

1-й МГМУ
им. И.М. Сеченова,
Москва

Место моксифлоксацина в терапии обострений хронической обструктивной болезни легких (обзор)

К. м. н. В.К. Прозорова, д.м.н, проф. В.В. Архипов, к. м. н., доц. А.Г. Абросимов

Антибиотики способны снизить госпитальную летальность у больных с обострениями ХОБЛ на 78%. Моксифлоксацин (Авелокс®) — антибактериальный препарат из группы фторхинолонов. Устойчивость микроорганизмов к этому препарату остается крайне низкой.

Отношение к применению антибиотиков при обострениях ХОБЛ в последние десятилетия претерпело существенные изменения. Уже в 70-х годах XX века стало понятно, что антибактериальные средства эффективны далеко не при всех обострениях этого заболевания. В частности, результаты метаанализа 1995 г. [1] показали, что общие преимущества от назначения антибиотиков представляются очень скромными, например, показатели спирометрии после приема антибиотиков увеличиваются всего на несколько процентов, по сравнению с плацебо. С другой стороны, удалось идентифицировать больных, которым показана терапия антибиотиками и у которых эти препараты обладают значительно более высокой эффективностью.

Например, в своем классическом исследовании 1987 г. N.R. Anthonisen с соавт. [2] предложил несколько критериев инфекционного генеза обострения ХОБЛ (усиление кашля, увеличение объема мокроты, гнойный характер мокроты). Было показано, что терапия антибиотика-

ми у больных, которые не отвечали ни одному из этих критериев, не дала дополнительного эффекта. Но антибиотики демонстрировали значительную эффективность, когда у больного имелись симптомы респираторной инфекции.

В другой работе [3] было показано, что при обострении ХОБЛ антибиотики более эффективны у больных с более тяжелым течением ХОБЛ и сравнительно более низкими (в среднем 33%) показателями ОФВ₁. В то же время, у больных с легкой и умеренной степенью бронхообструкции эффективность антибактериальных средств существенно меньше.

Таким образом, назначение антибиотиков при обострениях ХОБЛ показано и эффективно лишь при наличии симптомов респираторной инфекции и особенно у больных с низкими показателями ОФВ₁. Например, в GOLD (международном руководстве по терапии ХОБЛ) [4] указано, что антибиотики эффективны только у больных с нарастанием одышки и кашля, а также с увеличением объема мокроты или гнойной мокротой. Авторы другого авторитетного руководства по терапии ХОБЛ, подготовленного совместно с Американским торакальным и Европейским респираторным обществами [5], считают, что показанием для начала антибактериальной терапии является «изменение характеристик мокроты».

В настоящее время выполнено достаточное число исследований, в которых антибиотики назначались не каждому больному с обострением ХОБЛ, но лишь при признаках

респираторной инфекции. Метаанализ таких исследований [6] показывает, что антибиотики способны снижать госпитальную летальность у больных с обострениями ХОБЛ на 78%. Таким образом, у больных с обострениями ХОБЛ при рациональном назначении (особенно у больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ [7]) антибиотики, наряду с глюкокортикостероидами, представляются препаратами первой линии.

Выбор антибиотика для терапии обострений ХОБЛ определяется двумя требованиями к препарату:

- 1) возможностью назначения антибиотика 1 раз в день (т.е. параметры фармакокинетики позволяют препарату накапливаться в высоких концентрациях в тканях легких);
- 2) активностью в отношении типичных возбудителей обострений ХОБЛ и низким уровнем приобретенной резистентности к действию препарата.

Моксифлоксацин (Авелокс®) является антибактериальным препаратом из группы фторхинолонов (ФХ). Особенностью моксифлоксацина является высокая активность в отношении возбудителей респираторных инфекций: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* и др. Следует сказать, что моксифлоксацин отвечает обоим требованиям оптимального выбора антибиотика при обострении ХОБЛ. В плазме крови моксифлоксацин связывается с белками примерно на 50%. Это означает, что половина препарата остается в свободном (несвязанном) состоянии, а значит, может легко проникать в интерстициаль-



Пульмонология

ную жидкость и ткани различных органов, в том числе и легких. Это обстоятельство обеспечивает присутствие моксифлоксацина в высоких концентрациях и в паренхиме легкого, и в бронхиальной стенке, и в жидкости на поверхности эпителия дыхательных путей. Кроме того, препарат накапливается внутри клеток, в том числе проникает в лизосомы и фаголизосомы, что обеспечивает высокую эффективность по отношению к атипичным внутриклеточным возбудителям, включая легионеллу [8].

Моксифлоксацин появился на отечественном рынке сравнительно недавно, поэтому устойчивость микроорганизмов к этому препарату остается крайне низкой.

Концентрация моксифлоксацина в плазме крови после приема препарата внутрь (3,36—4,52 мг/л) [9] в десятки раз превышает величину МПК₉₀ основных возбудителей респираторной инфекции:

- *S. pneumoniae*, в том числе штаммы, устойчивые к пенициллину МПК₉₀ = 0,25 мг/л;
- *M. pneumoniae* МПК₉₀ = 0,12 мг/л;
- *M. Catarrhalis* и *H. Influenzae* МПК₉₀ = 0,6 мг/л;
- *S. aureus*, чувствит. к метициллину МПК₉₀ = 0,125 мг/л;
- *Legionella spp.* МПК₉₀ = 0,125 мг/л;
- *Chlamydia pneumoniae* МПК₉₀ = 1 мг/л;
- *Mycoplasma pneumoniae* МПК₉₀ = 0,06 мг/л.

Мерой активности антибиотиков группы ФХ является отношение величины МПК для определенного возбудителя к величине площади под графиком «время — концентрация» (см. рисунок) данного препарата в плазме крови больного [10, 11]. В частности, принято считать, что лечение может быть эффективным у большинства больных, если отношение АUC/МИК > 125. По отношению к пневмококку для моксифлоксацина отношение АUC/МИК составляет 125, что значительно выше, чем у других ФХ (см. таблицу).

Таким образом, активность моксифлоксацина при пневмококковой инфекции в 6 раз превосходит ак-

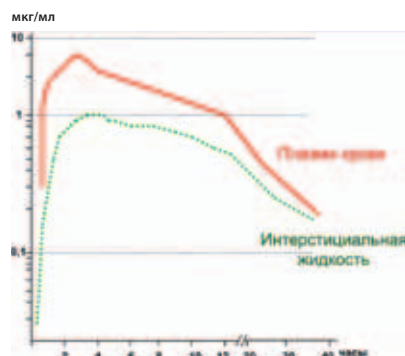
Высокие концентрации моксифлоксацина в крови сохраняются после однократного приема препарата более 24 ч. Моксифлоксацин не только эффективен при лечении обострения ХОБЛ, но и способен улучшить качество жизни таких больных

тивность цiproфлоксацина и левофлоксацина, и в 2 раза — активность гатифлоксацина. Важно отметить, что данные расчеты носят не только теоретический характер, но и подтверждаются на практике. Например, было показано, что у больных пневмонией монотерапия моксифлоксацином так же эффективна, как лечение комбинацией левофлоксацина и цефтриаксона [12].

Высокие концентрации моксифлоксацина в крови (значительно выше МПК для большинства возбудителей респираторных инфекций) сохраняются после однократного приема препарата более 24 ч (см. рисунок). Благодаря специфическим особенностям фармакокинетики, моксифлоксацин может назначаться один раз в день, что удобно для больного и обеспечивает максимально возможный уровень комплаентности. В отличие от ряда других антибиотиков из группы ФХ, у моксифлоксацина не требуется коррекции дозы в зависимости от величины клиренса креатинина.

Препарат имеется в виде раствора для инъекций и в таблетированной фор-

ме, что создает возможность для ступенчатого перехода с внутривенного на пероральный путь введения [14]. Благодаря особенностям, о которых было сказано, моксифлоксацин можно отнести к числу наиболее эффективных препаратов для терапии ХОБЛ, что нашло подтверждение в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Например, Pastor J.A. с соавт. [15] оценивали в исследовании время пребывания больных с тяжелым обострением ХОБЛ в отделении неотложной терапии. Для исследования были отобраны больные в среднем 74 лет с уровнем сатурации около 90%. Моксифлоксацин (по 400 мг — 1 раз в день) был назначен 120 больным, остальные получали терапию ко-амоксциллином (n=167), левофлоксацином (n=40) или Цефтриаксоном (n=34) внутривенно. Средние сроки пребывания в отделении неотложной терапии в группе моксифлоксацина оказались достоверно меньше, чем при назначении препаратов сравнения (2,5 и 3,1 сут, соответственно; p=0,001). Кроме того, моксифлоксацин в отличие от амоксициллина не только эффективен при лечении обострения ХОБЛ, но и способен улучшить качество жизни таких больных [16]. В целом ряде исследований при обострении ХОБЛ, короткие курсы различными антибактериальными препаратами демонстрируют примерно одинаковую эффективность к 14—18 дням наблюдения. Более того, препараты демонстрируют микробиологический эффект в виде эрадикации возбудителя в мокроте. Однако спустя несколько недель инфекция рецидивирует. Таким образом, эрадикация, которая отмечалась после завершения приема антибиотиков, имеет кажущийся харак-



Концентрация моксифлоксацина в плазме и интерстициальной жидкости [8]

Сравнительная активность антибиотиков группы ФХ в отношении пневмококков [13]

Препарат (сут. доза, мг)	<i>S.pneumoniae</i> МПК ₉₀	AUC 24h	AUC/МПК	Относительная активность*
Цiproфлоксацин (1500)	1	28,9	28,9	1
Левofлоксацин (500)	1	33,3	33,3	1
Гатифлоксацин (400)	0,25	26,8	107	43
Моксифлоксацин (400)	0,12	24,0	192	46

* Активность цiproфлоксацина принята за 1.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Авелокс®

Мощный импульс к выздоровлению!

АВЕЛОКС® – антибактериальный препарат последнего поколения фторхинолонового ряда

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность

Регистрационный номер: ПН012034/01 от 24.06.2005. **Торговое название:** АВЕЛОКС®. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину и любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, переходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т.ч. заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности; удлинении интервала QT, гипокалиемии, брадикардии, острой ишемии миокарда, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противоритмическими средствами Ia и III классов; тяжелой печеночной недостаточности. **Способ применения и дозы:** возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокса® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. *Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.*

09.09-0573-RU

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayerscheringpharma.ru

Авелокс®
моксифлоксацин



тер и объясняется не уничтожением возбудителя, а лишь существенным уменьшением микробной нагрузки. В связи с этим, в последние годы внимание специалистов было привлечено к отдаленным результатам антибактериальной терапии обострений ХОБЛ. Так, например, в исследовании MOSAIC [17] оценивался риск повторных обострений ХОБЛ в течение 9 мес после проведения антибактериальной терапии. В этом исследовании 733 пациента (19 стран) были рандомизированы для приема моксифлоксацина (по 400 мг — 5 дней) или ряда других антибиотиков (по 7 дней):

- ампициллин по 1500 мг/сут;
- или кларитромицин по 1000 мг/сут;
- или цефуроксим аксетил по 500 мг/сут.

Клиническая эффективность при оценке на 7—10 сут от начала лечения в сравниваемых группах существенно не отличалась, а доля больных с эрадикацией возбудителя была незначительно выше в группе моксифлоксацина (91,5% больных против 81% в группе сравнения). Однако, по результатам длительного наблюдения оказалось, что больные в группе моксифлоксацина имели меньше обострений, кроме того, повторные обострения отмечались в достоверно ($p=0,03$) поздние сроки (спустя в среднем 133 дня, по сравнению с 118 днями в группе сравнения).

Аналогичные результаты были получены в исследовании Л.И. Дворецкого с соавт. [18]. Часть больных в этом исследовании получала по поводу обострений ХОБЛ 5-дневный курс моксифлоксацина по 400 мг внутрь, а группа сравнения — современные макролиды в стандартной дозировке — 7 дней (азитромицин — 5 дней). Затем больных наблюдали в течение 9 мес. Спустя полгода оказалось, что обострения ХОБЛ были

отмечены у 3,6% в группе моксифлоксацина и у 17,2% больных, получавших макролиды. Различия между группами по числу обострений сохранялось даже спустя 9 мес: 15,4 и 44% соответственно.

Целый ряд исследований показал, что лишь около 1/3 обострений ХОБЛ связана с новыми штаммами возбудителей, а в большинстве наблюдений речь идет о персистирувании микроорганизмов [19]. Моксифлоксацин благодаря своей высокой активности в большем числе случаев вызывает полную эрадикацию возбудителей [20], что способствует профилактике обострений. Предотвращение обострений ХОБЛ имеет чрезвычайно важное клиническое значение, т.к. значительное число летальных исходов у больных ХОБЛ обусловлено именно обострениями, а годовичная выживаемость после перенесенного обострения составляет менее 60% [21]. Таким образом, профилактика обострений косвенно обеспечивает снижение риска летального исхода. С другой стороны, персистирование патогенных штаммов вносит свой вклад в прогрессирование ХОБЛ, поддержание нейтрофильного воспаления и увеличивает ежегодную степень падения дыхательных объемов у больных [22]. Кроме того, появление новых штаммов существенно повышает риск обострений (в случае *H. influenzae* — в 2,2 раза [19]). Подобные соображения сделали актуальным исследование, в котором моксифлоксацин назначался больным в виде повторных курсов, т.е. как средство профилактики.

В исследовании PULSE [23] 1132 больных со стабильным течением ХОБЛ были рандомизированы для приема моксифлоксацина по 400 мг внутрь (5 дней) или плацебо. Лечение повторялось каждые 8 нед (6 раз за весь период наблюдения) независимо от состояния боль-

ных. Продолжительность наблюдения в этом исследовании составила 1 год, при этом для лечения обострений в обеих группах применялась стандартная терапия. Анализ у всех больных, завершивших исследование согласно протоколу, показал, что по сравнению с плацебо моксифлоксацин снижает риск обострений на 25% ($N = 738$, OR 0,75 [0,565—0,994], $p = 0,046$). При анализе intent-to-treat (все рандомизированные больные, в том числе и те, кто не завершил исследование согласно протоколу) снижение риска обострений оказалось несколько меньше — 19% ($N = 1149$, OR 0,81 [0,645—1,008], $p = 0,059$). При выделении подгруппы больных с гнойной или слизисто-гнойной мокротой в группе полностью завершивших лечение (167 пациентов в группе моксифлоксацина и 156 — в группе плацебо) вероятность обострений снизилась на 45% (средняя частота обострений 0,79 и 1,04; ОШ 0,55).

Таким образом, имеющаяся в нашем распоряжении информация позволяет считать моксифлоксацин одним из самых эффективных препаратов для терапии обострений ХОБЛ как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара. Важно отметить, что этот препарат не только эффективно лечит обострения, но также снижает их риск в будущем, превосходя в этом плане макролиды и β -лактамы антибиотиков. Препарат удобен для приема (назначается 1 раз в день), позволяет проводить лечение короткими курсами (5 дней), в оптимальной концентрации накапливается в дыхательных путях, обеспечивая высокую активность в отношении всех типичных возбудителей обострений ХОБЛ, включая пневмококки, устойчивые к пенициллину, и продуцирующие β -лактамазы штаммы *M. Catarrhalis* и *H. Influenzae*.

Литература
→ 32 с.

Пульмонология

С.Н. Авдеев

Можно ли замедлить прогрессирование ХОБЛ с помощью терапии длительно действующими бронходилататорами?

1. Celli B.R., MacNee W. Eur Respir J 2004; 23: 932—946.
2. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. Lancet 2007; 370: 741—50.
3. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1—16.
4. Celli B.R. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 58—65.
5. Anzueto A. Clin Chest Med 2007; 28: 609—616.
6. Fletcher C., Peto R. BMJ 1977; 1: 1645—1648.
7. Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the Uplift trial. COPD 2004; 1: 303—312.
8. Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agustn A. et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 3—10.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org/
10. Panning C.A., DeBisschop M. Pharmacotherapy 2003; 23: 183—189.
11. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. Chest 2002; 122: 47—55.
12. Celli B., Wallack R.Z., Wang S. et al. Chest 2003; 124: 1743—8.
13. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. N Engl J Med 1999; 340: 1948—1953.
14. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Lancet 1999; 353: 1819—1823.
15. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000; 343: 1902—1909.
16. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. BMJ 2000; 320: 1297—1303.
17. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Lancet 2005; 365: 1552—1560.
18. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. Ann Intern Med 2005; 142: 233—9.
19. Anzueto A., Tashkin D., Menjoge S., Kesten S. Pulm Pharmacol Ther. 2005; 18: 75—81.
20. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. N Engl J Med 2008; 359: 1543—1554.
21. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Eur Respir J 2002; 19: 209—16.
22. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 332—338.
23. Calverley P.M., Spencer S., Willits L. et al. Chest 2003; 124: 1350—1356.
24. Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Chest 2007; 132: 1204—11.
25. O'Reilly J.F., Williams A.E., Holt K., Rice L. Prim Care Respir J 2006; 15: 346—53.
26. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Lancet 2009; 374: 1171—8.
27. Pena V.S., Miravittles M., Gabriel R. et al. Chest 2000; 118: 981—989.
28. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Eur Respir J 2006; 27: 397—412.
29. Troosters T., Celli B., Lystig T. et al. Tiotropium as a First Maintenance Drug in COPD: Secondary Analysis of the UPLIFT trial. ERJ Express. Published on February 25, 2010 as doi: 10.1183/09031936.00127809
30. Morice A.H., Celli B., Kesten S., Lystig T. et al. COPD patients under 50 years of age: 4-year follow-up in the UPLIFT trial. Abstract presented at European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 2009. [P3801].
31. Moita J., Barbara C., Cardoso J. et al. Pulm Pharmacol Ther 2008; 21: 146—151.
32. Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al. Chest 1996; 110: 62—70.
33. Tashkin D.P., Celli B., Kesten S. et al. Eur Respir J 2010; 35: 287—294.

В.К. Прозорова, В.В. Архипов, А.Г. Абросимов

Место моксифлоксацина в терапии обострений хронической обструктивной болезни легких (обзор)

1. Saint S. et al. JAMA 1995; 273(12): 957—60.
2. Anthonisen N.R. et al. Ann Int Med 1987; 106: 196—204.
3. Allegra L. et al. Pulm Pharmacol Ther. 2001; 14: 149—155
4. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) Guidelines. 2008 update. www.goldcopd.org
5. Celli B., MacNee W. Eur Respir J 2004; 23: 932—46.
6. Quon B.S. et al. Chest 2008; 133: 756—76
7. Puhan et al. Respiratory Research 2008; 9: 81.
8. Muller et al. AAC 2004.
9. Sullivan et al. ECCMID 1997.
10. Craig W.A. Clin Infect Dis 1998; 26: 1—12.
11. Forrest et al. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073—1081.
12. Torres A et al. Clin Infect Dis 2008; 46 (10):1510—2
13. Grant & Nicolau Antibiotic for Clinicians 1999.
14. Ramires J.A. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 22: 219—23.
15. Pastor J.A. et al. Emergencias 2007; 19: 65—69.
16. Miravittles M. et al. International Journal of COPD 2010; 5: 11—19.
17. Wilson et al. Chest 2004; 125: 953—64.
18. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Ноников В.Е. и др. Пульмонология 2003; 6: 121—124.
19. Veeramachaneni S.B., Sethi S. COPD 2006; 3: 109—115.
20. Miravittles M. et al. Eur Respir J 2009; 34: 1066—1071.
21. Connors A.F. et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959—967.
22. Sethi S., Murphy T.F. N Engl J Med 2008; 359: 2355—2365.
23. Sethi S. et al. Respir Res 2010; 11 (1): 10.