

# МОКСИФЛОКСАЦИН: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ В СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ

**Л.С. Страчунский, А.В. Веселов, В.А. Кречиков**

*НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия*

Моксифлоксацин – новый 8-метоксихинолон широкого спектра действия с высокой активностью в отношении как грам(+) и грам(–) аэробов, так и внутриклеточных возбудителей и анаэробов. Обладает активностью в отношении микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая пенициллино и макролидорезистентные пневмококки и β-лактамазопродуцирующие штаммы *Haemophilus influenzae*.

Высокая активность против перечисленных возбудителей и хороший фармакокинетический профиль позволяют применять моксифлоксацин для терапии респираторных инфекций. Одним из подходов является ступенчатая терапия, при которой моксифлоксацин, по данным многочисленных контролируемых клинических исследований, продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность у пациентов с внебольничной пневмонией.

В статье представлен обзор результатов клинических исследований ступенчатой терапии моксифлоксацином при лечении внебольничной пневмонии и сделана попытка оценить возможные перспективы его дальнейшего применения.

**Ключевые слова:** моксифлоксацин, фторхинолоны, пневмония, ступенчатая терапия.

## МОКСИФЛОКСАЦИН: СЬОГОДЕННЯ ТА МАЙБУТНЄ СТУПІНЧАТОЇ ТЕРАПІЇ.

**Л.С. Страчунський, А.В. Веселов, В.А. Кречиков**

Моксифлоксацин — новий 8-метоксихінолон широкого спектру дії з високою активністю у відношенні як до грам(+) і грам(-) аеробів, так і до внутрішньоклітинних збудників і анаеробів. Проявляє активність у відношенні до мікроорганізмів, резистентних до інших класів антибактеріальних препаратів, в тому числі пеніциліно- і макролідорезистентні пневмококи і β-лактомопродукуючі штами *Haemophilus influenzae*.

Висока активність проти перерахованих збудників і хороший фармакокінетичний профіль дозволяє застосовувати моксифлоксацин для терапії респираторних інфекцій. Одним із підходів є ступінчаста терапія, при якій моксифлоксацин, за даними багаточисельних контрольованих клінічних досліджень, продемонстрував високу клінічну ефективність і безпечність у пацієнтів з негоспітальною пневмонією.

В статті наведений огляд результатів клінічних досліджень ступінчастої терапії моксифлоксацином при лікуванні негоспітальної пневмонії та зроблена спроба оцінити можливі перспективи його подальшого застосування.

**Ключові слова:** моксифлоксацин, фторхінолони, пневмонія, ступінчаста терапія.

## MOXIFLOXACIN: THE PRESENT AND THE FUTURE IN THE SEQUENTIAL THERAPY

**L.S. Stratchounski, A.V. Veselov, V.A. Kretchikov**

Moxifloxacin is a new broad spectrum 8-methoxyquinolon with high activity against both 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 macrolid-resistant pneumococci and β-lactamaseproducing *Haemophilus influenzae*.

An excellent activity against the above mentioned pathogens and good pharmacokinetic profile allows to use moxifloxacin for monotherapy of respiratory tract infections. High clinical efficacy and safety of moxifloxacin has been demonstrated in treatment with sequential therapy of community acquired pneumonia in the controlled clinical trials.

The literature review of clinical trials on sequential (IV/PO) moxifloxacin therapy in patients with communityacquired pneumonia is presented in the article. An attempt to analyse the perspectives of further moxifloxacin usage is made.

**Key words:** moxifloxacin, fluoroquinolones, pneumonia, sequential therapy.

Статья опубликована в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», 2003, Том 5, №1.

Печатается с разрешения редакции журнала.

**Адрес для переписки:** Леонид Соломонович Страчунский

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

E-mail: cmac@antibiotic.ru

Из небольшой группы препаратов, ранее использовавшихся исключительно для лечения инфекций мочевыводящих путей, хинолоны превратились в один из доминирующих классов *антимикробных препаратов* (АМП).

Вторая волна в развитии хинолонов связана с появлением фторированных производных, обладающих гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая грамположительные возбудители инфек-

ций (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательную микрофлору, улучшенной фармакокинетикой, появлением форм для парентерального введения и вследствие этого — расширением показаний к применению.

«Золотым» стандартом хинолонов II поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется для лечения многих инфекций. Существенный недостаток препаратов этого поколения — низкая активность в отношении пневмококков, внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм) и анаэробов. Эта проблема разрешена с разработкой фторхинолонов III-IV поколений. Первым препаратом этой группы был левофлоксацин, который превосходил по активности против пневмококка и атипичных возбудителей предыдущие фторхинолоны, в связи с чем данное поколение получило название «респираторные», или «антипневмококковые», фторхинолоны.

Дальнейшие модификации химической структуры привели к появлению соединений, активных и в отношении анаэробов. Ряд новых препаратов (темафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин и клинафлоксацин) были потеряны вследствие развития тяжелых *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР). Единственным представителем фторхинолонов IV поколения, применяющимся в настоящее время, является моксифлоксацин.

Хороший фармакокинетический профиль моксифлоксацина и его формы выпуска как для парентерального применения, так и для приема внутрь позволяют использовать данный препарат для *ступенчатой антимикробной терапии* (САТ) различных инфекций, включая инфекционные болезни дыхательных путей.

## ХАРАКТЕРИСТИКА МОКСИФЛОКСАЦИНА

### Механизм действия

Моксифлоксацин, как и все фторхинолоны, вызывает бактерицидное действие за счет ингибирования ферментов класса топоизомераз — ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV. Основной мишенью моксифлоксацина в грамположительных микроорганизмах преимущественно является топоизомераза IV, а в грамотрицательных бактериях — ДНК-гираза [1].

Моксифлоксацин обладает высокой активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая микроорганизмы, устойчивые к другим классам АМП), атипичных возбудителей и анаэробов. Кроме того, в настоящее время отсутствуют данные о резистентности к моксифлоксацину основных возбудителей внебольничной пневмонии.

### Спектр активности

#### *Streptococcus pneumoniae*.

Моксифлоксацин высокоактивен в отношении *S. pneumoniae*. По данным одного из самых

больших исследований, 99,8% из 5640 штаммов были чувствительны к препарату, 0,1% — умеренно резистентны, 0,1% — устойчивы; МПК<sub>90</sub> составила 0,25 мг/л (табл. 1) [2]. Моксифлоксацин обладает также высокой активностью в отношении полирезистентных пневмококков: МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина для 138 штаммов, устойчивых к пенициллину, эритромицину и тетрациклину, составила 0,5 мг/л [3].

По активности в отношении пневмококка моксифлоксацин превосходит другие фторхинолоны (за исключением ситафлоксацина и гемифлоксацина): он в 2 раза активнее спарфлоксацина [2] и гатифлоксацина [4], в 4–8 раз активнее левофлоксацина [2, 5], в 8 раз активнее ципрофлоксацина и офлоксацина [5]. По сравнению с β-лактамами и макролидами активность моксифлоксацина в отношении полирезистентных *S. pneumoniae* значительно выше [2].

#### *Streptococcus pyogenes*.

Значение МПК<sub>90</sub> 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 [6, 7]. Резистентность к макролидам не влияет на активность моксифлоксацина [7].

#### *Staphylococcus aureus*.

Для метициллиночувствительных *S. aureus* МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина находится в диапазоне 0,06–0,125 мг/л, в то время как для метициллинорезистентных штаммов (MRSA) МПК<sub>90</sub>, по данным разных авторов, значительно различается: от 0,06 до 8 мг/л [8].

Таблица 1  
Активность моксифлоксацина в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов

Микроорганизм [ссылка]	Диапазон МПК, мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л
Грамположительные бактерии		
<i>S. pneumoniae</i> [2]	<0,002–4	0,25
<i>S. pyogenes</i> [7, 11]	0,06–0,25	0,25
<i>S. aureus</i> (MSSA <sup>1</sup> ) [8, 11]	0,03–0,12	0,12
<i>S. aureus</i> (MRSA <sup>2</sup> ) [8, 9, 11]	<0,06–4	0,06–8
Грамотрицательные бактерии		
<i>H. influenzae</i> [2]	<0,002–0,25	0,06
<i>M. catarrhalis</i> [2]	<0,002–0,5	0,06
<i>N. gonorrhoeae</i> [11]	0,004–0,125	0,015
<i>E. coli</i> [10]	0,03–0,5	0,06
<i>Klebsiella spp.</i> [11]	0,06–4	0,5
<i>P. aeruginosa</i> [4, 10, 11]	0,12–64	8 –>32

<sup>1</sup>MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*

<sup>2</sup>MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*

По данным российских исследователей, МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина для MRSA составила 0,06 мг/л, а диапазон МПК — 0,03–2 мг/л [9]. Моксифлоксацин в 8 раз активнее ципрофлоксацина и в 2–4 раза активнее левофлоксацина против MSSA [6, 8].

По данным М. Jones и соавт., моксифлоксацин является одним из самых активных в отношении стафилококков фторхинолоном: МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина для MRSA, резистентных к ципрофлоксацину, составила 2 мг/л, что равно МПК<sub>90</sub> ванкомицина [8].

#### *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.*

Моксифлоксацин имеет очень высокую активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, включая штаммы, резистентные к аминопеницилинам вследствие продукции β-лактамаз.

Следует отметить, что у определенной категории пациентов, особенно пожилого возраста, высок риск развития внебольничной пневмонии, вызванной грамотрицательными возбудителями, в частности *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, которые наряду с *Pseudomonas aeruginosa* являются этиологической причиной развития нозокомиальной пневмонии.

#### *Escherichia coli.*

Как и все другие фторхинолоны, моксифлоксацин обладает высокой активностью в отношении *E. coli*, однако *in vitro* несколько уступает ципрофлоксацину, что, однако, не имеет клинического значения [10, 11].

#### *Klebsiella spp.*

Моксифлоксацин более активен, чем большинство β-лактаманых АМП, близок по активности к офлоксацину и незначительно уступает ципрофлоксацину [10, 11]. На штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*, резистентные к ципрофлоксацину, моксифлоксацин не действует [12].

#### *Pseudomonas aeruginosa.*

Моксифлоксацин уступает ципрофлоксацину по активности против синегнойной палочки. МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина, по данным разных авторов, находится в диапазоне 8–32 мг/л и более, а МПК<sub>90</sub> ципрофлоксацина — 0,5–16 мг/л [4, 10, 11].

#### *Neisseria gonorrhoeae.*

Для моксифлоксацина характерна очень высокая активность против *N. gonorrhoeae*, которая *in vitro* лишь несколько ниже, чем у ципрофлоксацина [11].

#### *Chlamydia spp.*

В отношении *C. trachomatis* моксифлоксацин превосходит эритромицин, азитромицин, доксициклин, ципрофлоксацин и офлоксацин, что открывает перспективы для его применения в лечении урогенитальных инфекций (табл. 2).

По активности против *C. pneumoniae* моксифлоксацин находится на одном уровне с левофлоксацином и более активен, чем ципрофлоксацин.

#### *Mycoplasma pneumoniae.*

Моксифлоксацин обладает большей активностью, чем тетрациклин (МПК<sub>90</sub> = 0,25 мг/л), доксициклин, ципрофлоксацин и левофлоксацин, однако уступает кларитромицину и азитромицину [13, 14].

#### *Mycoplasma hominis.*

По активности против *M. hominis* моксифлоксацин значительно превосходит доксициклин, кларитромицин, левофлоксацин и ципрофлоксацин [14].

#### *Ureaplasma urealyticum.*

Моксифлоксацин незначительно уступает кларитромицину и проявляет высокую активность как в отношении чувствительных (МПК<sub>90</sub> — 0,25 мг/л), так и резистентных к доксициклину штаммов (МПК<sub>90</sub> — 0,5 мг/л). Моксифлоксацин активнее доксициклина, эритромицина, ципрофлоксацина и левофлоксацина [14, 15].

#### *Legionella spp.*

Моксифлоксацин превосходит по активности ципрофлоксацин и такой классический АМП для лечения легионеллезной инфекции, как эритромицин, но несколько уступает кларитромицину и рифампицину [16, 17].

#### *Mycobacterium spp.*

Моксифлоксацин превосходит по активности ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин в отношении *M. tuberculosis*, включая полирезистентные штаммы. МПК<sub>90</sub> для моксифлоксацина

Таблица 2

Активность моксифлоксацина в отношении внутриклеточных возбудителей

Микроорганизм	МПК <sub>90</sub> , мг/л							Ссылка
	Мокси-флоксацин	Лев-офлоксацин	Ципро-флоксацин	Азитро-мицин	Кларитро-мицин	Эритро-мицин	Докси-циклин	
<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	23–25
<i>M. pneumoniae</i>	0,063–0,125	0,5	1	≤0,008	≤0,008–0,06	–	0,12	27–29
<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

составила 2 мг/мл, в то время как для ципрофлоксацина, так и для офлоксацина данный показатель был равен 8 мг/мл [18, 19].

По отношению к атипичным микобактериям (*M. kansasii* и *M. avium intracellulare*) моксифлоксацин превосходит ципрофлоксацин и левофлоксацин [18].

#### Анаэробы.

В отличие от фторхинолонов II–III поколений (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) моксифлоксацин обладает высокой активностью против анаэробов, причем как неспорообразующих, так и спорообразующих. По своей антианаэробной активности моксифлоксацин сравним с имипенемом, метронидазолом и клиндамицином [20, 21].

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА

Моксифлоксацин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме внутрь. Его биодоступность варьирует от 86 [22] до 91,8% [23]. При внутривенном введении 400 мг в течение 1 ч максимальная концентрация препарата в плазме ( $C_{max}$ ) и площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) незначительно больше, чем при приеме 400 мг внутрь [22, 24].

$C_{max}$  в исследовании H. Stass и соавт. [22] составила 2,5 мг/л через 2 ч после приема внутрь 400 мг препарата. В то же время в исследованиях R. Wise и соавт. [24], A. Lubasch и соавт. [25] максимальная концентрация 4,34–4,98 мг/л достигала через 1 ч. Прием пищи, включая молочные продукты, не влияет на всасывание моксифлоксацина [26, 27].

При приеме внутрь моксифлоксацин имеет большой объем распределения ( $V_d$ ): 3,08–3,55 л/кг [22] и достигает высоких концентраций в тканях и жидкостях организма: в бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах, тканях верхнечелюстной пазухи и жидкости, покрывающей эпителий бронхов (табл. 3).

Концентрация моксифлоксацина в жидкостях дыхательных путей значительно превышает МПК<sub>90</sub> для основных возбудителей респираторных инфекций.

Моксифлоксацин связывается с белками плазмы на 39,4–48%, что несколько выше, чем у ципрофлоксацина (35%). Метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием двух метаболитов: М1 — ацетилглюкуронида и М2 — сульфопроизводное моксифлоксацина [22].

При однократном приеме 400 мг моксифлоксацина внутрь более 96% дозы выводится через почки и ЖКТ, при этом с мочой экскретируется 15,1–35,4% препарата [22, 24]. В неизменном виде через почки выводится 19,4% дозы, в виде метаболита М1 — 2,5%, метаболита М2 — 13,6%. С фекалиями в неизменном виде выводится 25,4% дозы и 35,5% — в виде метаболита М1.

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 [22, 24, 25].

#### Влияние возраста, болезней печени и почек

У взрослых возраст практически не влияет на фармакокинетические свойства моксифлоксацина, но значения  $C_{max}$  и ПФК несколько выше у пожилых женщин, чем у молодых и пожилых мужчин [28].

В отличие от офлоксацина и левофлоксацина при легкой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) период полувыведения моксифлоксацина остается неизменным и составляет 14,5 ч [29].

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 [30]. В целом имеется мало данных о применении моксифлоксацина у пациентов с печеночной недостаточностью.

Существенных различий между фармакокинетическими параметрами при приеме моксифлоксацина внутрь и при внутривенном введении нет. Это позволяет использовать моксифлоксацин в

Таблица 3

Концентрации моксифлоксацина в жидкостях и тканях организма\*

Локус [ссылка]	Максимальная концентрация (соотношение ткань/плазма)	Концентрация через 24 ч (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.

САТ с ранним переходом на прием препарата внутрь.

**ФАРМАКОДИНАМИКА**

В настоящее время большее внимание уделяется фармакодинамическим свойствам АМП, которые значительно влияют на их эффективность. Считается, что для фторхинолонов условиями эффективности являются [31, 32]:

- отношение  $C_{max}$  к минимальной подавляющей концентрации (МПК), то есть ( $C_{max}/МПК$ ), более 10;
- отношение ПФК к МПК (ПФК/МПК) более 100–125 (более 40–50 для *S. pneumoniae*);
- отношение ПФК к МПК фракции препарата, несвязанной с белками плазмы (ПФК/МПК<sub>несвяз.</sub>) более 25–30.

По результатам исследований *in vitro* моделирования с использованием респираторных патогенов, значения ПФК/МПК и ПФК/МПК<sub>несвяз.</sub> для моксифлоксацина выше, чем для других фторхинолонов (табл. 4).

**ПОНЯТИЕ О САТ**

Расходы стационаров на приобретение лекарственных средств в среднем составляют 15–20% от бюджета. Из них на долю АМП приходится 50–60%, что заставляет искать новые подходы к их более рациональному применению [33, 34].

Одним из таких подходов является САТ. Применение подобной методики позволило снизить в США количество койко-дней на 440 000 в год, что привело к экономии около 440 млн долларов за год [35].

В англоязычной литературе имеются несколько терминов с одинаковым содержанием: *sequential therapy*, *streamline therapy*, *step down therapy*, *switch therapy*, *follow on therapy* — двухэтапное применение АМП с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинических и лабораторных данных. Основная идея САТ заключается в сокращении длительности парентерального введения АМП, что может значительно уменьшить стоимость лечения

и сократить срок пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии (см. рисунок).

Несмотря на очевидные преимущества САТ, в силу разных причин (отсутствие пероральных АМП, сомнения в их эффективности, сложившиеся стереотипы и т. д.) она не всегда применяется на практике. По данным R. Quintiliani и соавт. [36], 75% госпитализированных пациентов с различными инфекциями могли быть переведены с парентерального на пероральный путь введения АМП.

Перечень болезней, при которых проведены контролируемые клинические испытания САТ, включает пневмонию, инфекции урогенитального тракта, кожи и мягких тканей, остеомиелит, интраабдоминальные инфекции [37, 38]. Однако наибольшее число работ проведено по САТ внебольничной пневмонии.

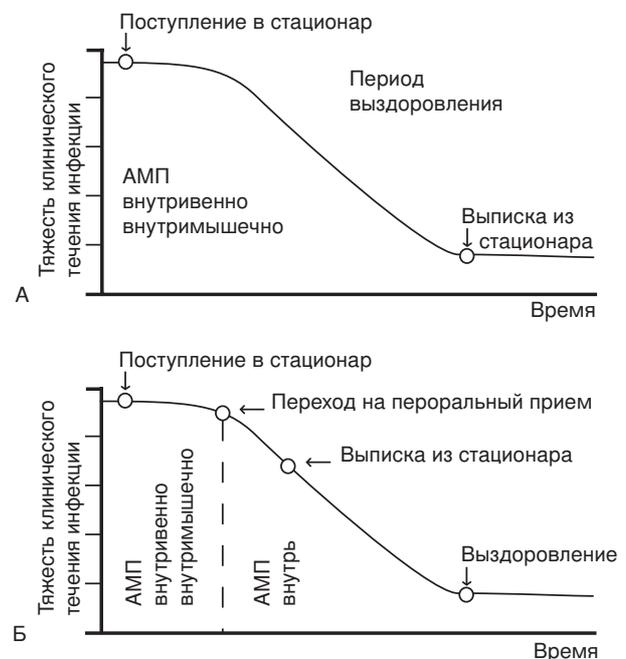


Рисунок. Традиционный (А) и ступенчатый (Б) подходы к лечению тяжелой внебольничной пневмонии (Ramirez J.A., Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1995; 22: 219–223)

**Фармакодинамические свойства моксифлоксацина\* [31]**

**Таблица 4**

Антибиотик	Доза	МПК, мг/л	ПФК МПК	ПФК МПК <sub>несвяз.</sub>
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раза в сутки	2	10	7
Ципрофлоксацин	750 мг 2 раза в сутки	2	14	10
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в сутки	1	50	35
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки	0,25	120	60

\* Данные получены в *in vitro* модели с использованием полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*. ПФК – площадь под фармакокинетической кривой.

## Преимущества САТ

### Для пациента

Уменьшение количества инъекций, благодаря чему лечение становится более комфортным и снижается риск возникновения постинъекционных осложнений — флебитов, абсцессов, катетер-ассоциированных инфекций.

В случае положительной динамики болезни и отсутствия необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях, требующих пребывания в стационаре, пациент может выписаться раньше и продолжать лечение на дому, что благоприятно сказывается на его психоэмоциональном состоянии.

Сокращение срока госпитального лечения позволяет снизить частоту нозокомиальных инфекций [39].

### Для стационара

Уменьшение затрат в связи с меньшей стоимостью пероральных АМП.

Уменьшение расходов при применении пероральных АМП, что связано с устранением дополнительных затрат на введение парентеральных препаратов: специальные медицинские принадлежности (шприцы, иглы, системы для введения инфузионных растворов, перчатки, дезинфектанты и др.), стерилизация, рабочее время медицинского персонала, терапевтический лекарственный мониторинг (при применении аминогликозидов, ванкомицина), утилизация шприцев, игл и других расходных материалов.

Ранняя выписка больного из стационара, так как пероральные АМП можно принимать в домашних условиях.

Снижение риска возникновения нозокомиальной инфекции, в том числе и постинъекционных осложнений, и расходов, связанных с их лечением.

## Ограничения САТ

Наряду с преимуществами можно выделить определенные клинические и экономические ограничения САТ. Первые из них связаны с тем, что существует риск клинической неэффективности вследствие снижения комплаентности пациента при приеме пероральных АМП (то есть желания пациента выполнять назначения врача).

Основными факторами, влияющими на этот показатель, являются свойства АМП, характер течения болезни (острое, хроническое), поведение медицинского персонала, индивидуальные особенности пациента, его приверженность проводимой терапии, что зависит от кратности приема препарата, длительности курса терапии, лекарственной формы, связи с приемом пищи, переносимости.

Показана прямая зависимость между частотой приема АМП и приверженностью пациента: при однократном приеме она составила 84%, при двукратном — 75% и при трехкратном — 59%. Поэтому предпочтение следует отдавать пероральным АМП, которые можно назначать 1–2 раза в сутки [40].

Лекарственные взаимодействия, существенно влияя на биодоступность отдельных пероральных АМП, могут быть причиной снижения их эффективности. Так, антациды, препараты железа и кальций (молочные продукты) снижают всасывание пероральных фторхинолонов, тетрациклина, поэтому пациенту, получающему эти препараты, следует соблюдать двухчасовой интервал между приемом указанных АМП.

Относительные экономические недостатки САТ связаны с ранней выпиской и продолжением лечения в амбулаторных условиях, что вынуждает самого пациента покупать препарат для завершения курса лечения. Однако это меньше касается больных, имеющих медицинскую страховку (полис) или льготы на приобретение лекарственных препаратов.

Таблица 5

Критерии перевода больного на пероральный АМП [41 с изменениями]

Основные (клинические) критерии	Дополнительные критерии	
	микробиологические	фармакологические
Температура тела <38 °С в течение 24–48 ч	Выделение возбудителя	Наличие соответствующего АМП
Тенденция к нормализации показателей клинического анализа крови, снижению С-реактивного белка	Известна чувствительность возбудителя к АМП	Достаточная биодоступность АМП
Улучшение/стабилизация клинической картины	Моно- или комбинированная терапия	Спектр активности АМП
Возможность перорального приема пищи и жидкости		
Отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ		
Низкая вероятность лекарственных взаимодействий		

### Сроки и условия перевода пациента на пероральный прием АМП

Важный фактор при САТ — срок перевода пациента на пероральный путь введения АМП. Ориентиром могут служить стадии инфекции.

R. Quintiliani и соавт. [42] выделяют три стадии инфекционного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении:

- I стадия продолжается 2–3 дня и характеризуется нестабильной клинической картиной, возбудитель и его чувствительность к АМП, как правило, неизвестны, антибактериальная терапия носит эмпирический характер, чаще всего назначают препарат широкого спектра действия;
- на II стадии клиническая картина стабилизируется или улучшается, возбудитель и его чувствительность могут быть установлены, что позволяет провести коррекцию терапии;
- на III стадии (примерно через 7 дней от начала болезни) наступает выздоровление, и антибактериальная терапия может быть завершена.

Оптимальное время для перевода пациента на пероральную терапию — II стадия инфекционного процесса. Выделяют клинические, микробиологические и фармакологические критерии перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии (табл. 5).

### Требования к пероральным АМП

Выбирая пероральный АМП, необходимо учитывать спектр его активности, фармакокинетические характеристики, взаимодействие с другими препаратами, переносимость, а также достоверные данные о его клинической эффективности при лечении конкретной болезни. Предпочтение следует отдавать препарату с наибольшей биодоступностью, ее необходимо учитывать и при определении дозы.

При назначении лечения врач должен быть уверен, что концентрация АМП в очаге инфекции будет превосходить МПК для возбудителя. Наряду с этим следует учитывать такие фармакодинамические параметры, как время сохранения концентрации выше МПК, ПФК, ПФК выше МПК и др.

После выбора перорального АМП и перевода пациента на второй этап САТ необходимо продолжать динамический контроль за его клиническим состоянием, переносимостью препарата и приверженностью к проводимой терапии. Назначая пероральный АМП, следует всегда иметь в виду спектр его нежелательных реакций. Например, при использовании  $\beta$ -лактамов выше риск возникновения аллергических реакций, фторхинолоны не рекомендуют применять у детей, беременных и кормящих женщин вследствие негативного влияния на развитие хрящевой ткани.

В случае развития у пациента НЛР в первую очередь следует определить их связь с АМП, тяжесть течения и только потом принимать решение об отмене препарата.

Выбор оптимального АМП для САТ — непростая задача. P. Jewesson [43] приводит характеристики «идеального» перорального АМП для второго этапа ступенчатой терапии (табл. 6).

В зависимости от перорального АМП выделяют четыре варианта САТ [43]:

- 1) парентерально и внутрь назначают один и тот же АМП, пероральный АМП обладает хорошей биодоступностью;
- 2) парентерально и внутрь назначают один и тот же АМП, пероральный препарат имеет низкую биодоступность;
- 3) парентерально и внутрь назначают разные АМП, оральные АМП обладают хорошей биодоступностью;
- 4) парентерально и внутрь назначают разные АМП, пероральный препарат имеет низкую биодоступность.

Идеальным является первый вариант. Например, фторхинолон (ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно, а далее — внутрь.

Таким образом, САТ является фармакоэкономически обоснованным режимом терапии, обеспечивающим преимущества как для пациента, так и для стационара. САТ может применяться в любых лечебных учреждениях. Она не влечет за собой дополнительных вложений и затрат, а требует лишь изменения привычных подходов врачей к антибактериальной терапии.

Таблица 6

Характеристики «идеального» АМП [43]

Характеристика	Моксифлоксацин
Пероральный АМП тот же, что и парентеральный	Да
Доказанная клиническая эффективность при лечении данной болезни	Да
Наличие различных оральных форм (таблетки, растворы и т. д.)	Да
Высокая биодоступность	Да
Отсутствие лекарственных взаимодействий на уровне всасывания	C Mg <sup>2+</sup> , Fe <sup>2+</sup>
Хорошая переносимость при пероральном приеме	Да
Длительный интервал дозирования	Да

Эффективность моксифлоксацина при ступенчатой терапии внебольничной пневмонии (сводные данные)

Автор, ссылка, дизайн	Препараты сравнения	Количество пациентов	Режим дозирования	Курс лечения, дней	Эффективность, %		Примечание
					клиническая	бактериологическая	
R. Finch и соавт. [44], ОИ	МКС АМК ± КЛР	258 280	400/400 мг 1 раз в сутки 1,2 г внутривенно/625 мг внутри 3 раза в сутки ± 500 мг 2 раза в сутки	7–14 7–14	93,4 85,5	93,7 81,7	Пациенты, находившиеся на стационарном лечении
S.H. Choudhri и соавт. [45], Р, ДС	МКС АЛАТР/ТРОВ или ЛФЦ	249 258	400/ 400 мг 1 раз в сутки 200/ 200 мг 1 раз в сутки или 500/500 мг 1 раз в сутки	7–14 7–14	86 89	83 90	Пациенты, находившиеся на стационарном лечении
C. Grossman и соавт. [46], Р, ДС	МКС АЛАТР/ТРОВ или ЛФЦ	61 49	400/400 мг 1 раз в сутки 200/200 мг 1 раз в сутки или 500/500 мг 1 раз в сутки	7–14	79 80	82 71† 85 60‡	Пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией, обусловленной <i>S. pneumoniae</i> ,† <i>H. influenzae</i> ‡
M. Drummond и соавт. [35], Р	МКС АМК ± КЛР	306 322	400/400 мг 1 раз в сутки 1,2 г внутривенно/625 мг внутри 3 раза в сутки ± 500 мг 2 раза в сутки	7–14	93 85		Бактериологическая эффективность не определялась

Примечание: МКС — моксифлоксацин, АМ — амоксициллин, АМК — амоксициллин/клавуланат, КЛР — кларитромицин, ЛВЦ — левофлоксацин, Р — рандомизированное исследование, ДС — двойное слепое исследование, ОИ — открытое исследование.

† — Proceedings of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

‡ — Proceedings of the International Congress on Infectious Diseases.

## Клинические исследования моксифлоксацина при САТ

### Внебольничная пневмония

В нескольких клинических исследованиях изучена клиническая и бактериологическая эффективность САТ моксифлоксацином при внебольничной пневмонии (табл. 7).

В одном исследовании моксифлоксацин сравнивали с комбинацией амоксициллин/клавуланат ± кларитромицин. Клиническая эффективность в группе моксифлоксацина составила 93%, в контрольной — 85% [95% CI — 2,9%, 13,2%]; уровень эрадикации для моксифлоксацина был равен 94%, в группе сравнения — 82% [95% CI — 1,2%, 22,9%]. Время, необходимое для нормализации температуры тела, было значительно ниже в группе моксифлоксацина. По сравнению с контрольной группой для моксифлоксацина требовались более короткий курс внутривенной терапии и меньшее время госпитального лечения пациентов [44].

В работе S.H. Choudhri и соавт. сравнивали эффективность САТ моксифлоксацином с действием других фторхинолонов III–IV поколений, в частности с терапией алатрофлоксацином/тровафлоксацином, которые после получения данных о потенциальной гепатотоксичности были заменены на левофлоксацин.

Уровень клинической эффективности в группе моксифлоксацина составил 86%, в группе сравнения — 89% [95% CI — 8,9%, 4,2%]. Уровень бактериологической эффективности был равен 83 и

90% соответственно [95% CI — 21,4%, 3,6%]. Несмотря на большее число пациентов в группе моксифлоксацина с отягощенным анамнезом, тяжелым общим состоянием, септическим шоком и пневмонией, вызванными *P. aeruginosa*, эффективность моксифлоксацина была эквивалентна препаратам сравнения [45].

C. Grossman и соавт. сравнили указанные режимы терапии при тяжелой внебольничной пневмонии. Клиническая эффективность в группе моксифлоксацина была равна 79%, в группе сравнения — 80%. Уровень эрадикации в отношении *S. pneumoniae* составил соответственно 82 и 85%, а в отношении *H. influenzae* — 71 и 60% [46].

Заслуживают внимания данные об эффективности моксифлоксацина при внебольничной пневмонии, вызванной атипичными возбудителями. S. Larsen и соавт. при анализе сводных данных, полученных при сравнении эффективности САТ моксифлоксацином с комбинацией амоксициллин/клавуланата ± кларитромицин или фторхинолонами (алатрофлоксацин/тровафлоксацин или левофлоксацин), показали, что частота эрадикации в отношении *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* составила для обеих групп 96 и 97% и 93 и 92% соответственно.

В отношении *L. pneumophila* моксифлоксацин превзошел по уровню эрадикации препараты сравнения — 100 и 83% соответственно (табл. 8) [47].

### Переносимость моксифлоксацина при САТ

В клинических исследованиях частота НЛР при приеме моксифлоксацина была аналогична тако-

Таблица 8

Эффективность ступенчатой терапии моксифлоксацином внебольничной пневмонии, вызванной атипичными возбудителями (сводные данные) [47]

Возбудитель	Уровень эрадикации	
	Моксифлоксацин 400/400 мг 1 раз в сутки	Группа сравнения*
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	96	97
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	93	92
<i>Legionella pneumophila</i>	100	83

\* Амоксициллин/клавуланат 1200/625 мг 3 раза в сутки ± кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки или алатрофлоксацин/тромафлоксацин 200 мг 1 раз в сутки, или левофлоксацин 500/500 мг 1 раз в сутки.

вой при приеме препаратов сравнения — кларитромицина [48, 49, 50, 51] и амоксициллина [52]. Только, по данным Т. Вирке и соавт., при приеме моксифлоксацина чаще возникала тошнота, чем при назначении цефуроксим аксетила (11 и 4% соответственно,  $p=0,003$ ) [53]. Частота возникновения других НЛР оказалось аналогичной в группах сравнения.

При исследовании САТ тяжелой внебольничной пневмонии у 158 пациентов наиболее частые НЛР, по данным С. Grossman и соавт., были представлены реакциями в месте введения препарата — у 6%, диареей — у 6% (табл. 9) [46].

L. Mandell и соавт. показали, что наиболее частые НЛР были связаны с дисфункцией ЖКТ и включали диарею (6%), отклонения показателей функции печени (5%) и тошноту (3%), в то время как реакции в месте введения препарата наблюда-

лись только у 2% пациентов. Не зарегистрировано ни одного случая фото- и нефротоксичности [54].

Из 10,5 млн пациентов, которым был назначен моксифлоксацин (сегодня это число приближается к 19 млн), только у 2634 были подтверждены НЛР. Из 4 описанных случаев пируэтной тахикардии 3 были документально подтверждены. Они возникали у пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы, нарушениями электролитного состава крови и на фоне приема аритмогенных препаратов (табл. 10) [55].

При исследовании безопасности САТ при внебольничной пневмонии у 550 пациентов группы моксифлоксацина не было зафиксировано ни одного эпизода развития НЛР сердечно-сосудистой системы, связанного с удлинением интервала QT.

После внутривенного введения моксифлоксацина изменения продолжительности интервала

Таблица 9

Нежелательные лекарственные реакции при ступенчатой терапии моксифлоксацином тяжелой внебольничной пневмонии [47]

НЛР	Моксифлоксацин (n=83), абс. число (%)	Группа сравнения (n=75), абс. число (%)*
Реакции в месте введения препарата	5 (6)	7 (9)
Диарея	5 (6)	5 (7)
Бессонница	4 (5)	1 (1)
Головная боль	3 (4)	0 (0)
Кандидоз ротовой полости	3 (4)	3 (4)

\* Алатрофлоксацин/тромафлоксацин 200 мг 1 раз в сутки или левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки.

Таблица 10

Профиль безопасности пероральной формы моксифлоксацина [56]

Исследование	Количество пациентов	Частота НЛР, %	Наиболее частые НЛР, %			
			Тошнота	Диарея	Головокружение	Сыпь
IV фаза (США)	18 374	14,3	5,3	2,2	2,0	—
ПРН в амбулаторных условиях (Германия)	16 007	2	0,5	0,4	0,2	—
ПРН в стационарах (Германия)	2 188	3	1	—	0,1	0,2
Метаанализ 30 клинических исследований моксифлоксацина	7 368	25	7	5	3	—
Препараты сравнения	5 678	23	5	4	2	—

Примечание: ПРН — пострегистрационные наблюдения.

QT составили  $3 \pm 29$  мс. Причем скорректированный интервал QT не отличался от показателей при пероральном приеме моксифлоксацина. Корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме и частотой развития аритмий, связанных с удлинением интервала QT, не отмечено [54].

### Перспективы САТ моксифлоксацином

САТ моксифлоксацином уже доказала свою эффективность у пациентов с внебольничной пневмонией. Однако, учитывая широкий спектр активности данного препарата, который включает наряду с респираторными патогенами и другую микрофлору, в частности возбудителей нозокомиальных инфекций, анаэробов, возбудителей инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных и гинекологических инфекций, проводятся дальнейшие клинические исследования в целях определения места моксифлоксацина в терапии данных заболеваний.

При лечении инфекций кожи и мягких тканей, по данным трех рандомизированных двойных слепых исследований, моксифлоксацин не уступал по клинической и бактериологической эффективности цефалексину и комбинации цефалексина с метронидазолом [56–58].

При терапии неосложненных воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней) был сравним по клинической эффективности (96,6 и 98,0%) с комбинацией цiproфлоксацина (500 мг однократно), доксициклина (100 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней [59]. Бактериологическая эффективность моксифлоксацина была выше<sup>3</sup>, чем в группе сравнения (92,5 и 88,2% соответственно).

Естественно, что при тяжелом клиническом течении инфекций требуется начальная терапия парентеральными препаратами с последующим переходом на прием их внутрь. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение моксифлоксацина как препарата, потенциально обладающего свойством вызывать терапевтический эффект при его ступенчатом использовании не только в отношении респираторных заболеваний, но и при тяжелых инфекционных поражениях, включая сепсис, нозокомиальную пневмонию, интраабдоминальные инфекции.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моксифлоксацин является новым фторхинолоном IV поколения, обладающим высокой активностью в отношении большинства клинически значимых возбудителей инфекций, включая респираторные патогены, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе нозокомиальные штаммы, анаэробы.

Благодаря отсутствию существенных различий между фармакокинетическими параметрами мок-

сифлоксацина при внутривенном и пероральном введении стало возможным применять его в САТ с ранним переходом на прием препарата внутрь, что позволяет снизить длительность пребывания пациента в стационаре и уменьшить общую стоимость терапии без снижения клинической и микробиологической эффективности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ricci V., Piddock L. Characterization of the QRDR of *gyrA* of *Bacteroides fragilis* and role in fluoroquinolone resistance. 38th ICAAC†; 1998 Sep 24–27; San Diego, USA. p. 121.
2. Jones M., Staple A., Critchley I., et al. 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* 2000;44:264–552.
3. Johnson A., Livermore D., Warner M., James D., George R. Activity of moxifloxacin against invasive and multiresistant pneumococci from England and Wales. 39th ICAAC†; 1999 Sep 26–29; San Francisco, USA. p. 255.
4. Milatovic D., Schmitz F., Brisse S., Verhoef J., Fluit A. In vitro activities of sitafloxacin (DU6859a) and six other fluoroquinolones against 8796 clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:110–27.
5. Buxbaum A., Straschil U., Moser C., Graninger W., Georgopoulos A. Comparative susceptibility to penicillin and quinolones of 1385 *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 (Suppl B):138.
6. Souli M., Weneersten C., Eliopoulos G. In vitro activity of BAY 128039, a novel 8-methoxyquinolone, against species representative of respiratory tract infections. 37th ICAAC†, 1997: Sep 28 — Oct 1; Toronto, Canada. Poster F126.
7. Blondeau J., Church D., Laskowski R., Borsos S. Comparative activity of moxifloxacin and other quinolones against macrolide sensitive and resistant *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):131.
8. Jones M., Visser M., Klootwijk M., Heisig P., Verhoef J., Schmitz F. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:421–3.
9. Kretchikov V.A., Dekhnic A.V., Startchounski L.S. Comparative activity of old and new quinolones against nosocomial *Staphylococcus aureus*. 12th ECCMID •; 2002 Apr 24–27; Milan, Italy. p. 261.
10. Fass R. In vitro activity of BAY 128039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:181–824.
11. Woodcock J., Andrews J., Boswell F., Brenwald N., Wise R. In vitro activity of BAY 128039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:101–6.
12. Кречиков В., Эйдельштейн И. Активность левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении цiproфлоксацин нечувствительных нозокомиальных штаммов, продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (ESBL). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3 Прил 1: 23.
13. Duffy L., Kempf M., Crabb D., Wall W., Herrington J. In vitro activity of moxifloxacin and six other new antimicrobials against *Mycoplasma pneumoniae*. 39th ICAAC; 1999 Sep 26.29; San Francisco, USA. p. 252.

<sup>3</sup>Данных о статистической значимости различий нет.

14. *Bebear C.M., Renaudin H., Boudjadja A., Bebear C.* *In vitro* activity of BAY 128039, a new fluoroquinolone against mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:703–4.
15. *Ullmann U., Schubert S., Krausse R.* Comparative *in vitro* activity of levofloxacin, other fluoroquinolones, doxycycline and erythromycin against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 (Suppl C):336.
16. *Schulin T., Wennersten C., Ferraro M., Moellering R. Jr., Eliopoulos G.* Susceptibilities of *Legionella spp.* to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1520–3.
17. *GomezLus R., Adrian F., del Campo R., et al.* Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella spp.* *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:49–54.
18. *Alcala L., RuizSerrano M., GarciaArias V., Jimenez S., Garcia de Viedma D., Bouza E.* *In vitro* activity of moxifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* strains including those multiplyresistant to first line antituberculous drugs. 42nd ICAAC; 2002 Sep 27.30; San Diego, USA. p. 155.
19. *Rivera Martinez E., Perez Gonzalez E., Garcia M., OrrantiaGradin R, Hernandez Oliva G, Torres Gutierrez Rubro A.* Determination of the *in vitro* susceptibility of different strains of *M. tuberculosis* to BAY 128039 and other antituberculosis agents. 8th ICID; 1998 May 15.18; Boston, USA. p. 1734.
20. *Nord C., Edlund C.* Susceptibility of anaerobic bacteria to BAY 128039, a new methoxyquinolone. *Clin Microb Infection* 1997;3 (Suppl 2):285.
21. *MacGowan A., Bowker K., Holt H., Wootton M., Reeves D.* BAY 128039, a new 8methoxyquinolone: comparative *in vitro* activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:5039.
22. *Stass H., Kubitz D.* Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 (Suppl B):8390.
23. *Ballow C., Lettieri J., Agarwal V., Liu P., Stass H., Sullivan J.* Absolute bioavailability of moxifloxacin. *Clin Ther* 1999;21:513–22.
24. *Wise R., Andrews J., Marshall G., Hartman G.* Pharmacokinetics and inflammatoryfluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1508–10.
25. *Lubasch A., Keller I., Borner K., Koeppe P., Lode H.* Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2600–3.
26. *Lettieri J., Vargas R., Agarwal V., Liu P.* Effect of food on the pharmacokinetics of a single oral dose of moxifloxacin 400 mg in healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40 (Suppl 1):192–5.
27. *Stass H., Kubitz D.* Effects of dairy products on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40 (Suppl 1):338.
28. *Sullivan J., Lettieri J., Liu P., Heller A.* The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40 (Suppl 1):118.
29. *Stass H., Halabi A., Delesen H.* No dose adjustment needed for patients with renal impairment receiving oral BAY 128039 (M). 38th ICAAC; 1998 Sep 24–27; San Diego, USA. p. 5.
30. *Stass H., Kubitz D.* No dose adjustment is needed for moxifloxacin (MOX) in subjects suffering from hepatic impairment (HI). *Clin Microb Infection* 1999;5 (Suppl 3):291.
31. *Zhanel G., Walters M., Karlowsky J., Laing N., Hoban D.* Activity of free (unbound) fluoroquinolone serum concentrations versus multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* using an *in vitro* pharmacodynamic model. 40th ICAAC; 2000 Sep 17–20; Toronto, Canada. p. 7.
32. *Wright D., Brown G., Peterson M., Rotschafer J.* Application of fluoroquinolones pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:669–83.
33. *Jewesson P.* Costeffectiveness and value of an IV switch. *PharmacoEconomics* 1994;5 (Suppl 2):206.
34. *Jewesson P.* Pharmaceutical, pharmacokinetic and other considerations for intravenous to oral stepdown therapy. *Can Infect Dis J* 1995;6 (Suppl A):116.
35. *Ramirez J.A.* Managing antiinfective therapy of community-acquired pneumonia in the hospital setting: focus on switch therapy. *Pharmacotherapy* 2001;21:79S–82S.
36. *Quintiliani R., Nightingale C., Crowe H. et al.* Strategic antibiotic decisionmaking at the formulary level. *Rev Inf Dis* 1991;13:S770–7.
37. *Ramirez J.* Advances in antibiotic use: switch therapy. *Curr Ther Res* 1993;55 (A):304.
38. *Janknegt R., van der Meer J.* Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1994;33: 169–77.
39. *Страчунский Л.С., Розенсон О.Л.* Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. *Клин фармакол тер* 1997;6:204.
40. *Eisen S., Miller D., Woodward R., et al.* The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881–4.
41. *Nathwani D.* Costeffectiveness considerations for combination therapies. In: *Antibiotic combination therapy - the role of ciprofloxacin*. Cambridge Medical Publications, 1997;19.
42. *Quintiliani R., Cooper B., Briceland L., et al.* Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987;82 (Suppl 4A):391–4.
43. *Jewesson P.* Economic impact of intravenous to oral antibacterial stepdown therapy. *Clin Drug Invest* 1996;11 (Suppl 2):19.
44. *Finch R., Collins O., Kubin R.* IV/PO Moxifloxacin (MXF) compared with IV/PO amoxicillin/clavulanate (AMC) +/- clarithromycin (CMP) in the treatment of community acquired pneumonia (CAP) admitted to hospital. 11th ECCMID •, Istanbul, Turkey, 1–4 April, 2001. p. 167.
45. *Choudhri S.H., Hollister A.S., Haverstock D., Weinstein D.M., Jackson P., Church D.* Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of communityacquired pneumonia in hospitalized patients. 1st International Symposium on Resistant Grampositive Infections, San Antonio, Texas, 3–5 Dec, 2000. Poster # I-14.
46. *Grossman C., Choudhri S., Haverstock D., Jackson P., Church D.* Moxifloxacin intravenous to oral switch therapy for severe communityacquired pneumonia. CHEST 2001, Philadelphia, Pennsylvania, 4–8 Nov, 2001. Poster #187
47. *Larsen S., Choudhri S., Haverstock D., Jackson P., Church D.* Efficacy and safety of sequential (IV to PO) moxifloxacin for treatment of communityacquired pneumonia due to atypical pathogens. 41st ICAAC; Chicago, Illinois, 16–19 Dec, 2001. p. 451.
48. *Fogarty C., Grossman C., Williams J., Haverstock D., Church D.* Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999;16:74863.

49. Hoffken G., Meyer H., Sprenger K., Verhoef L. Efficacy and safety of moxifloxacin (MXF) vs clarithromycin (Klaritro) for the treatment of communityacquired pneumonia (CAP). J Antimicrob Chemother 1999;44 (Suppl A):127.
50. Chodosh S., DeAvate C., Haverstock D., Aneiro L., Church D. Shortcourse moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Resp Med 2000;94:182–7.
51. Wilson R., Kubin R., Ballin I., et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999;44: 501–13.
52. Petipretz P., Arvis P., Marel M., et al. Oral moxifloxacin versus highdosage amoxycillin in the treatment of mild-to-moderate, communityacquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001;119:185–95.
53. Burke T., Villanueva C., Mariano H. Jr., et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Clin Ther 1999; 21:1664–77.
54. Mandell L., Choudhri S.H., Kubin R. Safety assessment of sequential IV/PO moxifloxacin in the treatment of patients with communityacquired pneumonia (CAP). 11th ECCMID •, Istanbul, Turkey, 1.4 April, 2001. p. 167–8.
55. Iannini P.B., Kubin R., Reiter C. Over 10 million patient uses: An update on safety profile of oral moxifloxacin. 42nd ICCAC; 2002 Sep 27.30; San Diego, USA. p. 346.
56. Parish L., Heyd A., Haverstock D., Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of mild to moderate acute uncomplicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 1999;44 (Suppl A):137.
57. Leal del Rosal P., Martinez R., Fabian G., et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalexin in the treatment of mild to moderate uncomplicated skin and soft tissue infections (uSSSI). J Antimicrob Chemother 1999;44 (Suppl A):148.
58. Leal del Rosal P., Fabian G., VickFragoso R. 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). 39th ICAAC; 1999 Sep 26.29; San Francisco, USA. p. 716.
59. Heystek M., Tellarini M., Schmitz H., Krasemann C. Efficacy and safety of moxifloxacin vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID). J Antimicrob Chemother 1999;44 (Suppl A):143.

† Proceedings of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

‡ Proceedings of the International Congress on Infectious Diseases.

• Proceedings of the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.