE*, значительно меньше влияют на активность моксифлоксацина, чем других фторхинолонов. Например, мутации у *S. aureus* в генах, кодирующих топоизомеразы, меньше снижают активность моксифлоксацина чем цiproфлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина, спарфлоксацина.

У *Escherichia coli* двойная мутация гена *gyrA* приводит к снижению IC₅₀¹ норфлоксацина, цiproфлоксацина и спарфлоксацина по сравнению с таковой у немутировавшего типа более чем в 500 раз, в то время как для моксифлоксацина этот показатель не превышает 12 раз [7, 8].

Эффлюкс (мутация в гене *norA*) значительно меньше влияет на активность гидрофобных препаратов, таких как моксифлоксацин, по сравнению с таковой у гидрофильных препаратов, например у цiproфлоксацина [7].

При применении моксифлоксацина вероятность развития резистентности у грамположительных микроорганизмов, возможно, ниже, чем при применении других фторхинолонов, что связано с его высоким сродством как к топоизомеразе IV, так и к ДНК-гиразе [5, 8].

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Моксифлоксацин обладает высокой активностью против грамположительных и грамотри-

¹ В данной работе степень влияния мутаций *gyrA* и *parC* на чувствительность *E. coli* к фторхинолонам оценивалась как IC₅₀ — концентрация фторхинолона, подавляющая активность фермента на 50%.

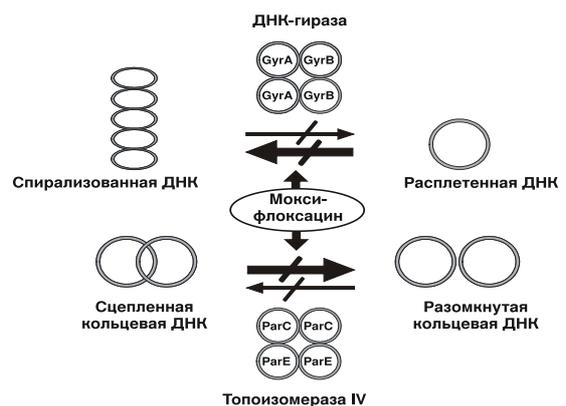


Рис. 2. Механизм действия моксифлоксацина

цательных микроорганизмов (включая микроорганизмы, устойчивые к другим классам антибиотиков), анаэробов и атипичных возбудителей.

Грамположительные микроорганизмы

Streptococcus pneumoniae

Моксифлоксацин высокоактивен в отношении *S. pneumoniae*. По данным одного из самых больших исследований [9], включавшем 5640 штаммов, 99,8% из них были чувствительны к препарату, 0,1% — умереннорезистентны, 0,1% — резистентны, МПК₉₀ составила 0,25 мг/л (табл. 2). Моксифлоксацин обладает также высокой активностью в отношении полирезистентных пневмококков: МПК₉₀ моксифлоксацина для 138 штаммов, устойчивых к пенициллину, эритромицину и тетрациклину, составила 0,5 мг/л [14].

По активности в отношении пневмококка моксифлоксацин превосходит другие фторхинолоны (за исключением ситафлоксацина и гемифло-

Сравнительная активность моксифлоксацина *in vitro* против *S. pneumoniae*, мг/л (n=5640) [9]

Антибиотик	Пен-Ч		Пен-Р	
	Диапазон МПК	МПК ₉₀	Диапазон МПК	МПК ₉₀
Моксифлоксацин	≤0,002–2	0,25	0,01–4	0,25
Пенициллин	≤0,03–0,06	0,06	2–>8	4
Амоксициллин/клавуланат	≤0,01–0,5	0,03	0,25–>16	4
Цефуроксим	≤0,12–1	≤0,12	≤0,12–64	8
Цефтриаксон	≤0,01–0,5	≤0,06	≤0,01–8	2
Эритромицин	≤0,03–>4	0,03	≤0,03–>4	4
Азитромицин	≤0,03–>4	0,06	≤0,03–>4	>4
Кларитромицин	≤0,01–>32	0,03	≤0,01–>32	>32

Пневмококки: Пен-Ч — пенициллиночувствительные, Пен-Р — пенициллинорезистентные.

флоксацина): он в 2 раза активнее спарфлоксацина [9] и гатифлоксацина [15], в 4–8 раз — левофлоксацина [9, 12], в 8 раз — ципрофлоксацина и офлоксацина [12].

По сравнению с β-лактамами и макролидами активность моксифлоксацина в отношении полирезистентных *S. pneumoniae* значительно выше (табл. 3) [9].

Streptococcus pyogenes

Значение МПК₉₀ моксифлоксацина для *S. pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А) составляет 0,06–0,25 мг/л. Моксифлоксацин в 2–4 раза активнее офлоксацина, ципрофлоксацина и левофлоксацина, обладает одинаковой активностью с гатифлоксацином [16, 17]. Наличие резистентности к макролидам не влияет на активность моксифлоксацина [17].

Staphylococcus aureus

Для метициллиночувствительных *S. aureus* (MSSA) МПК₉₀ моксифлоксацина находится в диапазоне 0,06–0,125 мг/л, в то время как для метициллинорезистентных штаммов (MRSA) МПК₉₀, по данным разных авторов, значительно различается — от 0,06 до 8 мг/л [18]. По рос-

сийским данным, МПК₉₀ моксифлоксацина для MRSA составила 0,125 мг/л, а диапазон МПК — 0,015–2 мг/л [19].

Моксифлоксацин в 8 раз активнее ципрофлоксацина и в 2–4 раза — левофлоксацина против MSSA [16, 18]. По данным М. Jones и соавт., моксифлоксацин является одним из самых активных в отношении стафилококков фторхинолоном: МПК₉₀ моксифлоксацина для MRSA, резистентных к ципрофлоксацину, составила 2 мг/л, что было равно МПК₉₀ ванкомицина [18].

Грамотрицательные микроорганизмы (табл. 4)

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*

Моксифлоксацин имеет очень высокую активность по отношению к *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, включая штаммы резистентные к аминопенициллинам, вследствие продукции β-лактамаз.

Escherichia coli

Как и все другие фторхинолоны, моксифлоксацин обладает высокой активностью по отношению к *E. coli*, при этом несколько уступая ципро-

Таблиця 4

Активность моксифлоксацина в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, мг/л

Микроорганизм [ссылка]	Диапазон МПК	МПК ₉₀
Грамположительные микроорганизмы		
<i>S. pneumoniae</i> [9]	≤0,002–4,0	0,25
<i>S. pyogenes</i> [17, 21]	0,06–0,25	0,25
<i>S. aureus</i> (MSSA) [18, 21]	0,03–0,12	0,12
<i>S. aureus</i> (MRSA) [18, 19, 21]	<0,06–4,0	0,06–8,0
Грамотрицательные микроорганизмы		
<i>H. influenzae</i> [9]	≤0,002–0,25	0,06
<i>M. catarrhalis</i> [9]	≤0,002–0,5	0,06
<i>E. coli</i> [20]	0,03–0,5	0,06
<i>Klebsiella spp.</i> [21]	0,06–4,0	0,5
<i>N. gonorrhoeae</i> [21]	0,004–0,125	0,015
<i>P. aeruginosa</i> [15, 20, 21]	0,12–64,0	8–>32

Таблиця 5

Активність моксифлоксацина в отношении внутриклеточних возбудителів, МПК₉₀, мг/л

Мікроорганізм	Моксифлоксацин	Левовфлоксацин	Ципрофлоксацин	Азитромицин	Кларитромицин	Еритромицин	Доксициклин	Ссылка
<i>C. trachomatis</i>	0,06	—	1–2	0,06–0,125	0,015	0,25–0,5	0,25	21, 24, 26
<i>C. pneumoniae</i>	0,06–1	1	1–2	0,125–0,25	0,06	0,125	0,25	23, 24, 25
<i>M. pneumoniae</i>	0,063–0,125	0,5	1	≤0,008	≤0,008–0,06	—	0,12	27, 28, 29
<i>M. hominis</i>	0,06	1	4	—	>32	≥16	4–16	28, 30
<i>U. urealyticum</i>	0,25	1	4	—	0,12	8	0,5–1	28, 30
<i>Legionella spp.</i>	0,016–0,06	0,016–0,03	0,06	0,5	≤0,004	0,12–0,5	8	31, 32

флоксацину, що, однак, не має клінічного значення [20, 21].

Klebsiella spp.

Моксифлоксацин більш активен, ніж β-лактамі антибіотики (амоксцилін/клавуланат, цефуросим), близько по активності до офлоксацину і незначительно поступає ципрофлоксацину [20, 21]. На штами *E. coli* і *K. pneumoniae*, продукує ESBL і резистентні до ципрофлоксацину, моксифлоксацин не діє [22].

Neisseria gonorrhoeae

Для моксифлоксацина характерна дуже висока активність проти *N. gonorrhoeae*, котра декількох нижче, ніж у ципрофлоксацина [21].

Pseudomonas aeruginosa

Моксифлоксацин поступає ципрофлоксацину по активності проти синьої палички. МПК₉₀ моксифлоксацина, по даним різних авторів, знаходиться в діапазоні від 8 до 32 мг/л і більше, а МПК₉₀ ципрофлоксацина — від 0,5 до 16 мг/л [15, 20, 21].

Внутриклеточні возбудители (табл. 5)

Chlamydia spp.

В отношении *C. trachomatis* моксифлоксацин переважає не тільки еритромицин, азитромицин, доксициклин і ципрофлоксацин, але і офлоксацин, що відкриває перспективи для його застосування в ліченні уrogenітальних інфекцій.

По активності проти *C. pneumoniae* моксифлоксацин знаходиться на одному рівні з левофлоксацином і більш активен по порівнянню з ципрофлоксацином.

Mycoplasma pneumoniae

Моксифлоксацин має більшу активність, ніж тетрациклин (МПК₉₀=0,25 мг/л), доксициклин, ципрофлоксацин і левофлоксацин, однак поступає кларитромицину і азитромицину [27, 28].

Mycoplasma hominis

По активності проти *M. hominis* моксифлоксацин значительно переважає доксициклин, кларитромицин, левофлоксацин і ципрофлоксацин [28, 30].

Ureaplasma urealyticum

Моксифлоксацин незначительно поступає кларитромицину і проявляє високу активність як в отношении чутливих (МПК₉₀—0,25 мг/л), так і резистентних до доксицикліну штамів (МПК₉₀ — 0,5 мг/л). Моксифлоксацин активнее доксицикліна, еритромицину, ципрофлоксацина і левофлоксацина [28, 30].

Legionella spp.

Моксифлоксацин переважає по активності ципрофлоксацин і такої класический антибіотик для лічення легионеллезної інфекції, як еритромицин, але декількох поступає кларитромицину і рифампіцину [31, 32].

Mycobacterium spp. (табл. 6)

Моксифлоксацин активен в отношении чутливих, так і полірезистентних штамів *M. tuberculosis* і переважає ципрофлоксацин, офлоксацин і левофлоксацин. МПК₉₀ моксифлоксацина для полірезистентних штамів складає 0,5 мг/л [33, 34].

Таблиця 6

Активність моксифлоксацина в отношении мікобактерій, МПК₉₀, мг/л

Мікроорганізм	Моксифлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Левовфлоксацин	Ізоніазид	Ссылка
<i>M. tuberculosis</i>	0,25	0,5	0,5	>0,25	0,1	33, 34
<i>M. kansasii</i>	0,06	1	—	0,5	—	33
<i>M. avium-intracellulare</i>	1	4	—	4	—	33

Активність моксифлоксацина в отношении анаэробов, мг/л [35, 36]

Микроорганізм	Діапазон МПК	МПК ₉₀
Анаэробные грамположительные кокки	0,008–2,0	0,25
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,125–2,0	0,5
<i>Fusobacterium spp.</i>	0,032–4,0	1,0
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25–0,5	0,5
<i>Clostridium difficile</i>	1,0–2,0	2,0

По отношению к атипичным микобактериям (*M. kansasii* и *M. avium-intracellulare*) моксифлоксацин превосходит ципрофлоксацин и левофлоксацин [33].

Анаэробы (табл. 7)

В отличие от фторхинолонов II–III поколений (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) моксифлоксацин обладает высокой активностью против анаэробов (как неспорообразующих, так и спорообразующих). По антианаэробной активности моксифлоксацин сравним с имипенемом, метронидазолом и клиндамицином [35, 36].

Постантибиотический эффект

Фторхинолоны обладают выраженным постантибиотическим эффектом (ПАЭ) против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, который в среднем равен 2 ч. ПАЭ моксифлоксацина для разных микроорганизмов составляет 1,2–3,1 ч при концентрации, равной 4·МПК, и увеличивается с возрастанием концентрации препарата. Например, ПАЭ для *S. pneumoniae* равен 2,2 ч при концентрации препарата 4·МПК и возрастает до 2,7 ч при его концентрации 10·МПК [37].

Фармакокинетика

Всасывание

Моксифлоксацин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь. Биодоступность составляет от 86% [38] до 91,8% [39]. При внутривенном введении 400 мг в течение 1 ч значения максимальной концентрации препарата в плазме (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (ПФК) незна-

чительно больше, чем при приеме 400 мг внутрь [38, 40].

Максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) в исследовании Н. Stass и соавт. [38, 39] составила 2,5 мг/л через 2 ч после приема внутрь 400 мг. В то же время в исследованиях R. Wise и соавт. [40] и A. Lubasch и соавт. [41] максимальная концентрация была 4,34–4,98 мг/л и достигалась через 1 ч. Прием пищи, включая молочные продукты, не влияет на всасывание моксифлоксацина [42, 43].

Распределение

При приеме внутрь моксифлоксацин имеет большой объем распределения (V_d): 3,08–3,55 л/кг [2, 38] и достигает высоких концентраций в тканях и жидкостях организма: в бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах, тканях верхнечелюстной пазухи и жидкости, покрывающей эпителий бронхов (табл. 8).

Концентрация моксифлоксацина в жидкостях дыхательных путей значительно превышает МПК₉₀ для основных возбудителей респираторных инфекций (табл. 4, 5).

Моксифлоксацин связывается с белками плазмы на 39,4–48%, что несколько выше, чем у ципрофлоксацина (35%) [2, 38].

Метаболизм

Моксифлоксацин метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием двух метаболитов: М1 (ацетилглюкуронид) и М2 (сульфопроизводное моксифлоксацина). М1 имеет высокую степень связывания с белками плазмы (89,5%), а М2 — практически не связывается — 4,8% (рис. 3) [38].

Выведение

При однократном приеме 400 мг моксифлоксацина внутрь более 96% дозы выводится через почки и желудочно-кишечный тракт, при этом с

Таблиця 8

Концентрации моксифлоксацина в жидкостях и тканях организма*

Локус [ссылка]	Максимальная концентрация (соотношение ткань/плазма)	Концентрация через 24 часа (соотношение ткань/плазма)
Слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи [44]	7,47 мг/кг (1,9)	1,47 мг/кг (2,5)
Бронхиальный секрет [45]	5,4 мг/кг (1,7)	1,1 мг/кг (2,1)
Альвеолярные макрофаги [45]	56,7 мг/л (18,6)	35,9 мг/л (70,0)
Жидкость, покрывающая эпителий бронхов [45]	20,7 мг/л (6,8)	3,6 мг/л (1,4)

* После приема 400 мг препарата внутрь.

Фармакокінетическіє свойства моксифлоксацина

Автор [ссылка]	Кол-во пациентов	Путь введения*	T _{max} , ч	C _{max} , мг/л	ПФК, мг/(л·ч)	V _d , л/кг	CL, л/ч	Кларитро, л/ч	T _{1/2} , ч
H. Stass, D. Kubitzka [38]	12	внутри	2,0	2,50	29,8	3,08	11,6	2,58	15,6
		внутривенно	1,0	3,62	34,6	2,05	11,6	2,61	15,4
R. Wise et al. [40]	8	внутри	1,0	4,98	45,49	—	8,87	1,34	8,32
		внутривенно	—	5,09	45,34	—	9,09	1,38	8,17
H. Stass et al. [2]	7	внутри	1,50	2,50	26,90	3,55	14,90	3,03	13,1
A. Lubasch et al. [41]	12	внутри	1,02	4,34	39,3	—	—	1,83	9,15

* Препарат вводился однократно в дозе 400 мг.

C_{max} — максимальная концентрация в плазме, T_{max} — время достижения C_{max}, ПФК — площадь под фармакокинетической кривой, V_d — объем распределения, CL — клиренс препарата из плазмы, Кларитро — почечный клиренс, T_{1/2} — период полувыведения.

мочой экскретируется 15,1–35,4% препарата [2, 38, 40]. В неизменном виде через почки выводится 19,4% дозы: в виде метаболита M1 — 2,5% и в виде метаболита M2 — 13,6%. С фекалиями в неизменном виде выводится 25,4% дозы и 35,5% — в виде метаболита M1.

По данным большинства авторов, период полувыведения составляет 12–13 ч, что больше, чем у ципрофлоксацина, офлоксацина и левофлоксацина. Длительный период полувыведения позволяет принимать препарат 1 раз в сутки в отличие от большинства фторхинолонов II поколения [2, 38, 40, 41]. Другие фармакокинетические параметры приведены в табл. 9.

Влияние возраста, заболеваний печени и почек

У взрослых возраст практически не влияет на фармакокинетические свойства моксифлоксацина, но значения максимальной концентрации препарата в плазме и ПФК несколько выше у пожилых женщин по сравнению с таковыми у молодых и пожилых мужчин [46].

В отличие от офлоксацина и левофлоксацина при легкой почечной недостаточности — клиренс

креатинина >30 мл/(мин·1,73 м²) — период полувыведения остается неизменным и составляет 14,5 ч [47]. Однако пока нет достаточной информации о применении моксифлоксацина при клиренсе креатинина <30 мл/(мин·1,73 м²) или при гемодиализе, поэтому препарат не следует назначать этим категориям пациентов.

У пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (n=8) значения C_{max}, ПФК и T_{1/2} оказались меньше, чем у здоровых добровольцев (n=10): C_{max} — 2,55 и 3,02 мг/л, ПФК — 25,1 и 32,8 мг/(л·ч), T_{1/2} — 11,7 и 13,4 ч соответственно [48]. В целом пока мало данных о применении моксифлоксацина у пациентов с печеночной недостаточностью.

Как видно из данных табл. 9, нет существенных различий между фармакокинетическими параметрами при приеме моксифлоксацина внутри и при внутривенном введении. Это позволит, при появлении на рынке формы для парентерального введения, использовать моксифлоксацин в ступенчатой терапии с ранним переходом на прием препарата внутри.

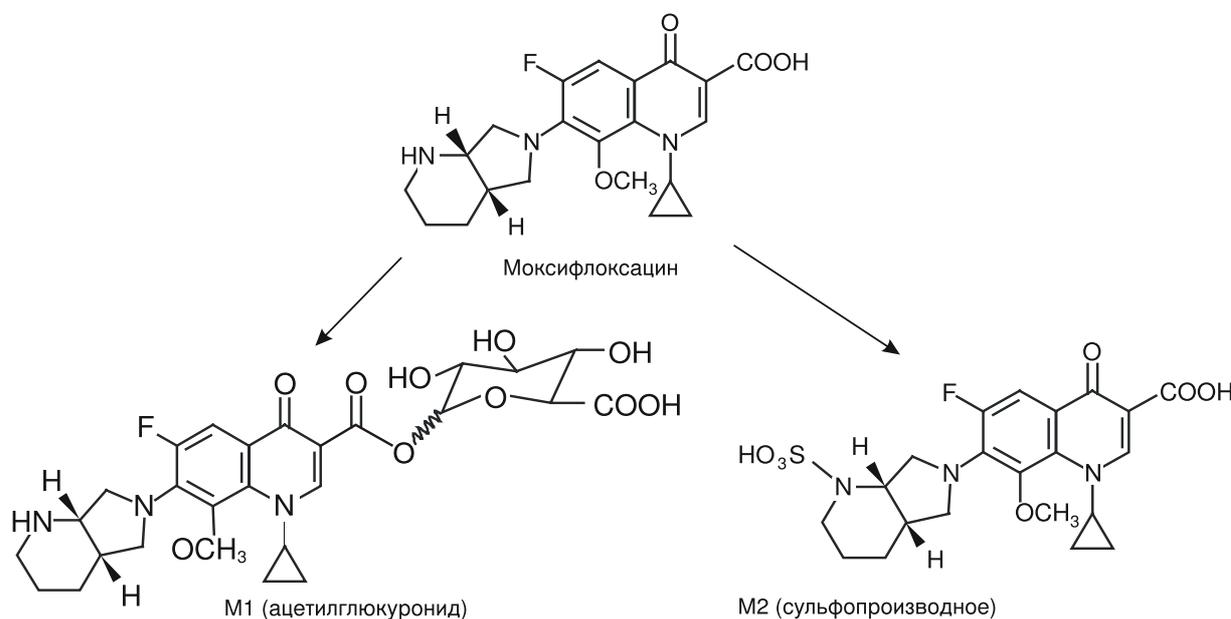


Рис. 3. Метаболизм моксифлоксацина в печени [38]

Фармакодинамічні властивості моксифлоксацина* [49]

Антибіотик	Доза	МПК, мг/л	ПФК/МПК	ПФК/МПК _{несв'яз.}
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раз в сутки	2	10	7
Ципрофлоксацин	750 мг 2 раз в сутки	2	14	10
Левовфлоксацин	500 мг 1 раз в сутки	1	50	35
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки	0,25	120	60

*Данні отримані в моделі *in vitro* з використанням полірезистентних штамів *S. pneumoniae*.

Фармакодинаміка

В наші часи більше уваги приділяється фармакодинамічним властивостям антибіотиків, які значно впливають на їх ефективність. Считается, що для фторхінолонів умовами ефективності являються значення відношень [49, 50]:

— максимальної концентрації в плазмі до МПК (C_{max}/MPC) більше 10,

— площі під фармакокінетичною кривою до МПК (ПФК/МПК) більше 100–125 (більше 40–50 для *S. pneumoniae*),

— площі під фармакокінетичною кривою до МПК фракції препарату, не зв'язаної з білками плазми (ПФК/МПК_{несв'яз.}) більше 25–30.

По результатам *in vitro* моделювання з використанням респіраторних патогенів, значення ПФК/МПК і ПФК/МПК_{несв'яз.} для моксифлоксацина вище, ніж для інших фторхінолонів (табл. 10).

Клінічне застосування

Моксифлоксацин вивчався при захворюваннях дихальних шляхів (внебольничная пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий синусит), інфекціях шкіри і м'яких тканин, а також при гінекологічних інфекціях.

Внебольничная пневмонія

Моксифлоксацин привертає особливу увагу при ліченні внебольничной пневмонії в зв'язі з його високою активністю в відношенні фактично всіх найбільш ймовірних збудителів, включаючи полірезистентні пневмококи, гемофіли, продуценти β-лактамази, а також внутріклеточні (атипічні) збудителі *M. pneumoniae* і *S. pneumoniae* [9, 25, 27].

Ні один з інших класів антибактеріальних препаратів не має такого широкого спектру активності і здатності подолати придбану резистентність респіраторних патогенів, як нові фторхінолони. Наприклад, до макролідів в останнє час часто відзначається асоційована резистентність: 45% пеніцилінорезистентних пневмококків стійкі до еритромицину [51], в той час як МПК₉₀ моксифлоксацина для таких штамів становить 0,5 мг/л [10].

Хороші мікробіологічні характеристики поєднуються з вигідною фармакокінетикою і фармакодинамікою моксифлокса-

цина: тривалий період напіввиведення, забезпечуючий одноразовий прийом, високі концентрації в тканинах бронхів і легких, оптимальні значення показників ПФК/МПК і ПФК/МПК_{несв'яз.} [49].

В огляді наведено дані 3 рандомізованих подвійних сліпих досліджень клінічної і бактеріологічної ефективності моксифлоксацина при внебольничной пневмонії (табл. 11). В 2 дослідженнях порівнювали ефективність моксифлоксацина і кларитромицину. По клінічній ефективності вони були рівні — 94–95% [52, 53]. По даним G. Hoffken і соавт., бактеріологічна ефективність моксифлоксацина була вище², ніж кларитромицину — 90 і 85% відповідно [53].

При внебольничной пневмококковой пневмонії клінічна ефективність моксифлоксацина виявилася такою ж, як у амоксициліну, а у пацієнтів, у яких був виділений нечутливий до пеніциліну пневмококк, була вище² — 89,7 проти 82,4%. Частота ерадикації збудителя становила 89,6 і 84,8% відповідно [54].

По даним метааналізу 4 багатокентрових досліджень, в яких порівнювали ефективність моксифлоксацина і кларитромицину або амоксициліну, при прийомі моксифлоксацина одужання настає в 91% випадків, а ерадикація збудителя — в 96% випадків порівняно з ерадикацією в 86% випадків для амоксициліну і в 90% — для кларитромицину [55]. МПК моксифлоксацина для пневмокока становить 0,125 мг/л незалежно від чутливості до пеніциліну або кларитромицину.

Обострение хронічного бронхіту

При ліченні загострення хронічного бронхіту, викликаного бактеріальними збудителями, в двох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях порівнювали дію моксифлоксацина і кларитромицину (табл. 12). Не було виявлено переваг ні одного з препаратів по клінічній ефективності після закінчення лікування [56, 57]. Однак слід відзначити, що бактеріологічна ефективність моксифлоксацина була статистично значимо вище, ніж кларитромицину: 91,3% проти 68,4% (95% ДІ³: 8,5 і 27,7%) [57].

² Данні про статистичну значимість різниць відсутні.

³ Довірливий інтервал.

Ефективність моксифлоксацина при ліченні внебольничной пневмонии

Авторы [ссылка], дизайн	Препараты сравнения	Кол-во пациентов	Режим дозирования	Курс, дней	Эффективность*, %		Вывод
					клини- ческая	бакте- риологи- ческая	
C. Fogarty et al. [52], Р, ДС	Мокси	194	400 мг 1 раз в сутки	10	94,8**	97,1	Мокси = Кларитро
	Кларитро	188	500 мг 2 раза в сутки	10	94,7**	96,0	
G. Hoffken et al. [53], Р, ДС	Мокси	180	200 мг 1 раз в сутки	10	93,9	90,6	КЭ: Мокси 200 мг = Мокси 400 мг = Кларитро БЭ: Мокси 200 мг = Мокси 400 мг = Кларитро
	Мокси	177	400 мг 1 раз в сутки	10	94,4	90,2	
	Кларитро	174	500 мг 2 раза в сутки	10	94,3	85,3	
P. Petipretz et al. [54], Р, ДС	Мокси	177	400 мг 1 раз в сутки	10	91,5	89,7	Мокси = Амокс
	Амокс	185	1 г 3 раза в сутки	10	89,7	82,4	

Мокси — моксифлоксацин, Кларитро — кларитромицин, Амокс — амоксициллин, КЭ — клиническая эффективность, БЭ — бактериологическая эффективность, Р — рандомизированное исследование, ДС — двойное слепое исследование.

* После окончания лечения, ** общая эффективность.

При терапии моксифлоксацином эрадикация *H. influenzae* наступала чаще (100%), чем при применении кларитромицина (83%), а частота эрадикации остальных микроорганизмов была одинаковой [56].

Аналогичная ситуация наблюдалась и в исследовании R. Wilson и соавт.: эрадикация *H. influenzae* наступила через 14 дней после окончания лечения в 90,9% случаев при приеме моксифлоксацина и в 53,5% — при приеме кларитромицина [57].

По результатам рандомизированного открытого исследования, моксифлоксацин превосходил по клинической эффективности амоксициллин/клавуланат (табл. 12) [58]. Частота выздоровления через 7 дней лечения моксифлоксацином была статистически значимо выше, чем при приеме амоксициллина/клавуланата: 96,2% против 91,6% соответственно (95% ДИ³: 0,4 и 8,7%).

При сравнении действия моксифлоксацина и азитромицина клиническая эффективность обоих препаратов была практически одинаковой — 85 и 81%, соответственно. Однако при назначении моксифлоксацина излечение наступало быстрее чем при лечении азитромицином: к 3-му дню терапии отметили разрешение симптомов 40% пациентов, принимавших моксифлоксацин, и 27% больных ($p=0,012$), лечившихся азитромицином (рис. 4).

К 3-му дню терапии вернулись к нормальной активности 36% больных, лечившихся моксифлоксацином, и 26% пациентов, принимавших азитромицин [59].

В исследовании С. DeAbate и соавт. клиническая эффективность моксифлоксацина и азитромицина была одинаковой (88%). Однако частота эрадикации *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* при

приеме моксифлоксацина (97 и 88%) была выше, чем при назначении азитромицина (83 и 62%) [60].

Как показал метаанализ 4 многоцентровых исследований, в которых сравнивали эффективность лечения обострения хронического бронхита моксифлоксацином и кларитромицином, при приеме моксифлоксацина клиническое излечение наступало в зависимости от превалирующего возбудителя в 92–100% случаев, а эрадикация микроорганизмов — в 96–98% случаев. Эрадикация *H. influenzae* при приеме моксифлоксацина наступала в 97% случаев против 72% при приеме кларитромицина [61].

В отличие от многих других антибиотиков моксифлоксацин достаточно принимать один раз в сутки более коротким курсом, что позволяет уменьшить количество дней нетрудоспособности и снизить расходы на лечение.

Острый синусит

Клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина сравнивалась с эффективностью цефуроксима в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях (табл. 13).

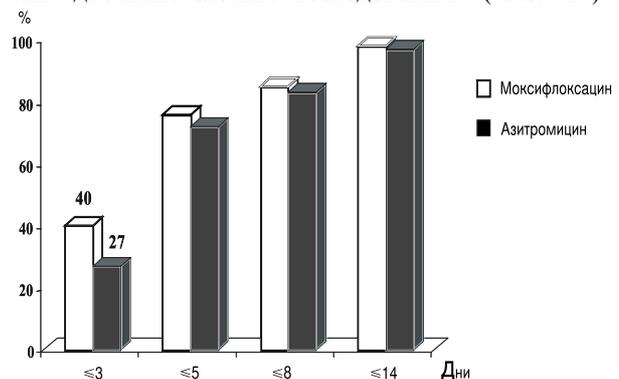


Рис. 4. Частота разрешения симптомов обострения хронического бронхита при приеме моксифлоксацина и азитромицина [59]

Эффективность моксифлоксацина при лечении обострений хронического бронхита

Авторы [ссылка], дизайн	Препараты сравнения	Кол-во пациентов	Режим дозирования	Курс, дней	Эффективность*, %		Вывод
					клиническая	бактериологическая	
S. Chodosh et al. [56], Р, ДС	Мокси	143	400 мг 1 раз в сутки	5	94,1	94,1	Мокси 5 дней = Мокси 10 дней = Кларитро
	Мокси	148	400 мг 1 раз в сутки	10	94,4	95,2	
	Кларитро	129	500 мг 2 раза в сутки	10	95,3	90,6	
R. Wilson et al. [57], Р, ДС	Мокси	322	400 мг 1 раз в сутки	5	94,4	91,3**	КЭ: Мокси = Кларитро БЭ: Мокси > Кларитро
	Кларитро	327	500 мг 2 раза в сутки	7	93,8	68,4**	
T. Schaberg et al. [58], Р, О	Мокси	261	400 мг 1 раз в сутки	5	96,2**	—	Мокси ≥ Амокс/клав
	Амокс/клав	251	625 мг 3 раза в сутки	7	91,6**	—	
S. Kreis et al. [59], Р, О	Мокси	179	400 мг 1 раз в сутки	5	84,9	—	Мокси = Азитро
	Азитро	176	500 мг 1 раз в сутки 1, 250 мг 1 раз в сутки в дни 2–5	5	81,3	—	

Мокси — моксифлоксацин, Кларитро — кларитромицин, Амокс/клав — амоксициллин/клавуланат, Азитро — азитромицин, КЭ — клиническая эффективность, БЭ — бактериологическая эффективность, Р — рандомизированное исследование, ДС — двойное слепое исследование, О — открытое исследование; * после окончания лечения, ** — статистически значимо.

Моксифлоксацин был или равен цефуроксиму [62], или превосходил его по клинической эффективности: 96,7 и 90,7% соответственно (95% ДИ³: 1,5 и 10,6%) [63]. Бактериологическая эффективность, по данным R. Siegert и соавт., также была статистически значимо выше при приеме моксифлоксацина: 94,5 и 83,5% (95% ДИ³: 3,6 и 19,7%) [63].

Метаанализ 4 многоцентровых исследований, в которых сравнивали эффективность моксифлоксацина и цефуроксима, показал, что при приеме фторхинолона излечение наступало в 79–95% случаев (в среднем — в 91%), а эрадикация микроорганизмов — в 89–100% (в среднем — в 96%). При приеме цефуроксима излечение наступало в 90% случаев, а эрадикация микроорганизмов — в 93% [64].

Инфекции кожи и мягких тканей

Для лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей моксифлоксацин применяли по 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. По результатам 3 рандомизированных двойных слепых исследований, моксифлоксацин не уступал по клинической и бактериологической эффективности цефалексину и комбинации цефалексина с метронидазолом (табл. 14) [65, 66, 67].

Уменьшение дозы моксифлоксацина до 200 мг существенно не влияло на клиническую эффективность: 95,2% — при приеме 200 мг и 100% — при приеме 400 мг [66].

Гинекологические инфекции

Воспалительные заболевания органов малого таза вызываются разнообразными микроорганизмами. Среди них преобладают возбудители, передаваемые половым путем (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*), а также аэробы семейства *Enterobacteriaceae*, стрептококки и анаэробы, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища — *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *G. vaginalis* и др. Поэтому препараты для терапии этих инфекций должны обладать высокой активностью в отношении данных микроорганизмов. Благодаря широкому спектру активности моксифлоксацина, включающему большинство возбудителей гинекологических инфекций, он может быть хорошей альтернативой традиционным 2–3-компонентным схемам лечения.

При терапии неосложненных воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки, 14 дней) был сравним по клинической эффективности

Таблиця 13

Эффективность моксифлоксацина при лечении острого синусита

Авторы [ссылка], дизайн	Препараты сравнения	Кол-во пациентов	Режим дозирования	Курс, дней	Эффективность*, %		Вывод
					клиническая	бактериологическая	
T. Burke et al. [62], Р, ДС	Мокси	223	400 мг 1 раз в сутки	10	89,7	—	Мокси = Цефур
	Цефур	234	250 мг 2 раза в сутки	10	89,3	—	
R. Siegert et al. [63], Р	Мокси	211	400 мг 1 раз в сутки	7	96,7**	94,5**	Мокси > Цефур
	Цефур	225	250 мг 2 раза в сутки	10	90,7**	83,5**	

Мокси — моксифлоксацин, Цефур — цефуроксим аксетил, Р — рандомизированное исследование, ДС — двойное слепое исследование.

* После окончания лечения, ** статистически значимо.

Таблиця 14

Эффективность моксифлоксацина при лечении инфекций кожи и мягких тканей

Авторы, ссылка, дизайн	Препараты сравнения	Кол-во пациентов	Режим дозирования	Курс, дни	Эффективность, %		Вывод
					клиническая	бактериологическая	
L. Parish et al. [65] Р, ДС	Мокси	180	400 мг 1 раз в сутки	7	90,0	91,2	Мокси = Цефал
	Цефал	171	500 мг 3 раза в сутки	7	90,6	91,2	
P. Leal del Rosal et al. [66] Р, ДС	Мокси	21	200 мг 1 раз в сутки	5–14	95,2	72,2	Мокси = Цефал
	Мокси	22	400 мг 1 раз в сутки	5–14	100,0	80,0	
	Цефал	26	500 мг 3 раза в сутки	5–14	88,5	80,0	
P. Leal del Rosal et al. [67] Р, ДС	Мокси	191	400 мг 1 раз в сутки	5–14	92,7	89,0	Мокси = Цефал ± Метро
	Цефал ± Метро	194	500 мг 3 раза в сутки 400 мг 3 раза в сутки	5–14	92,8	93,8	

Мокси — моксифлоксацин, Цефал — цефалексин, Метро — метронидазол, Р — рандомизированное исследование, ДС — двойное слепое исследование.

(96,6 и 98,0%) с комбинацией ципрофлоксацина (500 мг однократно), доксициклина (100 мг 2 раз в сутки) и метронидазола (500 мг 3 раз в сутки) в течение 14 дней [68].

Бактериологическая эффективность моксифлоксацина была выше⁴, чем в группе сравнения (92,5% и 88,2% соответственно).

Переносимость и нежелательные реакции

По данным метаанализа 26 клинических исследований, включавших 6178 пациентов, которые принимали моксифлоксацин (400 мг), частота нежелательных реакций составила 26% и была сравнимой (23%) с препаратами выбора при этих лечении этих заболеваний [69]. Наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота и диарея (14%), а также головокружение (3%) (табл. 15).

Метаанализ 20 клинических исследований⁵, включавших 4926 пациентов, показал, что при приеме моксифлоксацина (556 пациентов — по 200 мг, 4370 — по 400 мг) большинство нежелательных реакций были легкой или средней степени тяжести, проходили без лечения и не требовали отмены препарата. Наиболее частыми из них являлись тошнота (7,8%) и диарея (5,9%) [70].

В клинических исследованиях частота нежелательных реакций при приеме моксифлоксацина была аналогична частоте при приеме препаратов сравнения — кларитромицина [52, 53, 56, 57] амоксициллина [54]. Только по данным T. Burke и соавт., при приеме моксифлоксацина частота возникновения приступов тошноты была статистически значимо выше, чем при приеме цефуроксим аксетила (11 и 4% соответственно, $p=0,003$) [62]. Частота возникновения других не-

⁴ Данных о статистической значимости различий нет.

⁵ 5 исследований — острый синусит, 5 — внебольничная пневмония, 4 — обострение хронического бронхита, 3 — инфекции кожи и мягких тканей, 3 — другие заболевания. Сравнивали эффективность моксифлоксацина и препаратов выбора при лечении этих заболеваний.

желательных реакций оказалась аналогичной в группах сравнения.

Изменение лабораторных показателей

Метаанализ 20 клинических исследований показал, что у 1,2 % пациентов, принимавших моксифлоксацин, изменялись лабораторные показатели функций печени [70]. Сходные результаты получены в группах сравнения (1,2–1,8%).

Фототоксичность

В исследованиях *in vitro* [71], на животных [71] и на человеке [72, 73] моксифлоксацин не вызывал фототоксических реакций. Это особенно очевидно при сравнении моксифлоксацина с ломефлоксацином, при применении которого значительно (в 3–4 раза) повышается чувствительность кожи к световому излучению [72]. По результатам метаанализа, у 6178 пациентов, принимавших моксифлоксацин, не было отмечено реакций фототоксичности [69].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Как показал метаанализ, из 2650 пациентов, принимавших моксифлоксацин по 400 мг, удлинение интервала QT наблюдалось у 2,8%, что сходно с препаратами сравнения (2,2%) и ниже, чем при использовании кларитромицина (3,7%) [69]. Из более чем 1,2 млн человек, принимавших моксифлоксацин, только у 22 пациентов были отмечены клинически значимые изменения функции сердечно-сосудистой системы, 15 из которых были оценены как тяжелые [69].

Описан также случай тахикардии (120 ударов в минуту), продолжавшийся 45 мин после приема 400 мг моксифлоксацина. Повторный прием препарата не вызвал тахикардии [74].

При сравнении действия моксифлоксацина (400 мг) с плацебо у здоровых добровольцев удлинение интервала QT составило 6,9 мс для препарата и 3,5 мс — для плацебо [75]. Одновременный прием моксифлоксацина и препаратов, удлиняющих интервал QT, не приводил к дополнительному его удлинению [76].

Частота нежелательных реакций при приеме моксифлоксацина и других препаратов [70]

Нежелательная реакция	Моксифлоксацин 400 мг (n=4370)		Все препараты сравнения (n=3415)		β-лактамы (n=1669)		Макролиды (n=1166)		Другие препараты сравнения* (n=580)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Тошнота	339	7,8	194	5,7	50	3,0	59	5,1	85	14,7
Диарея	258	5,9	157	4,6	73	4,4	54	4,6	30	5,2
Головная боль	87	2,0	67	2,0	22	1,3	21	1,8	24	4,1
Головокружение	127	2,9	37	1,1	15	0,9	10	0,9	12	2,1
Рвота	76	1,7	62	1,8	8	0,5	17	1,5	37	6,4
Боль в животе	86	2,0	57	1,7	18	1,1	21	1,8	18	3,1
Диспепсия	59	1,4	39	1,1	19	1,1	13	1,1	7	1,2
Изменение печеночных тестов	52	1,2	51	1,5	30	1,8	14	1,2	7	1,2
Извращение вкуса	46	1,1	85	2,5	13	0,8	65	5,6	7	1,2

* Офлоксацин, доксициклин + метронидазол.

Влияние на костно-суставную систему

По данным R. Kubin и С. Reiter, у более чем 1,2 млн человек, принимавших моксифлоксацин, не выявлено случаев артритов и тендинитов. Однако считается, что необходимо продолжать наблюдения для оценки риска артротоксичности [69].

Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)

Наиболее частыми реакциями ЦНС являются головокружение (3%) [69, 70] и головная боль (2%) [70]. Усталость и бессонница встречаются значительно реже.

Влияние на микрофлору носоглотки и кишечника

Моксифлоксацин существенного не влияет на микрофлору носоглотки и кишечника: после окончания приема препарата за короткий период ее состав нормализуется [77, 78].

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием пищи, включая молочные продукты, и кальцийсодержащих препаратов не влияет на всасывание моксифлоксацина [42, 43, 79]. Железосодержащие препараты, антацид «Маалокс» (алюминия гидроксид + магния гидроксид), сукральфат (1 г однократно) при одновременном приеме с моксифлоксацином приводят к уменьшению его всасывания [80, 81, 82]. В связи с этим моксифлоксацин, как и другие фторхинолоны, не следует принимать одновременно с антацидами, препаратами железа и другими лекарственными средствами, содержащими катионы алюминия, магния, цинка, а также с мультиминеральными добавками.

При необходимости приема катионсодержащих препаратов следует соблюдать 2-часовой интервал до приема моксифлоксацина и 4-часовой интервал после приема.

Не выявлено клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме моксифлоксацина с пероральными контрацептивами (этилэстрадиол – 0,03 мг и левоноргестрел – 0,15 мг) [83], ранитидином (300 мг/сут) [81], дигоксином (0,25 мг/сут) [84], теофилином (800 мг/сут) [85], варфарином (25 мг/сут в течение 17 дней до приема первой дозы моксифлоксацина) [86].

Дозы и применение

Моксифлоксацин назначается взрослым пациентам (в возрасте 18 лет и старше) по 400 мг 1 раз в сутки. Рекомендуемая длительность его приема при внебольничной пневмонии – 10 дней, при обострении хронического бронхита – 5, при остром синусите – 7, при инфекциях кожи и мягких тканей – 7.

Таблетки следует принимать не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата. Нет необходимости в коррекции дозы при назначении пациентам с легкой почечной недостаточностью – клиренс креатинина выше 30 мл/(мин·1,73 м²).

Как и все другие фторхинолоны, моксифлоксацин не рекомендуется принимать детям и подросткам, беременным и женщинам, кормящим грудью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моксифлоксацин – новый фторхинолон IV поколения, обладающий высокой активностью в отношении грамположительных кокков, включая полирезистентные пневмококки, грамотрицательные бактерии, атипичные возбудители и анаэробы. Благодаря оптимальной фармакокинетике его можно принимать 1 раз в сутки. Препарат хорошо переносится больными, высокоэффективен при лечении инфекций дыхательных путей (острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), инфекций кожи, мягких тканей, органов малого таза. Перспективно применение моксифлоксацина при интраабдоминальных инфекциях.

Отсутствие существенных различий между фармакокинетическими параметрами моксифлоксацина при внутривенном и пероральном введении в скором будущем позволит применять его в ступенчатой терапии с ранним переходом на прием внутрь.

Фторхинолоны III–IV поколений открыли новый путь терапии инфекций дыхательных путей. Поэтому в современных руководствах по ле-

чению внебольничной пневмонии наряду с β -лактамами и макролидами рекомендуються и новые фторхинолоны, особенно в регионах, где появились полирезистентные пневмококки [87]. При полиэтиологических инфекциях (в гинекологии, абдоминальной хирургии и др.) применение моксифлоксацина позволит обеспечить более удобную и безопасную монотерапию и, вероятно, сократить затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quintiliani R., Owens R. Jr., Grant E. (1999) Clinical role of fluoroquinolones in patients with respiratory tract infections. *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 8(Suppl. 1): S28–S41.
2. Stass H., Dalhoff A., Kubitz A., Schuhly U. (1998) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42: 2060–2065.
3. Appelbaum P., Hunter P. (2000) The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 16: 5–15.
4. Ricci V., Piddock L. (1998) Characterization of the QRDR of *gyrA* of *Bacteroides fragilis* and role in fluoroquinolone resistance. *Proceedings of the 38th ICAAC⁶*, Sep. 24–27, 1998, San Diego, USA, p. 121.
5. Hooper D. (1999) Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates*, 2: 38–55.
6. Janoir C., Zeller V., Kitzis M.D., Moreau N.J., Gutmann L. (1996) High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutations in *parC* and *gyrA*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40: 2760–2764.
7. Schmitz F.-J., Fluit A., Scheuring S. et al. (1999) Analysis of mechanisms conferring quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microb. Infection*, 5(Suppl. 3): 102.
8. Schedletzky H., Wiedemann B., Heisig P. (1999) The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43(Suppl. B): 31–37.
9. Jones M., Staple A., Critchley I. et al. (2000) Benchmarking the *in vitro* activities of moxifloxacin and comparator agents against recent respiratory isolates from 377 medical centers throughout the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44: 2645–2652.
10. Blondeau J., Laskowski R., Vaughan D. (1997) *In vitro* activity of BAY 12-8039, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent. *Proceedings of the 37th ICAAC⁶*, 1997, poster F155.
11. Losa E., Morosini M., Almaraz F., Negri M., Baquero F. (1998) Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin against respiratory tract pathogens. *Proceedings of the 38th ICAAC⁶*, Sep. 24–27, 1998, San Diego, USA, p. 229.
12. Buxbaum A., Straschil U., Moser C., Graninger W., Georgopoulos A. (1999) Comparative susceptibility to penicillin and quinolones of 1385 *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43(Suppl B): 13–18.
13. Sidorenko S., Grudinina S., Kotosova L. (2000) Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from respiratory tract infections (RTI) of in patients in Moscow. *Proceedings of the 40th ICAAC⁶*, Sep. 17–20, 2000, Toronto, Canada, p. 109.
14. Johnson A., Livermore D., Warner M., James D., George R. (1999) Activity of moxifloxacin against invasive and multi-resistant pneumococci from England and Wales. *Proceedings of the 39th ICAAC⁶*, Sep. 26–29, 1999, San Francisco, USA, p. 255.
15. Milatovic D., Schmitz F., Brisse S., Verhoef J., Fluit A. (2000) *In vitro* activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44: 1102–1107.
16. Souli M., Weneersten C., Eliopoulos G. (1997) *In vitro* activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxyquinolone, against species representative of respiratory tract infections. *Proceedings of the 37th ICAAC⁶*, 1997, poster F126.
17. Blondeau J., Church D., Laskowski R., Borsos S. (1999) Comparative activity of moxifloxacin and other quinolones against macrolide sensitive and resistant *Streptococcus pyogenes*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 44(Suppl. A): 131.
18. Jones M., Visser M., Klootwijk M., Heisig P., Verhoef J., Schmitz F. (1999) Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linozolid, quinupristin–dalbapristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43: 421–423.
19. Kretchikov V.A., Dekhnic A.V., Pylayeva S.I., Kochetkov G.A., Kozlov R.S. (2001) Activity of old and new fluoroquinolones against nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a trauma hospital. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 17(Suppl. 1): S147.
20. Fass R. (1997) *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41: 1818–1824.
21. Woodcock J., Andrews J., Boswell F., Brenwald N., Wise R. (1997) *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41: 101–116.
22. Кречиков В., Эйдельштейн И. (2001) Активность левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении ципрофлоксациннечувствительных нозокомиальных штаммов, продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (ESBL). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 3(приложение 1): 23.
23. Roblin P., Kutlin A., Reznik T., Hammerschlag M. (1999) Activity of grepafloxacin and other fluoroquinolones and newer macrolides against recent clinical isolates of *Chlamydia pneumoniae*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 12: 181–184.
24. Donati M., Rodriguez Fermepin M., Olmo A., D'Apote L., Cevenini R. (1999) Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin, minocycline and azithromycin against *Chlamydia spp.* *J. Antimicrob. Chemother.*, 43: 825–827.
25. Roblin P., Hammerschlag M. (1998) *In vitro* activity of a new 8-methoxyquinolone, BAY 12-8039, against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42: 951–952.
26. Samra Z., Rosenberg S., Soffer Y., Dan M. (2001) *In vitro* susceptibility of recent clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* to macrolides and tetracyclines. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 39: 177–179.

⁶ Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

27. Duffy L., Kempf M., Crabb D., Wall W., Herrington J. (1999) *In vitro* activity of moxifloxacin and six other new antimicrobials against *Mycoplasma pneumoniae*. Proceedings of the 39th ICAAC⁶, Sep. 26–29, 1999, San Francisco, USA, p. 252.
28. Bebear C.M., Renaudin H., Boudjadja A., Bebear C. (1998) *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone against mycoplasmas. Antimicrob. Agents Chemother., 42: 703–704.
29. Takahata M., Shimakura M., Hori R. et al. (2001) *In vitro* and *in vivo* efficacies of T-3811ME (BMS-284756) against *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother., 45: 312–315.
30. Ullmann U., Schubert S., Krausse R. (1999) Comparative *in vitro* activity of levofloxacin, other fluoroquinolones, doxycycline and erythromycin against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. J. Antimicrob. Chemother., 43(Suppl. C): 33–36.
31. Schulin T., Wennersten C., Ferraro M., Moellering R. Jr, Eliopoulos G. (1998) Susceptibilities of *Legionella spp.* to newer antimicrobials *in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother., 42: 1520–1523.
32. Gomez-Lus R., Adrian F., del Campo R. et al. (2001) Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella spp.* Int. J. Antimicrob. Agents, 18: 49–54.
33. Gillespie S., Billington O. (1998) Activity of BAY 12-8039 against mycobacteria. Proceedings of the 8th ICID⁷, May 15–18, 1998, Boston, USA, p. 176.
34. Rivera-Martinez E., Perez-Gonzalez E., Garcia M., Orrantia-Gradin R., Hernandez-Oliva G., Torres-Gutierrez Rubro A. (1998) Determination of the *in vitro* susceptibility of different strains of *M. tuberculosis* to BAY 12-8039 and other antituberculosis agents. Proceedings of the 8th ICID⁷, May 15–18, 1998, Boston, USA, p. 173–174.
35. Nord C., Edlund C. (1997) Susceptibility of anaerobic bacteria to BAY 12-8039, a new methoxyquinolone. Clin. Microb. Infection, 3(Suppl. 2): 285.
36. MacGowan A., Bowker K., Holt H., Wootton M., Reeves D. (1997) BAY 12-8039, a new 8-methoxy-quinolone: comparative *in vitro* activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria. J. Antimicrob. Chemother., 40: 503–509.
37. Boswell F., Andrews J., Wise R., Dalhoff A. (1999) Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect. J. Antimicrob. Chemother., 43(Suppl. B): 43–49.
38. Stass H., Kubitzka D. (1999) Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. J. Antimicrob. Chemother., 43(Suppl. B): 83–90.
39. Ballow C., Lettieri J., Agarwal V., Liu P., Stass H., Sullivan J. (1999) Absolute bioavailability of moxifloxacin. Clin. Ther., 21: 513–522.
40. Wise R., Andrews J., Marshall G., Hartman G. (1999) Pharmacokinetics and inflammatory-fluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration. Antimicrob. Agents Chemother., 43: 1508–1510.
41. Lubasch A., Keller I., Borner K., Koeppe P., Lode H. (2000) Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother., 44: 2600–2603.
42. Lettieri J., Vargas R., Agarwal V., Liu P. (2001) Effect of food on the pharmacokinetics of a single oral dose of moxifloxacin 400 mg in healthy male volunteers. Clin. Pharmacokinet., 40(Suppl. 1): 19–25.
43. Stass H., Kubitzka D. (2001) Effects of dairy products on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers. Clin. Pharmacokinet., 40(Suppl. 1): 33–38.
44. Gehanno P., Stass H., Arvis P. (1999) Penetration of moxifloxacin (MXF) into sinus tissues following multiple oral dosing. Clin. Microb. Infection, 5(Suppl. 3): 138.
45. Soman A., Honeybourne D., Andrews J., Jevons G., Wise R. (1999) Concentrations of moxifloxacin in cerum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. J. Antimicrob. Chemother., 44: 835–838.
46. Sullivan J., Lettieri J., Liu P., Heller A. (2001) The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. Clin. Pharmacokinet., 40(Suppl. 1): 11–18.
47. Stass H., Halabi A., Delesen H. (1998) No dose adjustment needed for patients with renal impairment receiving oral BAY 12-8039 (M). Proceedings of the 38th ICAAC⁶, Sep. 24–27, 1998, San Diego, USA, p. 5.
48. Stass H., Kubitzka D. (1999) No dose adjustment is needed for moxifloxacin (MOX) in subjects suffering from hepatic impairment (HI). Clin. Microb. Infection, 5(Suppl. 3): 291.
49. Zhanel G., Walters M., Karlowsky J., Laing N., Hoban D. (2000) Activity of free (unbound) fluoroquinolone serum concentrations versus multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* using an *in vitro* pharmacodynamic model. Proceedings of the 40th ICAAC⁶, Sept. 17–20, 2000, Toronto, Canada, p. 7.
50. Wright D., Brown G., Peterson M., Rotschafer J. (2000) Application of fluoroquinolones pharmacodynamics. J. Antimicrob. Chemother., 46: 669–683.
51. Murray B. (1997) The growing threat of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Infect. Dis. Clin. Pract., 6: S21–S27.
52. Fogarty C., Grossman C., Williams J., Haverstock D., Church D. (1999) Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. Infect. Med., 16: 748–763.
53. Hoffken G., Meyer H., Sprenger K., Verhoef L. (1999) Efficacy and safety of moxifloxacin (MXF) vs clarithromycin (Claritro) for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). J. Antimicrob. Chemother., 44(Suppl. A): 127.
54. Petipretz P., Arvis P., Marel M. et al. (2001) Oral moxifloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest, 119: 185–195.
55. Krasemann C., Meyer J., Springsklee M. (1999) Moxifloxacin (MXF) in community-acquired pneumonia (CAP) — a bacteriologic and clinical meta-analysis. Clin. Microb. Infection, 5(Suppl. 3): 139.
56. Chodosh S., DeAvate C., Haverstock D., Aneiro L., Church D. (2000) Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Resp. Med., 94: 18–27.
57. Wilson R., Kubin R., Ballin I. et al. (1999) Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J. Antimicrob. Chemother., 44: 501–513.

⁷ International Congress on Infectious Diseases.

58. *Schaberg T.* (2000) Comparative effect of moxifloxacin and co-amoxiclav in the treatment of AECB. *Clin. Microb. Infection*, 6(Suppl. 1): 135.
59. *Kreis S., Herrera N., Golzar N. et al.* (2000) A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Clin. Outcomes Management*, 7: 33–37.
60. *DeAbate C., Mathew C., Warner J., Heyd A., Church D.* (2000) The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.*, 94: 1029–1037.
61. *Krasemann C., Meyer J., Springsklee M.* (1999) Moxifloxacin (MXF) in acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) – a bacteriologic and clinical meta-analysis. *Clin. Microb. Infection*, 5(Suppl. 3): 139.
62. *Burke T., Villanueva C., Mariano H. Jr. et al.* (1999) Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Clin. Ther.*, 21: 1664–1677.
63. *Siegert R., Gehanno P., Nikolaidis P. et al.* (2000) A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Respir. Med.*, 94: 337–344.
64. *Krasemann C., Meyer J., Springsklee M.* (1999) Moxifloxacin (MXF) in acute sinusitis (AS) – a bacteriologic and clinical meta-analysis. *Clin. Microb. Infection*, 5(Suppl. 3): 139.
65. *Parish L., Heyd A., Haverstock D., Church D.* (1999) Efficacy and safety of moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of mild to moderate acute uncomplicated skin and skin structure infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 44(Suppl. A): 137.
66. *Leal del Rosal P., Martínez R., Fabian G. et al.* (1999) Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalexin in the treatment of mild to moderate uncomplicated skin and soft tissue infections (uSSSI). *J. Antimicrob. Chemother.*, 44(Suppl. A): 148.
67. *Leal del Rosal P., Fabian G., Vick-Fragoso R.* (1999) Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalexin (with or without metronidazole) in the treatment of mild to moderate uncomplicated skin and skin structures infections (uSSSI). *Proceedings of the 39th ICAAC*⁶, Sep. 26–29, 1999, San Francisco, USA, p. 716.
68. *Heystek M., Tellarini M., Schmitz H., Krasemann C.* (1999) Efficacy and safety of moxifloxacin (Moxi) vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID). *J. Antimicrob. Chemother.*, 44(Suppl. A): 143.
69. *Kubin R., Reiter C.* (2000) Safety update of moxifloxacin: a current review of clinical trials and post-marketing observational studies. *Proceedings of the 40th ICAAC*⁶, Sep. 17–20, 2000, Toronto, Canada, p. 477.
70. *Springsklee M., Reiter C., Meyer J.* (1999) Safety and Tolerability Profile of Moxifloxacin (MXF). *Clin. Microb. Infection*, 5(Suppl. 3): 140.
71. *Vohr H., Wasinka-Kempka G., Ahr H.* (1996) Studies on the Phototoxic Potential of a new 8-Methoxy-quinolone: BAY 12-8039. *Proceedings of the 36th ICAAC*⁶, Sep. 15–18, 1996, New Orleans, USA, p. 103.
72. *Man I., Murphy J., Ferguson J.* (1999) Fluoroquinolone phototoxicity: a comparison of moxifloxacin and lomefloxacin in normal volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43(Suppl. B): 77–82.
73. *Ferguson J., Alajmi H., Kubin R., Dagget S., Saggi P.* (1998) A double-blind, placebo- and lomefloxacin-controlled human volunteer phototest study to determine the photosensitising potential of oral moxifloxacin (BAY 12–8039). *Proceedings of the 8th ICID*⁷, May 15–18, 1998, Boston, USA, p. 197.
74. *Siepmann M., Kirch W.* (2001) Tachycardia associated with moxifloxacin. *BMJ*, 322: 23.
75. *Kubitza D., Delesen H.* (2000) Influence of oral moxifloxacin on the QTs interval of healthy volunteers. *Proceedings of the 40th ICAAC*⁶, Sep. 17–20, 2000, Toronto, Canada, p. 475.
76. *Hollister A., Haverstock D., Choudhri S.* (2000) Moxifloxacin has a favorable cardiovascular safety profile in patients taking concomitant QTs prolonging drugs. *Proceedings of the 40th ICAAC*⁶, Sep. 17–20, 2000, Toronto, Canada, p. 476.
77. *Beyer G., Hiemer-Bau M., Ziege S., Edlund C., Lode H., Nord C.* (2000) Impact of moxifloxacin versus clarithromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 19: 548–550.
78. *Edlund C., Beyer G., Hiemer-Bau M., Ziege S., Lode H., Nord C.* (2000) Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on normal intestinal microflora. *Scand. J. Infect. Dis.*, 32: 81–85.
79. *Stass H., Ochmann K.* (1999) No significant interaction between oral moxifloxacin (MOX) and calcium supplements (CAS) in healthy volunteers (HV). *J. Antimicrob. Chemother.*, 44(Suppl. A): 132.
80. *Stass H., Kubitza D.* (2001) Effects of iron supplements on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in humans. *Clin. Pharmacokinet.*, 40(Suppl. 1): 57–62.
81. *Stass H., Boettcher M., Ochmann K.* (2001) Evaluation of the influence of antacids and H₂ antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400 mg dose to healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.*, 40(Suppl. 1): 39–48.
82. *Stass H., Schuhly U., Wandel C. et al.* (1999) Study to evaluate the interaction between oral moxifloxacin and sucralose in healthy volunteers. *Proceedings of the 39th ICAAC*⁶, Sep. 26–29, 1999, San Francisco, USA, p. 2.
83. *Sachse R., Stass H., Delesen H. et al.* (1999) Lack of interaction between moxifloxacin and combined oral contraceptive steroids. *Clin. Microb. Infection*, 5(Suppl. 3): 141.
84. *Stass H., Frey R., Kubitza D., Moller J.-G., Zuhlsdorf M.* (1999) Influence of orally administered moxifloxacin (MOX) on the steady pharmacokinetics (PK) of digoxin (D) in healthy mail volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 44(Suppl. A): 134.
85. *Stass H., Kubitza D.* (2001) Lack of pharmacokinetic interaction between moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, and theophylline. *Clin. Pharmacokinet.*, 40(Suppl. 1): 63–70.
86. *Muller F., Hundt H., Muir A. et al.* (1998) Study of the influence of once-daily 400 mg BAY 12-8039 (M) given once daily to healthy volunteers on PK and PD of warfarin (W). *Proceedings of the 38th ICAAC*⁶, Sep. 24–27, 1998, San Diego, USA, p. 4.
87. *Синопальников А., Страчунский Л.* (2001) Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 3: 54–68.