



ГБОУ ВПО
«Смоленская
государственная
медицинская
академия»
Минздрава России

Место респираторных фторхинолонов в терапии инфекций дыхательных путей

А.В. Голуб

Адрес для переписки: Алексей Викторович Голуб, Alex.Golub@antibiotic

Препараты фторхинолонового ряда (ФХ) IV поколения (моксифлоксацин и др.) обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных, грамположительных, «атипичных» внутриклеточных возбудителей и отличаются от своих предшественников наличием выраженной активности против клинически значимых анаэробных микроорганизмов. В обзоре представлены результаты эпидемиологических наблюдений и рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих эффективность респираторных ФХ в терапии инфекций дыхательных путей.

Ключевые слова: фторхинолоны, моксифлоксацин, инфекции дыхательных путей

Введение

Фторхинолоны являются одним из важнейших классов антимикробных препаратов (АМП), чрезвычайно востребованных в современной клинической практике. Эволюция поколений ФХ сопровождается расширением спектра их активности в отношении некоторых грамположительных возбудителей (важнейшим из которых является *Streptococcus pneumoniae*), а впоследствии

и анаэробных микроорганизмов. Изначально ФХ с узким спектром действия использовались только для терапии грамотрицательных инфекций. По мере расширения спектра их активности ФХ стали широко использоваться для лечения инфекций дыхательных путей (ИДП) и многих других заболеваний, имеющих в том числе полимикробную этиологию. Результаты ряда клинических исследований демонстрируют вы-

сокую эффективность «новых» ФХ. Фармакокинетические характеристики, заключающиеся в высокой биодоступности и относительно длительном периоде полувыведения ($T_{1/2}$), позволяют проводить экономически более выгодную пероральную или, в случае тяжелых инфекций, ступенчатую терапию. Возможность однократного приема препаратов способствует высокой приверженности пациентов лечению. Отсутствие механизмов развития перекрестной резистентности с другими классами АМП делает возможным применение «новых» ФХ для терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, например, ИДП, вызванных пневмококками, резистентными к пенициллинам и макролидам. Важным фактором является хороший профиль безопасности «новых» ФХ (обусловленный низким уровнем метаболизма), не уступающий в целом таковому у препаратов предыдущих поколений. Это делает возможным применение препаратов у широкой группы пациентов,



включая пациентов пожилого возраста с наличием сопутствующих заболеваний.

Инфекции дыхательных путей

Несмотря на известную анатомическую и этиологическую общность инфекционных заболеваний дыхательных путей, они различаются спектром возбудителей. Эти особенности требуют индивидуального подхода к выбору антибактериальной терапии (АБТ) с учетом локальной чувствительности выявляемых возбудителей. Высокая социальная значимость респираторных инфекций обусловлена их повсеместной распространенностью, частотой развития и тяжестью течения. Именно поэтому врачи предъявляют высокие требования к эффективности и безопасности АМП, назначаемых при бактериальном риносинусите, внебольничной пневмонии (ВП) и инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Бактериальный риносинусит

Острый бактериальный риносинусит является пятым по частоте инфекционным заболеванием, требующим назначения АМП. При неадекватной стартовой терапии данное заболевание может принимать хроническое течение. Помимо этого необходимо учитывать довольно частую возможность развития серьезных орбитальных и внутричерепных осложнений [1]. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России в многоцентровом исследовании SSSR (Исследование резистентности возбудителей острых бактериальных синуситов у взрослых), к наиболее частым возбудителям острого риносинусита относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, бета-гемолитическая стрептококки, не относящиеся

к группе А, *Streptococcus pyogenes*, а также *Staphylococcus aureus*. Частота их выделения из максиллярного синуса у взрослых пациентов составила 47,0; 23,8; 12,9; 4,8 и 4,8% соответственно (суммарно – 93,3%). Указанные возбудители наиболее часто выявляли в монокультуре, ассоциации этих патогенов определялись в редких случаях [2].

Нами была определена чувствительность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, как наиболее частых (70,8%) возбудителей риносинусита. Общей тенденцией являлось сохранение сравнительно высокой *in vitro* активности аминопенициллинов (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат), макролидов (klarитромицин, азитромицин) и респираторных ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в отношении пневмококков. На фоне практически 100%-ной чувствительности к вышеуказанным препаратам *Streptococcus pneumoniae* продемонстрировал резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу на уровне 28,2 и 41,6% соответственно. Следует отметить, что респираторные ФХ были активны в 100% случаев, независимо от устойчивости к другим классам препаратов.

Картина чувствительности *Haemophilus influenzae* к АМП оказалась не столь благоприятна. Так, резистентность к амоксицилину, вследствие возможной продукции микроорганизмом бета-лактамаз, составила 9,0%. Высокую активность в отношении гемофильной палочки продемонстрировали ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат), современные макролиды (klarитромицин, азитромицин), а также респираторные ФХ, причем активность последних составляла 100%. Устойчивость гемофильной палочки к ко-тримоксазолу достигла уровня 25,4%.

По данным систематического обзора и метаанализа, все респираторные ФХ и препараты сравнения (цефуроксим, klarитромицин, амоксициллин/клавуланат) ха-

рактеризуются сопоставимой эффективностью в лечении риносинусита, что в немалой степени обусловлено дизайном исследований, направленных на демонстрацию эквивалентности. Клиническая эффективность левофлоксацина и моксифлоксацина в терапии риносинусита достигала 92,7 и 90,1% соответственно [3, 4, 5, 6, 7]. Однако в ретроспективном анализе случаев риносинусита (зарегистрированных в базе данных страховых компаний США за 3 года), при которых лечение соответствовало общепринятой практике, длительность изначально назначенного курса терапии, длительность монотерапии, отношение шансов неудачи лечения, отношение рисков рецидива и общие затраты на лечение при применении моксифлоксацина были существенно меньше, чем при применении левофлоксацина [8].

Внебольничная пневмония

По некоторым данным, ежегодное число пациентов с ВП в России превышает 1,5 млн человек, а смертность от этого инфекционного заболевания в 2003 г. составила 31,0 на 100 000 населения, причем самые высокие показатели регистрируются у мужчин трудоспособного возраста [9, 10].

Несомненным лидером в этиологической структуре ВП следует считать *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50% всех случаев заболевания. Существенное значение у лиц моложе 60 лет без сопутствующих заболеваний имеют также «атипичные» возбудители (хламидии, микоплазмы и легионеллы), являющиеся этиологически значимыми суммарно в 8–30% случаев. У амбулаторных пациентов старше 60 лет и/или имеющих сопутствующие заболевания существенную роль могут играть *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Указанные возбудители характерны и для пациентов с пневмонией нетяжелого течения, госпитализированных в отделения общего профиля.

пульмонология



Тяжелое течение ВП может быть обусловлено, наряду с другими патогенами, легионеллами или синегнойной палочкой [11].

В 1999–2009 гг. в российском исследовании ПеГАС (Исследование чувствительности основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*) нами была определена устойчивость пневмококков к пенициллину, которая составила 8,1–14,5%, при сравнительно высокой активности аминопенициллинов [12]. В последнем периоде исследования (2006–2009 гг.) показатель резистентности *Streptococcus pneumoniae* к современным макролидам (азитромицин, кларитромицин) незначительно превысил 7%.

В целом динамика резистентности пневмококков к пенициллинам и макролидам в России представляется медленно прогрессирующей с некоторым скачком роста устойчивости во время исследования ПеГАС III по сравнению с периодом исследования ПеГАС II. Так, чувствительность пневмококков к пенициллину в указанные временные промежутки снизилась на 1,1% [13, 14].

Интересно, что наибольшая частота выделения нечувствительных к макролидам штаммов была отмечена в Центральном федеральном округе. Практически все выделенные за 10 лет исследования пневмококки, в том числе полирезистентные штаммы (только в период 2006–2009 гг. 133 штамма – 17,9%), были в 100% случаев чувствительны к респираторным ФХ (например, моксифлоксацину).

На таком фоне резистентность пневмококка к тетрациклину и ко-тримоксазолу, составлявшая в разные годы исследования до 29,6 и 41,4% соответственно, является, несомненно, более значимой и обоснованно лимитирующей объем использования этих препаратов.

Необходимо отметить, что единственным классом АМП, перекрывающим спектр всех значимых возбудителей ВП у любой категории пациентов (амбулаторной и госпи-

тализованной), являются респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие высокой активностью по отношению к классическим и «атипичным» возбудителям заболевания, вне зависимости от наличия или отсутствия устойчивости к другим классам препаратов.

Активность респираторных ФХ, в частности моксифлоксацина, в отношении пневмококков, резистентных к пенициллинам и макролидам, бета-лактамазопroduцирующей гемофильной палочки и «атипичных» внутриклеточных патогенов не раз была продемонстрирована как в отечественных, так и в зарубежных *in vitro* исследованиях [15, 16, 17, 18]. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о способности респираторных ФХ сохранять активность по отношению к *Haemophilus influenzae*, находящейся в биопленке, независимо от ее толщины [19, 20].

Высокая эффективность респираторных ФХ была продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Учитывая, что терапия моксифлоксацином равноценна комбинированной терапии («бета-лактамы + макролиды»), а по данным некоторых исследований по клинической эффективности даже превосходит ее, препарат рекомендован для терапии ВП как в амбулаторных условиях, так и в стационаре [3].

Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

ХОБЛ является одной из главных причин заболеваемости и смертности в мире, общий экономический ущерб от которой огромен. Известно, что основной причиной обращения за медицинской помощью пациентов с ХОБЛ является инфекционное обострение заболевания, которое в 75–80% случаев требует проведения антибактериальной терапии [21, 22].

Этиологическая структура инфекционных обострений ХОБЛ зависит от степени тяжести/ста-

дии заболевания. К основным возбудителям обострений ХОБЛ относятся *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, на долю которых приходится до 46, 26 и 20% обострений соответственно. Кроме того, достоверно установлено снижение доли грамположительных кокков (пневмококки, *Staphylococcus aureus*) и возрастание значимости грамотрицательных возбудителей (энтеробактерии и синегнойная палочка), что обуславливает повышение тяжести заболевания, коррелирующее, в свою очередь, с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [23, 24, 25]. Основываясь на данных чувствительности основных возбудителей ИДП, обоснованным может считаться назначение аминопенициллинов, макролидов с улучшенной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин). Респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в случае неосложненного инфекционного обострения ХОБЛ рассматриваются как альтернативные препараты.

С учетом возможной роли энтеробактерий для терапии осложненного обострения ХОБЛ (снижение ОФВ₁ до 35–50%, возраст > 65 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, а также госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев и анамнез использования АМП или системных глюкокортикоидов в предшествовавшие 3 месяца), рекомендуется использование ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или респираторных ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Принимая во внимание высокий риск наличия синегнойной палочки, как возбудителя инфекционного обострения ХОБЛ у пациентов с выраженными функциональными изменениями (ОФВ₁ < 35%), хроническим отделением гнойной мокроты, бронхоэктазами, а также предшествующим выделением *Pseudomonas aeruginosa* из мокроты, назначение АМП, обладающих антисинегнойной



активностью, считается абсолютно необходимым. В данной клинической ситуации препаратами выбора становятся цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон), цефалоспорины IV поколения (цефепим), ФХ с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и карбапенемы (имипенем, меропенем) [11].

В сравнительных клинических исследованиях было показано, что на момент окончания лечения обострения ХОБЛ клиническая эффективность респираторных ФХ, в частности моксифлоксацина, и препаратов группы сравнения (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, кларитромицин и цефуроксим) была одинаковой [3, 26]. Однако в исследовании MOSAIC было показано, что по сравнению с применением амоксициллина, кларитромицина и цефуроксима на фоне лечения моксифлоксацином наблюдалось увеличение безрецидивного периода на месяц [27]. В исследовании MAESTRAL (Moxifloxacin in AECB [Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis]) при сравнении лечения амоксициллином/клавуланатом в течение 7 дней и моксифлоксацином в течение 5 дней на фоне терапии последним отмечалось достоверно меньшее количество терапевтических неудач при оценке на 8-й неделе после окончания терапии, что улучшает долгосрочный прогноз у пациентов с обострением ХОБЛ [28].

Заключение

Важной особенностью инфекционных заболеваний является отсутствие стабильной картины чувствительности патогенов к АМП. По этой причине антибиотики относятся к уникальному классу лекарственных средств, эффективность которых может динамически меняться с течением времени. Прямым отражением резистентности возбудителей к эмпирически назначенным АМП является возможная клиническая неэффективность АБТ, которая влечет за собой социальные последствия и экономические потери.

Представленные выше последние российские и международные данные чувствительности основных возбудителей ИДП демонстрируют существующий высокий уровень устойчивости микроорганизмов к ко-тримоксазолу и тетрациклину. Последнее неудивительно, так как рост устойчивости находится в прямой зависимости, прежде всего, от объемов использования той или иной группы АМП. В настоящий момент, согласно отечественным и зарубежным данным, минимальный или нулевой уровень устойчивости возбудителей ИДП наблюдается только к респираторным ФХ [29]. Большое количество сравнительных исследований демонстрируют эквивалентную эффективность респираторных ФХ с бета-лактамами и макролидами в терапии инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей на момент

окончания лечения. Однако при оценке отдаленных результатов было показано, что только применение моксифлоксацина позволяет увеличить длительность безрецидивного периода ХОБЛ и уменьшить количество терапевтических неудач в течение двух месяцев после окончания лечения. До эры респираторных ФХ использование ранних ФХ при респираторных инфекциях было ограничено из-за их природной низкой активности в отношении основного «виновника» инфекций дыхательных путей – пневмококка. Создание «респираторных» ФХ III–IV поколений (например, моксифлоксацина) решило эту проблему выбора адекватной АБТ. Высокая активность респираторных ФХ в отношении пневмококка, в том числе его полирезистентных штаммов, грамотрицательных патогенов, «атипичных» возбудителей и анаэробов, сделала данный класс АМП уникальным. Благодаря наличию широкого спектра активности он может применяться для успешной монотерапии практически любой внебольничной инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей. Все вышеперечисленные свойства респираторных ФХ наряду с хорошим профилем безопасности и переносимости, высокой комплаентностью пациентов усиливают позиции данного класса АМП в ряду препаратов выбора для терапии инфекций дыхательных путей у отдельных категорий пациентов. ☺

Литература

1. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D. et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004. Vol. 130. № 1. Suppl. P. 1–45.
2. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005. Т. 7. № 4. С. 337–349.
3. Mittmann N., Jivarj F., Wong A., Yoon A. Oral fluoroquinolones in the treatment of pneumonia, bronchitis and sinusitis // *Can. J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 13. № 5. P. 293–300.
4. Karageorgopoulos D.E., Giannopoulou K.P., Grammatikos A.P. et al. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *CMAJ.* 2008. Vol. 178. № 7. P. 845–854.
5. Sethi S. Gatifloxacin in community-acquired respiratory tract infection // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4. № 10. P. 1847–1855.
6. Poole M.D., Portugal L.G. Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. Suppl. 7A. P. 45S–50S.
7. Brook I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis // *J. Laryngol. Otol.* 2005. Vol. 119. № 4. P. 251–258.
8. Keating K.N., Friedman H.S., Perfetto E.M. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 2. P. 327–333.



9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 54–86.
10. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М., 2003.
11. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.
12. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотико-резистентность *S. pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 2. С. 154–166.
13. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотико-резистентность *S. pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 33–47.
14. Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). Смоленск, 2010.
15. Klugman K.P. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. Suppl. 2002. Vol. 36. P. 3s–8s.
16. Pereyre S., Renaudin H., Bébéar C., Bébéar C.M. In vitro activities of the newer quinolones garenoxacin, gatifloxacin, and gemifloxacin against human mycoplasmas // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Vol. 48. № 8. P. 3165–3168.
17. Baltch A.L., Bopp L.H., Smith R.P. et al. Antibacterial activities of gemifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin and erythromycin against intracellular *Legionella pneumophila* and *Legionella micdadei* in human monocytes // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 56. № 1. P. 104–109.
18. Appelbaum P.C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. № 12. P. 1613–1620.
19. Kaji C., Watanabe K., Apicella M.A., Watanabe H. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates within biofilms // Tohoku J. Exp. Med. 2008. Vol. 214. № 2. P. 121–128.
20. Uriarte S.M., Molestina R.E., Miller R.D. et al. Effects of fluoroquinolones on the migration of human phagocytes through *Chlamydia pneumoniae*-infected and tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelial cells // Antimicrob. Agents Chemother. 2004. Vol. 48. № 7. P. 2538–2543.
21. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // Rev. Prat. 2004. Vol. 54. № 13. P. 1408–1413.
22. Mapel D., Chen J.C., George D., Halbert R.J. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care // Manag. Care Interface. 2004. Vol. 17. № 4. P. 61–66.
23. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis Study Group // Clin. Ther. 1998. Vol. 20. № 5. P. 885–900.
24. Chodosh S., Schreurs A., Siami G. et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group // Clin. Infect. Dis. 1998. Vol. 27. № 4. P. 730–738.
25. Read R.C., Kuss A., Berrisoul F. et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // Respir. Med. 1999. Vol. 93. № 4. P. 252–261.
26. Patel A., Wilson R. Newer fluoroquinolones in the treatment of acute exacerbations of COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2006. Vol. 1. № 3. P. 243–250.
27. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis // Chest. 2004. Vol. 125. № 3. P. 953–964.
28. Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. № 1. P. 17–27.
29. Jones M., Draghi D., Thornsberry C. et al. A current perspective on *S. pneumoniae* and *H. influenzae* resistance trends in Europe: GLOBAL Surveillance Study, 2005 // Proceedings of 16th ECCMID, 2006. Abstr. 1629.

Respiratory fluoroquinolones for the treatment of respiratory tract infections

A.V. Golub

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Smolensk State Medical Academy' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Aleksey Viktorovich Golub, Alex.Golub@antibiotic

The 4th generation fluoroquinolones (moxifloxacin and others) are characterized by high activity against Gram-positive, Gram-negative bacteria and atypical intracellular pathogens. In contrast to the previous generations, respiratory fluoroquinolones possess marked activity against clinically significant anaerobic microorganisms. The author reviews the results of epidemiological and randomized clinical studies which have demonstrated the efficacy of respiratory fluoroquinolones in patients with respiratory tract infections.

Key words: fluoroquinolones, moxifloxacin, respiratory tract infections

пульмонология