МОКСИФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

M. Miravitlles

Servei de Pneumologia i Allergia Respiratoria (IDIBAPS), Red Respira RTIC 03/11, ISCIII, Hospital clinic, Barselona, Spain

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 *H. influenzae*.

Высокая активность против перечисленных возбудителей и хороший фармакокинетический профиль позволяют применять моксифлоксацин для лечении больных инфекциями дыхательных путей. По данным многочисленных контролируемых клинических исследований, препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность.

В статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности моксифлоксацина при лечении пациентов с внебольничной пневмонией и инфекционным обострением хронического бронхита.

Ключевые слова: *моксифлоксацин, фторхинолоны, внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита.*

МОКСИФЛОКСАЦИН ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

M. Miravitlles

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 *H. influenzae*.

Висока активність проти перерахованих збудників і хороший фармакокінетичний профіль дозволяє застосовувати моксифлоксацин для лікування хворих із інфекціями дихальних шляхів. За даними багаточисельних контрольованих клінічних досліджень, продемонстрував високу клінічну ефективність і безпечність.

В статті наведений огляд результатів клінічних досліджень ефективності моксифлоксацину при лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію та інфекційне загострення хронічного бронхіту.

Ключові слова: *моксифлоксацин, фторхінолони, негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту.*

MOXIFLOXACIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

M. Miravitlles

Moxifloxacin is a new broad spectrum 8-methoxiquinolon 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 *H. 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 in the controlled clinical trials.

The literature review of clinical trials moxifloxacin therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute exacerbation chronic broncites is presented in the article.

Key words: moxifloxacin, fluoroquinolones, community-acquired pneumonia, acute exacerbation chronic broncites.

Стаття опублікована в журналі «Expert Opinion Pharmacotherapy», 2005, 6(2): 283–293.

Повний текст статті та список літератури можна отримати у представництві компанії «ФАРМОНІКС ЛІМІТЕД» за адресою: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 15, тел. +380-44-492-17-16

ВСТУП

Інфекції дихальних шляхів (ІДШ) є суттєвим тягарем внаслідок істотної захворюваності та смертності, вони також асоціюються з великими соціальними та економічними збитками. Сучасне популяційне дослідження, виконане у Великій Британії, показало, що частота інфекцій нижніх дихальних шляхів становить 44 випадки на 1000 осіб на рік. Пацієнти в середньому 7 днів відсутні на роботі, а 25% із них повторно звертаються до лікаря за консультацією. Крім того, повторні респіраторні інфекції мають вплив на якість життя пацієнта, а зміни якості життя можуть мати постійний і незворотний характер.

Зростає резистентність мікроорганізмів до антибіотиків і це є основною проблемою лікування хворих на ІДШ. Частота виділення пеніцилін-резистентного *S. pneumoniae* сягає 10% у Франції та

Іспанії, а в окремих регіонах перевищує 40%. Приблизно 10% ізолятів *H. influenzae* та 90% ізолятів *M. catarrhalis* в Європі продукують β-лактамази. У більшості випадків вважають, що інфекції, викликані резистентними мікроорганізмами, асоціюються з подовженою захворюваністю, частішою госпіталізацією та вищим рівнем смертності. Вважають, що причиною зростання резистентності поширених патогенів є надмірне та неадекватне використання антибіотиків, зокрема призначення антибіотиків там, де вони непотрібні, та призначення неадекватного антибіотика там, де антимікробне лікування потрібне.

Призначення антибіотиків емпірично є поширеною практикою. В аналізі первинної антибіотикотерапії, виконаному на підставі даних з європейських стаціонарів щодо лікування хворих на всі інфекції, включаючи ІДШ, показано, що у 85% випадків лікування починали емпірично. Враховуючи обмежений спектр активності окремих антибіотиків, а також зростання поширеності бактеріальної резистентності до препаратів старшого покоління, призначають декілька антибіотиків в окремих випадках ІДШ або при підозрі на наявність резистентної чи полімікробної інфекції. Залишається потреба в антибіотику, який можна використовувати в якості емпіричної терапії так, щоб реакція на лікування була швидкою, а ризик розвитку резистентності обмеженим.

Моксифлоксацину гідрохлорид є сучасним фторхінолоном, який ефективний проти *M. catarrhalis, H. influenzae* та полімедикаментознорезистентних штамів пневмокока. Моксифлоксацин має високу селективність до накопичення в легеневій тканині; він також забезпечує швидке первинне знищення бактерій і високий рівень ерадикації пневмокока. Клінічна ефективність моксифлоксацину засвідчена результатами контрольованих досліджень лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією (НП), із загостренням хронічного бронхіту (ХБ) та гострим бактеріальним риносинуситом.

Ця стаття зосереджує увагу на фармакології, ефективності та безпечності моксифлоксацину з особливим наголосом на сучасній інформації з досліджень антимікробного лікування хворих на ХБ за допомогою моксифлоксацину. З цієї точки зору нові дослідження засвідчили поліпшені результати щодо терміну зникнення симптомів та збільшення терміну до наступного загострення. Такі результати походять з ліпшого розуміння природного перебігу ХБ та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та їх загострень.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

Як показано в таблиці 1, моксифлоксацин демонструє високу активність *in vitro* (при оцінюванні за рівнем $МІК_{90}$ — в межах 0,06–0,25 мг/л) проти всіх основних респіраторних патогенів, включаючи грампозитивні *(S. pneumoniae*), грамнегативні (*H. influenzae, M. catarrhalis*), анаеробні (пептострептококи чи *Prevotella spp.*) та атипові збудники (*C. pneumoniae, M. pneumoniae*). У відношенні до β-лактамазопозитивних та β-лактамазонегативних штамів *H. influenzae, M. catarrhalis* рівні $МІК_{90}$ моксифлоксацину були менше 0,06 мкг/мл. Так само, значення $МІК_{90}$ моксифлоксацину були в межах 0,06–0,25 мкг/мл у відношенні до клінічних ізолятів *S. pneumoniae*, незалежно від їх чутливості до пеніциліну.

ФАРМАКОКІНЕТИКА

Після перорального прийому моксифлоксацин швидко та майже повністю абсорбується з абсолютною біодоступністю приблизно 91%. Фармакокінетика лінійна — 600 та менше мг/день протя-

Таблиця 1

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) моксифлоксацину та інших фторхінолонів у відношенні до поширених респіраторних патогенів

Бактерія	$МІК_{90}$ (мг/л)			
	Моксифлоксацин	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Тровафлоксацин
***S. pneumoniae*:**				
пеніцилінчутливий	0,06–0,25	1–2	1–2	0,12–0,25
пеніцилінрезистентний	0,12–0,25	1–2	1–2	0,12–0,25
***S. aureus*:**				
метицилінчутливий	0,12	0,5–1	0,25	0,06
метицилінрезистентний	2	32–128	16	2
***M. catarrhalis*:**				
β-лактамазо (+)	0,012–0,06	0,015–0,06	0,06–0,094	0,03
β-лактамазо (-)	0,012–0,06	0,015–0,06	0,06	0,03
***H. influenzae*:**				
β-лактамазо (+)	0,03–0,06	0,015–0,03	0,03–0,47	0,015
β-лактамазо (-)	0,03–0,06	0,015–0,03	0,03–0,32	0,015

Примітки: пеніцилінчутливі — при МІК пеніциліну менше 0,06 мкг/мл,
пеніцилінрезистентні або нечутливі — при МІК пеніциліну більше 0,1 мкг/мл.

гом 10 днів. Після перорального прийому моксифлоксацину у дозі 400 мг пікова концентрація 3,1 мг/л досягається впродовж 0,5–4 год. Пікова та найнижча концентрація в плазмі крові при постійному прийомі (у дозі 400 мг/день) становила 3,2 та 0,6 мг/л, відповідно. При постійному прийомі препарату його експозиція в межах міждозового інтервалу приблизно на 30% більша, ніж після прийому першої дози.

Моксифлоксацин швидко розподіляється в позасудинному середовищі; площа під кривою концентрація-час (AUC) складає 35 мг/год/л після його прийому у дозі 400 мг. Постійний об'єм розподілу становить приблизно 2 л/кг. Моксифлоксацин переважно зв'язується з сироватковим альбуміном. Експерименти *in vitro* та *ex vivo* засвідчили зв'язування з білком приблизно 40–42% незалежно від концентрації препарату. Як показано в таблиці 2, пікова концентрація, яку спостерігають через 10 год після перорального прийому одної дози моксифлоксацину (400 мг), показує дуже сильну спорідненість до альвеолярної тканини.

Фармакокінетика/фармакодинаміка

Фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри для антимікробних препаратів можна інтегрувати у співвідношення AUC до MIK або AUIC (AUC:MIK, нормалізоване до періоду 24 год).

Препарати з низькою максимальною концентрацією в плазмі (C_{max}), коротким періодом напіввиведення ($t_{1/2}$) і низькою активністю *in vitro* у відношенні до специфічних патогенів (а саме –– високі рівні MIK_{90}) мають мале значення AUIC порівняно з препаратами, які мають високу C_{max}, пролонгований $t_{1/2}$ і високу активність *in vitro*. Фторхінолони з рівнем AUIC більше 85–125 та співвідношенням C_{max} до MIK 8–10 асоціюються з більшою частотою клінічного та бактеріологічного одужання порівняно з препаратами, які мають низькі значення AUIC. Високі рівні AUIC вказують на швидку ерадикацію патогенів та знижену ймовірність розвитку резистентності, оскільки патогени знищують ще до того, як у них з'являється мутація.

Таблиця 2

Концентрація моксифлоксацину в тканинах та рідинах макроорганізму через 10 год після перорального прийому його у дозі 400 мг

Тканина/рідина	Концентрація	Співвідношення до концентрації в плазмі
Плазма	3,1 мг/л	–
Слина	3,6 мг/л	0,75–1,3
Рідина з рани	1,61 мг/л	1,71
Слизова бронхів	5,4 мг/кг	1,7–2,1
Альвеолярні макрофаги	56,7 мг/кг	18,6–70,0
Рідина, що вкриває епітелій	20,7 мг/л	5–7
Верхньощелепна пазуха	7,5 мг/кг	2,0
Етмоїдальна пазуха	8,2 мг/кг	2,1
Поліпи носа	9,1 мг/кг	2,6
Інтерстиціальна рідина	1,0 мг/л	0,8–1,4*

Примітка. * концентрація незв'язаного препарату через 3–36 год після прийому 1 дози.

Порівняно з іншими фторхінолонами моксифлоксацин має найвище значення AUIC у відношенні *S. pneumoniae* (192–400 мг·год/л). Незважаючи на добре проникнення в тканини, левофлоксацин має тільки помірну активність проти *S. pneumoniae*, а гатифлоксацин має більшу бактерицидну активність, але він утворює тільки помірні концентрації в тканинах. Левофлоксацин не має хімічної структури моксифлоксацину, яка допомагає останньому долати резистентність (наявність в положенні С-8 метокси-компоненту призводить до меншої селекції мутантів ніж гідрокси-компоненту). Крім того, моксифлоксацин має бічний 7-азабіцикло-ланцюг, який суттєво ускладнює виведення (ефлюкс) антибіотика із бактеріальної клітини.

ЕФЕКТИВНІСТЬ

Загострення хронічного бронхіту (ЗХБ)

Клінічна програма щодо моксифлоксацину включає 4 дослідження, в яких порівнювали ефективність та безпечність моксифлоксацину у дозі 400 мг/день протягом 5 днів з кларитроміцином у дозі 500 мг двічі на день протягом 7–10 днів або цефуроксиму аксетилом у дозі 500 мг двічі на день протягом 10 днів. У ці дослідження було залучено 2381 пацієнтів із ЗХБ.

Частота клінічної та бактеріологічної ефективності на 7–14 день після лікування була співставною між трьома групами. Проте були тенденції до кращого бактеріологічного результату через 5 днів лікування моксифлоксацином порівняно з лікуванням кларитроміцином протягом 7–10 днів. Три схеми лікування були співставними з точки зору ерадикації *S. pneumonaie* та *M. catarrhalis*. Проте моксифлоксацин показав більшу частоту ерадикації *H. influenzae* (129 з 132; 97%) у порівнянні з кларитроміцином (62 з 86; 72%). При сумарному аналізі клінічної програми встановлено, що при лікуванні моксифлоксацином у дозі 400 мг/день протягом 5 днів частота клінічної ефективності складає 89% і бактеріологічної — 87%.

Клінічні дослідження з використанням антимікробних ліків при ЗХБ, виконані в оригінальній клінічній програмі, мають певні обмеження, такі як неадекватна інформація про стан пацієнта до загострення, відсутність довготривалого періоду спостереження, відсутність проспективного контролю використання стероїдів, які можуть позитивно вплинути на результат епізоду загострення, а також відсутність прогностичних факторів, які можуть мати негативний вплив.

Пізніше було виконане дослідження з застосуванням дизайну, який спланували без цих недоліків (дослідження MOSAIC). Багатоцентрове, багатонаціональне, рандомізоване дослідження

в двох паралельних групах включало амбулаторних пацієнтів у віці понад 45 років зі стабільним ХБ, анамнезом куріння більш як 20 пачко/років, більш як 2 задокументованими ЗХБ за попередній рік та об'єму форсованого видиху за 1 сек (FEV_1) менш як 85% від належного значення. Рандомізували пацієнтів з тяжким загостренням ХБ протягом 12 міс після включення. Стан пацієнтів оцінювали під час скринінгу, в кінці та на 7–10 день після лікування; з ними контактували по телефону щомісяця до часу появи наступного загострення або найдовше впродовж 9 міс. Клінічне одужання визначали як повернення до стану перед загостренням; клінічний успіх — як одужання та покращання (разом). Ці показники враховували загалом та після стратифікації з урахуванням наявності прогностичних факторів і використання стероїдів. Іншими критеріями ефективності були: необхідність у подальших курсах антибіотиків, час до наступного ЗХБ та бактеріологічна ефективність лікування.

Із 1935 включених пацієнтів 733 (37,9%) мали тяжке ЗХБ протягом 12 міс скринінгу, після чого їх рандомізували; 730 пацієнтів отримали моксифлоксацин або порівняльний препарат (n=354 та 376, відповідно). Клінічний успіх спостерігали у 83,0–87,6% пацієнтів з однаковими статистичними показниками в усіх популяціях за винятком суттєвої різниці на користь моксифлоксацину у пацієнтів, які не отримували стероїди. Проте, частота клінічного одужання становила 70,9 та 62,8% у групі моксифлоксацину та порівняльного препарату, відповідно (p=0,05). Частота клінічного одужання також була істотно вищою в групі моксифлоксацину при врахуванні результатів аналізу прогностичних факторів — віку, обструкції дихальних шляхів, кількості загострень ХБ за попередній рік та серцево-легеневої супутньої патології. Набагато менше пацієнтів потребували системної антимікробної терапії з приводу цього ж епізоду загострення після моксифлоксацину, ніж після порівняльного антибіотика. У 405 пацієнтів із новим загостренням протягом періоду спостереження середній час до загострення був на 10 днів довшим у групі моксифлоксацину порівняно з групою порівняння (127,6±68,1 та 116,7±68,8 дня, відповідно). Більше пацієнтів з групи порівняння мали нове загострення в межах 60 днів після лікування (51 із 208; 24,5%) порівняно з групою моксифлоксацину (31 із 197; 15,7%). Логарифмічний лінійний тест засвідчив істотну різницю на користь моксифлоксацину до 5 міс періоду спостереження (p=0,03). Автори зробили висновок про суттєво кращу реакцію на лікування моксифлоксацином, ніж на сучасне стандартне антимікробне лікування при врахуванні клінічно значущих показників. Другий висновок авторів — хоча переваги спостерігали в усіх групах, вони були більшими у групі моксифлоксацину, особливо у пацієнтів із частими загостреннями.

Спостережні та перехресні аналітичні дослідження пацієнтів з ХБ і ХОЗЛ наводять на думку, що зникнення симптомів загострення настає швидше при лікуванні моксифлоксацином, ніж при інших поширених видах лікування. Це може асоціюватися зі зменшеною непрацездатністю та більшою економією коштів.

Одне велике багатоцентрове порівняльне дослідження з використанням дворічного протоколу (дослідження IMPAC) засвідчило суттєве зменшення терміну до одужання при загостренні ХОЗЛ (З-ХОЗЛ) помірного чи тяжкого ступеня. У 441 пацієнта дослідники лікували моксифлоксацином 614 епізодів З-ХОЗЛ та у 503 — амоксициліну/клавуланатом, цефуроксимом чи кларитроміцином. Моксифлоксацин використовували тільки на другий рік дослідження, що призвело до повного зникнення симптомів на 4,6 дня порівняно із 5,8 дня при лікуванні порівняльними схемами (p=0,02). За даними мета аналізу, у 27 пацієнтів, яких лікували моксифлоксацином і які отримували інше лікування протягом першого року, середній час до зникнення симптомів З-ХОЗЛ істотно зменшився — з 6,8 до 3,7 дня (p=0,02). Ці результати підтверджуються іншим дослідженням ХОЗЛ легкого та помірного ступеня в умовах медичних закладів первинної ланки. Загальна кількість 1456 пацієнтів отримували або моксифлоксацин, або амоксициліну/клавуланат, або кларитроміцин (n=575, 460 та 421, відповідно). Клінічний успіх спостерігали в 97,2; 93,1 та 94,4% випадків, відповідно, без суттєвих відмінностей між групами. Проте, симптоми відкашлювання гнійної мокроти та об'єм мокроти зменшувалися в середньому на 1 день раніше при лікуванні моксифлоксацином, ніж порівняльними препаратами. Економічний аналіз результатів дослідження EFEMAP показав, що при загостренні, яке лікують моксифлоксацином (І11,46 євро), витрачають прямих медичних коштів майже стільки ж, як і при лікуванні амоксициліном/клавуланатом (І09,45 євро) (95% ДІ=73,4–149,5 та 68,2–150,7, відповідно). Проте їх витрачають менше (хоча й несуттєво), ніж при лікуванні кларитроміцином (І38,95 євро; 95% ДІ=89,4–188,5).

Дані основних досліджень щодо моксифлоксацину при лікуванні ЗХБ наведені в таблиці 3.

Негоспітальна пневмонія

В клінічній програмі було виконано п'ять клінічних досліджень щодо ефективності лікування моксифлоксацином у дозі 200–400 мг/день протягом 10 днів при порівнянні з кларитроміцином у дозі 500 мг двічі на день протягом 10 днів або амоксициліном у дозі 1000 мг тричі на день протягом 10 днів. Частота клінічного та бактеріологічного успіху на 2–5 день після лікування були подібними при застосуванні моксифлоксацину та порівняльних препаратів. Три схеми лікування також були співставними щодо ерадикації основних виділених патогенів (*S. pneumoniae, M. catarrhalis, M. pneumoniae* та *C. pneumoniae*). Моксифлоксацин засвідчив вищу частоту ерадикації штамів *S. pneumoniae* зі зниженою чутливістю (MIK_{90}≥0,1 та <2 мг/л) або резис-

Таблиця 3

Результати клінічних досліджень щодо застосування моксифлоксацину у дозі 400 мг/день при лікуванні хворих із ЗХБ та З-ХОЗЛ

Дослідження	Дизайн	Пацієнти	Термін контрольного обстеження	Результати лікування		
				Група хворих	Клінічна ефективність (%)	Бактеріологічна ефективність (%)
Chodosh (2000)	Рандомізоване, подвійне сліпе	ЗХБ (n=926)	0–6 днів ПЛ	5 днів МОКС (n=312),	89	94
				10 днів МОКС (n=302),	91	95
				10 днів КЛР (n=312)	91	91
Wilson (1999)	Рандомізоване, подвійне сліпе	ЗХБ, тип I–II (n=649)	7 днів ПЛ	5 днів МОКС (n=322),	89	77
				7 днів КЛР (n=327)	88	62
DeAbate (2000)	Рандомізоване, подвійне сліпе	ЗХБ (n=567)	14–21 день ПЛ	5 днів МОКС (n=283),	88	95
				5 днів АЗМ (n=284)	88	94
Wilson (2004)	Рандомізоване, подвійне сліпе	ЗХБ, тип I (n=730)	7–10 днів ПЛ	5 днів МОКС (n=354),	71	92
				7 днів АМК, КЛР або ЦФУ (n=376)	63	81
Kreis (2000)	Рандомізоване, відкрите	ЗХБ (n=124)	14–21 день ПЛ	5 днів МОКС (n=62),	85	НД
				5 днів АЗМ (n=62)	88	НД
Miravitles (2003)	Спостережне, відкрите	З-ХОЗЛ	30 днів ПЛ; період, вільний від рецидиву	5 днів МОКС (n=111),	66	НД
				7 днів АМК-КЛА (n=503)	65	
Grassi (2002)	Рандомізоване, відкрите	ЗХБ (n=423)	10 днів ПЛ	5 днів МОКС,	91	92
				7 днів ЦФТ	89	91
Schaberg (2001)	Рандомізоване, відкрите	ЗХБ (n=512)	14 днів ПЛ	5 днів МОКС (n=261),	96	88
				7 днів АМК (n=251)	92	90
Landen (2001)	Спостережне, відкрите	НГ–ІДШ, ЗХБ (n=7944)	3–10 днів ПЛ	5-10 днів МОКС	97	НД
Lorenz (2001)	Відкрите	ЗХБ, тип I (n=328)	12 днів ПЛ	5 днів МОКС	91	НД
Miravitles (2004)	Спостережне, відкрите	ЗХБ, тип I–II	10 днів ПЛ	5 днів МОКС,	97	НД
				7 днів КЛР,	94	
				7 днів АМК-КЛА	93	
Miravitles (2001)	Спостережне, відкрите	ЗХБ (n=5737)	7 днів ПЛ	5-10 днів МОКС	93	НД

Примітки: АМК — амоксицилін; АМК-КЛА — амоксициліну/клавуланат; АЗМ — азитроміцин; НГ-ІДШ — негоспітальні інфекції дихальних шляхів; ЦФУ — цефуроксиму аксетил; КЛР — кларитроміцин; ЦФТ — цефтриаксон; З — загострення; ЗХБ — загострення хронічного бронхіту; З-ХОЗЛ — загострення хронічного обструктивного захворювання легень; НД — дані недоступні; МОКС — моксифлоксацин; ПЛ — після лікування.

тентністю ($МІК_{90}$≥2 мг/л) до пеніциліну — 96 та 92%, відповідно. Моксифлоксацин мав також більшу активність у відношенні до макролідорезистентних пневмококів ($МІК_{90}$≥128 мг/л), досягаючи повної ерадикації усіх штамів.

В іншому дослідженні порівнювали ефективність лікування моксифлоксацином у дозі 400 мг/день перорально та амоксициліном у дозі 1000 мг тричі на день протягом 10 днів у 411 дорослих пацієнтів з підозрою на пневмококову НП. Частота клінічного успіху в протокольній популяції була 91,5 та 89,7% у групі моксифлоксацину та амоксициліну, відповідно, частота бактеріологічного успіху у відношенні *S. pneumoniae* — 89,8 та 84,8%, відповідно. Обидва результати були статистично еквівалентні. Результати аналізу лікування підгруп пацієнтів, в тому числі із країн Латинської Америки, також показав подібні результати з частотою клінічного успіху 94,1% при застосуванні моксифлоксацину та 91,7% — амоксициліну. У подвійному сліпому дослідженні, в яке включили 564 пацієнтів, порівнювали ефективність лікування моксифлоксацином у дозі 400 мг/день перорально зі стандартною пероральною терапією (амоксицилін у дозі 1000 мг тричі на день або кларитроміцин у дозі 500 мг двічі на день в якості монотерапії або в комбінації між собою) протягом періоду до 14 днів. Клінічний успіх на 7–10 день після лікування становив 93,5 та 93,9% у пацієнтів групи моксифлоксацину та групи порівняння, відповідно. Побічні ефекти, пов'язані з препаратом, визначили у 20% пацієнтів групи моксифлоксацину та 31% пацієнтів групи порівняння.

В сучаснішому дослідженні за участі дорослих пацієнтів із НП, які спочатку потребували парентерального лікування, порівнювали ефективність та безпечність моксифлоксацину у дозі 400 мг/день внутрішньовенно з переходом на пероральний прийом у дозі 400 мг на день протягом 7–14 днів зі схемою амоксициліну/клавуланат у дозі 1,2 г/день тричі на день внутрішньовенно з переходом на його пероральний прийом у дозі 625 мг тричі на день з кларитроміцином або без нього. Лікування тривало 7–14 днів. У 628 пацієнтів, включених у дослідження, результати лікування свідчили на користь моксифлоксацину — суттєво більша частота клінічного (моксифлоксацин — 93,4%, порівняльна схема — 85,4%; p=0,004) та бактеріологічного успіху (моксифлоксацин — 93,7%, порівняльна схема — 81,7%; різниця 12%; 95% ДІ=1,21–22,91%). Термін до зникнення гарячки був істотно меншим у пацієнтів, яких лікували моксифлоксацином (в середньому — 2 дні порівняно з 3 днями; p=0,025), а тривалість госпіталізації була приблизно на 1 день меншою серед хворих, які отримували моксифлоксацин. Перехід на пероральне лікування відразу ж після первинного 3-денного періоду внутрішньовенного лікування був можливим у більшої частини пацієнтів групи моксифлоксацину, ніж групи порівняння (у 50,2 та у 17,8%, відповідно). Автори роблять висновок, що монотерапія моксифлоксацином більш ефективна ніж стандартна комбінована терапія амоксициліну/клавуланатом з кларитроміцином або без нього у хворих на НП, що потребують госпіталізації.

Ці результати мають важливі соціальні наслідки. При застосуванні моксифлоксацину економлять суттєві кошти — 266 і 381 євро у Німеччині та Франції, відповідно, передусім внаслідок короткого періоду перебування в лікарні. Криві прийнятності вартості/ефективності свідчать, що моксифлоксацин має більше 95% шансів бути більш економним. Застосування більш ефективних антибіотиків призведе до швидшого одужання, а, отже, й до зниженої захворюваності та зменшеного витрачання коштів.

Дані основних досліджень щодо моксифлоксацину при НП наведені в таблиці 4.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Моксифлоксацин демонструє дуже сприятливий профіль безпеки та переносимості в клінічних дослідженнях, а також у клінічній практиці. В мета-аналізі даних клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень, які включали більш як 25 млн курсів лікування, найчастішими побічними ефектами були нудота, діарея та запаморочення (7,1; 5,2 та 2,6%, відповідно) після призначення препарату у дозі 400 мг/день. В усіх випадках частота побічних ефектів у клінічних дослідженнях статистично не відрізнялася від порівняльного препарату. Немає доказів того, що моксифлоксацин призводить до зміни метаболізму глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом або без нього, також немає доказів про підвищений ризик серцево-судинних побічних ефектів.

РОЗВИТОК РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Механізми резистентності мікроорганізмів, які інактивують пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди та тетрацикліни, не впливають на антибактеріальну активність моксифлоксацину, тому перехресна резистентність між моксифлоксацином і іншими класами малоймовірна. Також не спостерігають плазмідо-опосередкованої резистентності.

Про резистентність до фторхінолонів старшого покоління у *S. pneumoniae* повідомляють з різною частотою залежно від географічного регіону; вона включає паралельну резистентність до інших фторхінолонів. Проте, оскільки моксифлоксацин пригнічує і топоізомеразу II типу, і топоізомеразу IV типу грампозитивних мікроорганізмів, то деякі грампозитивні бактерії та анаероби, резистентні до інших фторхінолонів, можуть бути чутливими до моксифлоксацину. При врахуванні гіпотези мутанто-селекційного вікна, згідно якої резистентні мутантні штами збудників селекціонуються при концентрації антибіотика вище MIK, проте нижче мутанто-запобігаючої концентрації, визначено, що терапевтичні концентрації моксифлоксацину перебувають набагато вище мутанто-запобігаючої концентрації для *S. pneumoniae*.

ТОЧКА ЗОРУ ЕКСПЕРТА ТА ВИСНОВОК

Інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) є однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Більшість мікроорганізмів, залучених у патогенез ІНДШ, мають різні ступені резистентності до традиційних антибіотиків, які використовують в якості препаратів першого ряду. Причиною розвитку резистентності є неадекватне визначення показань до призначення антибіотиків та/або неадекватне їх призначення чи низький комплаєнс лікування у пацієнтів. Зростають тенденції до агресивнішого лікування хворих на ІНДШ за допомогою коротшого курсу антибіотиків з метою запобігання і зменшення рівня резистентності збудників до антибіотиків. Це можливо зробити при застосуванні антибіотиків нового покоління фторхінолонів, таких як моксифлоксацин. Моксифлоксацин є фторхінолоном четвертого покоління з високою активністю *in vitro* у відношенні до більшості основних респіраторних патогенів, а внаслідок дуже швидкої бактерицидної дії його можна призначати коротким 5-денним курсом для лікування хворих із загостренням ХБ. Крім того, довгий $t_{1/2}$ дозволяє призначати цей антибіотик 1 раз на день. Призначення коротким курсом з дозуванням 1 раз на день є гарантією ліпшого комплайєнсу пацієнта, а також зменшує ймовірність розвитку резистентності.

Моксифлоксацин у 4–10 разів активніший від левофлоксацину у відношенні до *S. pneumoniae*,

Таблиця 4

Результати основних клінічних досліджень щодо застосування моксифлоксацину (1 раз на день, перорально або ступінчасто (внутрішньовенно/перорально)) для лікування хворих на НП

Дослідження	Дизайн	Пацієнти	Термін контрольного обстеження	Результати лікування		
				Група хворих	Клінічна ефективність (%)	Бактеріологічна ефективність (%)
Finch (2002)	Рандомізоване, відкрите	НП, необхідність в/в лікування (n=538)	5–7 днів після лікування	7–14 днів МОКС (n=258),	93	94
				7–14 днів АМК-КЛА (n=280)	85	82
Hoeffken	Рандомізоване, подвійне сліпе	НП (n=675)	3–5 днів після лікування	10 днів МОКС 200 мг *per os* (n=229),	94	73
				10 днів МОКС 400 мг *per os* (n=224),	94	79
				10 днів КЛР (n=222)	94	71
Petitpretz (2001)	Рандомізоване, подвійне сліпе	НП легкого-помірного ступеня (n=362)	3–5 днів після лікування	10 днів МОКС *per os* (n=177),	92	90
				10 днів АМК (n=185)	90	82
Jardim (2003)	Рандомізоване, подвійне сліпе	Пневмококова НП (n=70)	3–5 днів після лікування	10 днів МОКС (n=34),	94	87
				10 днів АМК (n=36)	92	85
Torres (2003)	Рандомізоване, подвійне сліпе	НП (n= 446)	7–10 днів після лікування	До 14 днів МОКС (n=215),	94	НД
				до 14 днів АМК±КЛР (n=231)	94	НД
Patel (2000)	Відкрите	Підтверджена НП (n=196)	Кінець лікування (0–6 днів)	10 днів МОКС (n=196)	94	91

Примітки: АМК — амоксицилін; КЛР — кларитроміцин; АМК-КЛА — амоксицилін/клавуланат; НП — негоспітальна пневмонія; НД — дані недоступні; МОКС — моксифлоксацин (у дозі 400 мг/день, якщо не вказано інше); в/в — внутрішньовенно.

провідної причини НП. Його більша активність забезпечує швидшу ерадикацію та зменшує ймовірність розвитку резистентності. І справді, уже з'явилися окремі повідомлення про розвиток резистентності *S. pneumoniae* під час лікування левофлоксацином, проте відсутні повідомлення про резистентність патогена у пацієнтів, яких лікують активнішими фторхінолонами, такими як моксифлоксацин. Тому ці результати стали основою концепції «перший і найкращий у своєму класі». Тобто, найпотужніші препарати певного класу антибіотиків необхідно застосовувати в якості препаратів першого ряду для запобігання розвитку резистентності до цілого класу антибіотиків, особливо при випадках помірного чи тяжкого ступеня або за наявності факторів ризику рецидиву чи гіршого комплайєнсу.

Моксифлоксацин забезпечує швидше зникнення симптомів НП у госпіталізованих пацієнтів та ЗХБ в амбулаторних пацієнтів порівняно зі звичайним лікуванням. Крім того він демонструє більшу частоту ерадикації збудників при ЗХБ порівняно зі стандартним лікуванням, особливо при порівнянні з макролідами. Повна ерадикація бактерій у дихальних шляхах важлива для запобігання розвитку резистентності та для досягнення кращого клінічного результату. Персистентність бактерій після антибіотикотерапії загострення асоціюється з більшими проявами запалення, швидшим прогресуванням захворювання та швидшим виникненням наступного загострення. Підкріплюючи ці твердження, результати дослідження MOSAIC засвідчили суттєво більшу частоту ерадикації, а також подовжений термін до наступного загострення у пацієнтів, яких лікували моксифлоксацином, порівняно з пацієнтами, які отримували стандартне лікування.

Найскладнішою проблемою ІНДШ є ідентифікація бактеріальної етіології на підставі клінічних проявів. Розповсюдження чітких і простих рекомендацій для з'ясування імовірної бактеріальної причини допоможе знизити невиправдане використання антибіотиків для лікування пацієнтів із вірусними або небактеріальними респіраторними захворюваннями. У випадку підтвердження бактеріальної етіології або високої підозри на її наявність слід надавати перевагу призначенню ефективного антибіотика коротким курсом з дозуванням 1 раз на день для забезпечення відмінного клінічного результату та зведення до мінімуму ймовірності розвитку резистентності.

Моксифлоксацин забезпечує всі ці вимоги і тому його можна вважати ідеальним препаратом для лікування пацієнтів з ІНДШ. В національних та міжнародних рекомендаціях необхідно врахувати результати клінічних досліджень ефективності моксифлоксацину та чітко з'ясувати місце цього антибіотика в терапевтичному арсеналі лікаря при лікуванні хворих на ІНДШ.