

О.А. Федорова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Моксифлоксацин в арсенале борьбы с полирезистентными инфекциями

## Антибиотикорезистентность — глобальная проблема современного здравоохранения

30 апреля 2014 г. опубликован доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), впервые посвященный антибиотикорезистентности в глобальном аспекте. В докладе констатируется, что на сегодняшний день указанная проблема уже не является угрозой будущего — она стала для человечества реальностью, потенциально затрагивающей каждого человека, независимо от возраста и страны проживания. Антибиотикорезистентность в настоящее время рассматривают в качестве одной из наиболее угрожающих проблем современного здравоохранения (World Health Organisation, 2014).

В докладе ВОЗ «Антимикробная резистентность — данные глобального наблюдения» акценты сфокусированы на антибиотикорезистентности семи возбудителей, ответственных за возникновение наиболее распространенных и тяжелых заболеваний, таких как сепсис, диарея, пневмония, мультирезистентный туберкулез, инфекции мочевыводящих путей и гонорея. Обозначена проблема роста антибиотикорезистентности к антибактериальным препаратам резерва во всех регионах мира (World Health Organisation, 2014).

Отмечено, что антибиотикорезистентность также способствует повышению затрат на здравоохранение в целом вследствие увеличения периода госпитализации и более высокой частоты применения интенсивной терапии (World Health Organisation, 2014).

Доклад ВОЗ стал мощным иницирующим мероприятием, призывающим к скоординированным усилиям мировой общественности в борьбе с глобальной угрозой.

## Фторхинолоны. Клинические преимущества препаратов последних поколений

Фторхинолоны — уникальный класс антибактериальных агентов с широким спектром антимикробной активности и благоприятным профилем клинической безопасности. Открытие американским ученым Г. Лешером (G. Leshner) и соавторами в 1962 г. в лаборатории Sterling Winthrop Laboratories (США) налидиксовой кислоты в качестве побочного продукта синтеза хлорохина стало отправной точкой в истории развития фторхинолонов.

Значительные по важности открытия последних четырех десятилетий стали основой

стремительного распространения данного класса антибиотиков. Ряд новых агентов (моксифлоксацин, гатифлоксацин), появившихся на рынке в конце 90-х годов XX ст., стали неоценимой альтернативой для клиницистов в лечении больных с инфекциями, вызванными грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, резистентными к действию антибиотиков ранних поколений (Nightingale C.H., 2000).

Все препараты III–IV поколений отличаются хорошим фармакокинетическим профилем, в частности имеют высокий уровень биодоступности (левофлоксацин — 99%, моксифлоксацин — 86%, гемифлоксацин — 70%) (Zanel G.G., Noreddin A.M., 2001). Вследствие угнетения топоизомераз II и IV препараты оказывают бактерицидное действие и демонстрируют высокую активность *in vivo*, поскольку обладают большим объемом распределения и высоким уровнем пенетрации, накапливаясь в тканях- и клетках-мишенях в концентрациях, значительно превышающих необходимые значения минимально подавляющие концентрации (МПК). В частности, отмечают высокую степень их накопления в респираторных путях — слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах. Высокие внутриклеточные концентрации являются предиктором эффективной эрадикации «атипичных» (внутриклеточных) микроорганизмов (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Данные метаанализа с обзором 23 рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что фторхинолоны III–IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) в терапии при тяжелых формах пневмонии демонстрируют более высокую эффективность и лучшие клинические исходы в сравнении с комбинированным применением бета-лактамов антибиотиков и макролидов (Vardakas K.Z. et al., 2008).

## Доступность фторхинолонов IV поколения. Анализ ситуации

Мощный клинический потенциал фторхинолонов IV поколения открывает новые возможности в лечении пациентов с тяжелыми, жизнеугрожающими состояниями, вызванными антибиотикорезистентными, в том числе специфическими, патогенами. К таким состояниям следует, прежде всего, отнести нозокомиальные пневмонии, интраабдоминальные инфекции, сепсис, мультирезистентный туберкулез. Для данной категории больных применение фторхинолонов

последних поколений в монотерапии либо в комбинации с антибиотиками других классов является жизненно спасающей и органосохраняющей терапией.

Вместе с тем возможности клинического применения данной группы антибактериальных препаратов в Украине ограничены, с одной стороны, выявленными побочными эффектами у ряда современных фторхинолонов, с другой — доступностью на фармацевтическом отечественном рынке, который переживает определенные сложности. Так, в настоящее время по ряду причин на украинском фармацевтическом рынке не представлен препарат гемифлоксацин, уменьшается присутствие гатифлоксацина.

История создания и опыт клинического применения фторхинолонов являются красноречивым примером сопряженности проблем расширения спектра, усиления антимикробного действия и роста частоты развития тяжелых побочных эффектов, что стало причиной вывода с фармацевтического рынка ряда фторхинолонов IV поколения (грепафлоксацин, trovафлоксацин, клинафлоксацин и др.) (Stahlmann R., 2002). Зарегистрированы случаи возникновения пятнисто-папулезной кожной сыпи при длительном применении гемифлоксацина у женщин в возрасте <40 лет и у женщин в постменопаузальный период, получающих заместительную гормональную терапию. С учетом приведенных данных, гемифлоксацин не рекомендуют применять длительно (>7 дней). Применение гемифлоксацина может способствовать также удлинению интервала Q–T на электрокардиограмме, вследствие чего препарат не рекомендован к применению у пациентов с удлинением интервала Q–T в анамнезе, электролитным дисбалансом и одновременным приемом антиаритмических препаратов IA и III классов (Ball P. et al., 2004). Наиболее выраженный отрицательный эффект на проводящую систему сердца присущ спарфлоксацину и грепафлоксацину. При их применении зарегистрировано наибольшее количество сообщений о развитии тяжелой, в том числе фатальной аритмии (Ball P., 2000).

Единственным доступным фторхинолоном IV поколения, который также имеет наилучшую переносимость среди фторхинолонов последнего поколения, в Украине на сегодняшний день остается моксифлоксацин. Однако ситуация с данным препаратом также в преддверии ряда сложностей — оптимальное равновесие на рынке с возможностью выбора как оригинального препарата моксифлоксацина, так и ряда более доступных по цене генериков, может смениться резким



ограничением доступности препарата, обусловленным решением компании-разработчика о продлении срока патентной защиты дополнительно на 5 лет. Указанное решение может повлечь за собой вытеснение с отечественного фармацевтического рынка генерических препаратов моксифлоксацина с монопольным присутствием дорогостоящего оригинального препарата фармацевтической компании «Bayer AG».

Таким образом, доступные большинству пациентов генерические препараты моксифлоксацина, в том числе отечественный препарат Максидин<sup>®</sup>, оказываются под угрозой ухода с рынка, что ограничивает возможность применения препарата у пациентов, успех лечения и сохранение жизни которых зависят от применения адекватной антибиотикотерапии. Ситуация усугубляется также внутренней экономической нестабильностью и низким уровнем доходов населения.

### Преодоление бактериальной антибиотикорезистентности. Моксифлоксацин

Активность моксифлоксацина *in vitro* и его фармакодинамические свойства достаточно хорошо изучены, в особенности в отношении пневмококковых штаммов, резистентных к бета-лактамам антибиотикам и фторхинолонам II поколения. Среди агентов, наиболее часто применяемых при резистентной пневмококковой инфекции, моксифлоксацин демонстрировал активность, в 2 раза превосходящую активность гатифлоксацина, в то время как активность левофлоксацина в 4 раза уступала таковой у моксифлоксацина (Andriole C.L., Andriole V.T., 2002; Boswell F.J. et al., 2002).

Препарат IV поколения — моксифлоксацин — обладает повышенной антибактериальной активностью в отношении патогенов, устойчивых к действию фторхинолонов предыдущих поколений, и расширенным спектром действия в отношении грамположительных микроорганизмов.

Ключевые структурные изменения фторхинолоновой молекулы, результатом которых стало создание более эффективных препаратов:

- включение фтора в положение С6: повышение антибактериальной активности;
- создание тяжелой боковой цепи в положении С7: связывание с ДНК-гиразой, противодействие выведению хинолонов из бактериальной клетки, увеличение периода полувыведения из плазмы крови, повышение активности в отношении грамположительных микроорганизмов;
- включение оксиметильной группы в положении С8: повышение антибактериальной активности и уменьшению токсичности препаратов (Andriole V.T., 2002).

Полученные данные свидетельствуют, что соединения с оксиметильной группой в положении С8 (моксифлоксацин и гатифлоксацин) разрушают бактериальные клетки в неделящемся состоянии, что снижает вероятность селекции мутантных резистентных форм. Кроме того, тяжелая боковая цепь в положении С7, которой обладают лишь

немногие представители IV поколения фторхинолонов (моксифлоксацин, trovлоксацин), способствуют снижению риска токсичности и подверженности антибактериального препарата активной элиминации из бактериальной клетки. Усиленное «выталкивание» молекулы антибиотика из клетки — важнейший механизм первой линии защиты бактерии, обеспечивающий ее краткосрочное выживание до момента формирования резистентности путем мутаций (Domagala J.M., 1994; Peterson L.R., 2001).

Структурные параметры моксифлоксацина дают основание рассматривать его в качестве идеального антибактериального агента, поскольку препарат наделен всеми перечисленными выше молекулярными характеристиками. Моксифлоксацин обладает высокой и одинаково выраженной аффинностью к топоизомеразе II (ДНК-гиразе) и топоизомеразе IV, что обеспечивает высокую антимикробную активность в отношении широкого спектра патогенов и минимизирует вероятность возникновения мутантных форм, имеющих резистентность лишь к одному из двух топоизомеразных ферментов (Zhao X. et al., 1998). С учетом указанных структурных параметров, моксифлоксацин является наиболее перспективным из новых агентов данного класса.

Период полувыведения моксифлоксацина составляет ~12 ч (диапазон 10–16 ч). Благоприятные фармакокинетические характеристики и низкие показатели МПК (минимальной подавляющей концентрации) в отношении потенциальных патогенов позволяют принимать препарат 1 раз в день. Моксифлоксацин характеризуется невысокой степенью связывания с белками, аффинность к протеинам плазмы крови составляет 48%, независимо от плазменной концентрации препарата (Muller M. et al., 1999).

### Моксифлоксацин в терапии негоспитальных респираторных инфекций

В развитии антибиотикорезистентности существенную роль сыграли респираторные инфекции, вследствие присущей данному классу болезней традиционной высокой заболеваемости во всем мире и частоты применения антибактериальных препаратов (Arroll B., Kepealy T., 2003).

Установлено, что микробиологические характеристики патогенов при негоспитальной пневмонии и ХОБЛ в стадии обострения представлены тремя условными этиологическими группами (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Первая группа включает микроорганизмы с невысоким уровнем природной резистентности к антибиотикам (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), отмечаемым в более чем половине всех микробиологически диагностированных случаев негоспитальной пневмонии и обострения ХОБЛ.

Вторая группа, составляющая 20–30% этиологической доли инфекций нижних дыхательных путей, представлена внутриклеточными возбудителями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*).

Третья группа объединяет микроорганизмы с высоким уровнем природной

или приобретенной резистентности ко многим классам антибактериальных препаратов (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*), что существенно сужает возможность эмпирического выбора этиотропной терапии (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Антибиотикорезистентность среди указанных возбудителей критически возросла с 80-х годов XX ст. (Nightingale C.H., 2000). Многие штаммы наряду с высокой пенициллинрезистентностью проявляют умеренную или высокую устойчивость к бета-лактамам антибиотикам и макролидам (амоксциллину/клавулановой кислоте, цефуроксима аксетилу, цефтриаксону и кларитромицину) (Thornsberry C. et al., 1997). В противоположность этому, фторхинолоны последних поколений демонстрируют высокую активность в отношении всех пневмококковых изолятов, независимо от чувствительности к пенициллинам, в то время «старые» фторхинолоны проявляют лишь пограничную активность в отношении некоторых изолятов *S. pneumoniae*, *Str. sputum* и *S. aureus* (Nightingale C.H., 2000).

Появившиеся в конце 90-х годов XX ст. фторхинолоны III (спарфлоксацин, левофлоксацин) и IV поколений (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин) получили неофициальное название «респираторные фторхинолоны» за их высокую активность против всех клинически значимых респираторных патогенов (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Наиболее ярким и заслуживающим внимания представителем «респираторных» фторхинолонов является препарат моксифлоксацин. Хотя моксифлоксацин эффективен в отношении широкого спектра патогенов и может успешно применяться в терапии при инфекционных заболеваниях различной локализации, препарат изначально разработан в качестве «респираторного» антибиотика. Помимо повышенной активности в отношении грамположительных микроорганизмов, обладает дополнительным свойством — низкой предрасположенностью к развитию резистентности (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Моксифлоксацин обладает мощным антибактериальным воздействием на широкий спектр наиболее распространенных патогенов респираторного тракта, в том числе грамположительных, грамотрицательных и атипичных бактерий. Кроме того, *in vitro* препарат демонстрирует высокую активность в отношении анаэробных возбудителей (Aldridge K.E., Ashcraft D., 1997; Brueggemann A.B. et al., 1997; Blondeau J.M., 1999; Rückdeschel G., Dalhoff A., 1999).

Концентрация препарата в перипителиальном бронхиальном секрете и бронхиальной ткани превышает концентрацию в плазме крови (Andrews J.M. et al., 1997). Концентрация моксифлоксацина в максиллярных синусах также превышает концентрацию препарата в плазме крови с достижением пиковой концентрации через 3 ч после применения. Концентрация моксифлоксацина в бронхиальном секрете превышает МПК, обозначенную для наиболее распространенных респираторных патогенов, в том числе *H. influenzae* и *M. catarrha-*

lis, и сохраняется на указанном уровне в течение 24 ч (Andrews J.M. et al., 1997).

Лекарственные формы моксифлоксацина предусматривают как пероральный, так и парентеральный пути введения, что позволяет применять их в режиме ступенчатой терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением пневмонии.

### Моксифлоксацин в терапии инфекционных осложнений диабетической стопы

Инфекционные осложнения в области стопы — распространенная и достаточно тяжелая патология у больных сахарным диабетом (СД). Кроме того, инфекции диабетической стопы — частая причина летальных исходов среди пациентов (Lipsky B.A. et al., 2013). У ~15–20% пациентов с СД в области стопы возникают изъязвления, у 60% из них развиваются локальные инфекционные осложнения (Lavery L.A. et al., 2006.) Инфекционные осложнения при диабетической стопе способствуют преждевременной смертности больных, ограничивают их способность к самостоятельному передвижению, способствуют развитию депрессивных расстройств и ухудшению качества жизни пациентов. Инфекции диабетической стопы в 85% случаев становятся причиной диабетассоциированных ампутаций нижних конечностей, что возводит заболевание в статус наиболее частой причины нетравматических ампутаций (Frykberg R.G., 2005).

Инфекции диабетической стопы, как правило, развиваются с появлением раны, часто формирующейся по типу нейропатического изъязвления. Ключевое значение в успешном лечении при данной патологии имеет адекватная антибактериальная терапия (Lipsky B.A. et al., 2004).

Как отмечено в практических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней по диагностике и лечению инфекционных осложнений диабетической стопы 2012 г. (2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline For The Diagnosis And Treatment Of Diabetic Foot Infections), аэробные грамотрицательные бактерии являются частыми копатогенами при хронических инфекциях диабетической стопы, облигатные анаэробы могут быть копатогенами при изъязвлениях ишемического либо некротического характера (Lipsky B.A. et al., 2013). При ранах без признаков инфицирования мягких тканей или костей проведения антибиотикотерапии не требуется. У пациентов с острым инфекционным процессом эмпирическая антибиотикотерапия по спектру возбудителей может быть ограничена грамположительными кокками, вместе с тем у больных с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, хроническим инфекционным процессом, получавших антибиотикотерапию ранее, тяжело протекающим процессом необходимо применение антибактериальных агентов с широким спектром действия (Lipsky B.A. et al., 2013).

Моксифлоксацин — представитель фторхинолонов широкого спектра действия — одобрен к применению при инфек-

циях кожи и подкожной клетчатки, вызванных чувствительными патогенами, можно применять как внутривенно, так и перорально (Keating G.M., Scott L.J., 2004). В отличие отряда фторхинолонов III–IV поколений, применение которых ассоциируется с развитием фототоксичных реакций (спарфлоксацин), моксифлоксацин не проявляет указанные побочные реакции (Nightingale C.H., 2000).

Результаты проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования подтвердили клиническую и микробиологическую эффективность ступенчатого (внутривенного/перорального) применения моксифлоксацина при лечении госпитализированных пациентов с различными клиническими формами инфекции кожи и подкожной клетчатки (Giordano P. et al., 2005).

В более позднем проспективном двойном слепом исследовании оценивали клиническую эффективность моксифлоксацина при лечении больных с инфекционными осложнениями диабетической стопы путем сравнения эффективности моксифлоксацина с пиперациллином/тазобактамом/амоксциллином/клавулановой кислотой (Lipsky B.A. et al., 2007). Пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с инфекционным осложнением диабетической стопы и необходимостью проведения стартовой внутривенной терапии были рандомизированы в группы терапии с применением моксифлоксацина (400 мг/сут) или пиперациллина/тазобактама (3,0/0,375 г каждые 6 ч) в течение как минимум 3 дней с последующим применением моксифлоксацина (400 мг/сут) или амоксициллина/клавулановой кислоты (800 мг 2 раза в сутки перорально) в течение 7–14 дней. Инфекции диабетической стопы верифицировали при какой-либо инфекции с локализацией в области стопы и диабетическом анамнезе. Результаты исследования свидетельствуют, что внутривенное и/или пероральное применение моксифлоксацина сопоставимо по клинической эффективности с внутривенным применением пиперациллина/тазобактама в комбинации или без амоксициллина/клавулановой кислоты. Моксифлоксацин можно применять в качестве эффективной антибактериальной монотерапии при инфекционных осложнениях диабетической стопы (Lipsky B.A. et al., 2007).

### Преимущества моксифлоксацина в лечении больных с сепсисом

Сепсис — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Летальность при тяжелом сепсисе и септическом шоке остается высокой и при последнем достигает 40–60% (Angus D.C. et al., 2001). Заболеваемость сепсисом в США за период 1979–2000 гг. повысилась в 3 раза — с 83 до 240 случаев на 100 тыс. населения в год (Martin G.S. et al., 2003; Wang H.E. et al., 2007).

В настоящее время сепсис уже не является проблемой преимущественно хирургических стационаров. Распространение внутрибольничных инфекций, применение инвазивных методов исследования

и мониторинга состояния больного, увеличение числа пациентов с иммунодефицитными состояниями, широкое применение цитостатиков и иммуносупрессоров, увеличение числа микст-патологий стали причиной частого развития сепсиса у пациентов отделений нехирургического профиля (Wang H.E. et al., 2007).

Критическое значение для уменьшения количества осложнений, сроков и стоимости лечения, риска летального исхода при сепсисе в комплексе интенсивной терапии имеет ранний и клинически адекватный старт внутривенной эмпирической антибиотикотерапии (Нестеренко А.Н., 2013). Выбор адекватных антибиотиков значительно затруднен в связи с широким распространением полирезистентных к антибактериальной терапии штаммов патогенов, в особенности представителей грамотрицательной микрофлоры, таких как *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *Acinetobacter spp.*, а также грамположительных *S. aureus* и энтерококков. В условиях глобального роста антибиотикорезистентности степень чувствительности клинически значимых патогенов — возбудителей госпитальной инфекции и сепсиса становится — решающим фактором выбора тактики антибактериальной терапии (Нестеренко А.Н., 2013).

Широкий спектр действия моксифлоксацина, в том числе в отношении указанных полирезистентных штаммов, расширяет клинические возможности применения моксифлоксацина в лечении больных с сепсисом в комплексе проводимой интенсивной терапии. Успешное использование в качестве монотерапии моксифлоксацина подтверждено также при лечении больных с сепсисом, осложнившимся течением негоспитальной пневмонии (Руднов В.А., Носков И.Ю., 2009). В исследовании 85 пациентов с негоспитальной пневмонией, осложнившейся развитием сепсиса, получали одну из схем антибактериальной терапии: цефтриаксон 2,0 г внутривенно + азитромицин перорально в течение 5 дней (49 человек) либо моксифлоксацин — 0,4 г внутривенно в течение 3–4 дней с последующим переходом на прием препарата *per os* (36 человек). Показанием к переводу на пероральный прием моксифлоксацина служили отсутствие шока, регресс-синдрома системной воспалительной реакции, температура тела  $< 38^{\circ}\text{C}$ , улучшение общего самочувствия, возможность приема пищи. Результаты исследования свидетельствуют, что монотерапия моксифлоксацином при негоспитальной пневмонии, осложненной сепсисом, позволяет быстрее купировать синдром системного воспаления и сократить пребывание в отделении интенсивной терапии, чем применение комбинации цефтриаксон/азитромицин.

### Моксифлоксацин в борьбе с мультирезистентным туберкулезом

Разработка новых эффективных противотуберкулезных препаратов, способных существенно сократить сроки лечения при туберкулезе, является глобальной необходимостью. Более короткие сроки лечения больных туберкулезом могут способствовать значи-



тельному снижению вероятности рецидива заболевания, развития химиорезистентности и смертности от туберкулеза. Кроме того, с учетом ежегодного выявления около 500 тыс. случаев туберкулеза, резистентных к препаратам первой линии, очевидна высокая потребность в новых препаратах, активных при мультирезистентных формах туберкулеза (Conde M.B. et al., 2009).

Фторхинолоны являются единственными препаратами резервного ряда, обладающими бактерицидным действием в отношении *M. tuberculosis*. Первые данные о том, что ципрофлоксацин оказывает заметное действие на микобактерии туберкулеза, появились в 1984 г., позднее получены данные об активности *in vitro* офлоксацина, левофлоксацина и спарфлоксацина.

Более поздние исследования показали, что моксифлоксацин и гатифлоксацин обладают высокой активностью в отношении *M. tuberculosis* (Berning S., 2001; Valerio G. et al., 2003).

В настоящее время фторхинолоны заняли прочное место в ряду препаратов резервного ряда, применяемых в лечении больных лекарственно-резистентным, и особенно мультирезистентным туберкулезом. Во фтизиатрической практике в настоящее время наиболее часто применяют моксифлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин. Важным свойством фторхинолонов является их воздействие на *M. tuberculosis*, находящиеся не только во внеклеточном пространстве, но и внутри альвеолярных макрофагов (Berning S., 2001; Duman N. et al., 2004).

Данные рандомизированных клинических исследований, проведенных среди больных туберкулезом с бацилловыделением, свидетельствуют, что применение моксифлоксацина в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами первой линии способствует существенному сокращению периода лечения, занимающего, как правило, несколько месяцев. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 170 больных туберкулезом с бацилловыделением сравнивали эффективность применения этамбутола (15–20 мг/кг массы тела) и моксифлоксацина (400 мг/сут) в качестве четвертого препарата в многокомпонентной схеме противотуберкулезной терапии. Через 8 нед в группе моксифлоксацина показатель абациллирования составил 80% в сравнении с 63% в группе этамбутола. Моксифлоксацин в настоящее время рассматривают в качестве наиболее перспективного противотуберкулезного агента, способного существенно повысить эффективность существующих фтизиатрических препаратов (Conde M.B. et al., 2009).

## Выводы

Глобальная угроза быстро растущей антибиотикорезистентности предъявляет мировой медицинской общественности жесткие вызовы в отношении системного упорядочивания доступа к антибиотикам и оптимизации их применения в клинической практике.

Фторхинолоны III–IV поколений вследствие уникального спектра антибактери-

ального действия, благоприятного фармакокинетического профиля и безопасности применения на сегодняшний день являются наиболее эффективным классом антибиотиков, в том числе в отношении антибиотикорезистентных штаммов.

Структурные и фармакодинамические особенности моксифлоксацина — представителя IV поколения фторхинолонов — позволяют рассматривать его в качестве препарата, наиболее полно соответствующего требованиям оптимального антибиотика в терапии широкого спектра инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными, грамотрицательными и анаэробными патогенами, в том числе устойчивыми к другим классам современных антибактериальных препаратов.

В условиях ограниченного выбора на рынке Украины эффективных и доступных фторхинолонов последних поколений отечественный генерический препарат моксифлоксацина Максицин® является оптимальным выбором и надежным инструментом клиницистов в борьбе с полирезистентными инфекциями.

## Список использованной литературы

- Кущенко М.А., Чучалин А.Г. (2013) Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: роль и место респираторных фторхинолонов. РМЖ (Русский медицинский журнал), 5: 242–248.
- Нестеренко А.Н. (2013) Степень антибиотикорезистентности патогенов как доминанта мотивационных факторов выбора тактики антибиотикотерапии при хирургическом сепсисе. Харків. хірургіч. школа, 3(60): 97–102.
- Руднов В.А., Носков И.Ю. (2009) Возможности монотерапии моксифлоксацином внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом. Consilium medicum, 11: 5–7.
- Aldridge K.E., Ashcraft D. (1997) Comparison of the *in vitro* activities of BAY 12-8039, a new quinolone, and other antimicrobials against clinically important anaerobes. Antimicrob. Agents Chemother., 41(3): 709–711.
- Andrews J.M., Honeybourne D., Brenwald N.P. et al. (1997) Concentrations of trovafloxacin in bronchial mucosa, epithelial lining fluid, alveolar macrophages and serum after administration of single or multiple oral doses to patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. J. Antimicrob. Chemother., 39(6): 797–802.
- Andriole V.T. (2002) Overview of the Fluoroquinolones focus on moxifloxacin. Modern Medicine Formulary, June 01 (<http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/news/clinical/clinical-pharmacology/overview-fluoroquinolones-focus-moxifloxacin?id=&sk=&date=&pageID=2>).
- Andriole C.L., Andriole V.T. (2002) Are all quinolones created equal? Medscape Infect. Dis., 21: 1–5.
- Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, associated costs of care. Crit. Care Med., 29(7): 1303–1310.
- Arroll B., Kenealy T. (2013) Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst. Rev., 6: CD000247.
- Ball P. (2000) New antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections: improved activity at a cost? Int. J. Antimicrob. Agents, 16(3): 263–272.
- Ball P., Mandell L., Patou G. et al. (2004) A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context. Int. J. Antimicrob. Agents, 23(5): 421–429.
- Berning S. (2001) The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. Drugs., 61(1): 918–1211.

Blondeau J.M. (1999) Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther., 21(1): 3–40.

Boswell F.J., Andrews J.M., Jevons G., Wise R. (2002) Comparison of the *in vitro* activities of several new fluoroquinolones against respiratory pathogens and their abilities to select fluoroquinolone resistance. J. Antimicrob. Chemother., 50(4): 495–502.

Brueggemann A.B., Kugler K.C., Doern G.V. (1997) *In vitro* activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxyquinolone, compared with activities of six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. Antimicrob. Agents Chemother., 41(7): 1594–1597.

Conde M.B., Efron A., Loredi C. et al. (2009) Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. Lancet, 373(9670): 1183–1189.

Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M.A., Kugler-Domagala J.M. (1994) Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J. Antimicrob. Chemother., 33(4): 685–706.

Domagala J.M. (1994) Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J. Antimicrob. Chemother., 33(4): 685–706.

Duman N., Cevikbas A., Johansson C. (2004) The effects of rifampicin and fluoroquinolones on tubercle bacilli within human macrophages. Int. J. Antimicrob. Agents., 23(1): 84–87.

Frykberg R.G. (2005) A summary of guidelines for managing the diabetic foot. Adv. Skin Wound Care, 18(4): 209–214.

Gellert M., Mizuuchi K., O'Dea M.H. et al. (1976) DNA gyrase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73: 3872–3876.

Giordano P., Song J., Pertel P. et al. (2005) Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. Int. J. Antimicrob. Agents, 26(5): 357–365.

Keating G.M., Scott L.J. (2004) Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. Drugs, 64(20): 2347–2377.

Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P. et al. (2006) Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care, 29(6): 1288–1293.

Leshner G.Y., Froelich E.J., Gruett M.D. et al. (1962) 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J. Med. Chem., 5: 1063–1065.

Lipsky B.A., Berendt A.R., Comia P.B. et al. (2013) 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. J. Am. Podiatr. Med. Assoc., 103(1): 2–7.

Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H. et al. (2004) Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin. Infect. Dis., 39(7): 885–910.

Lipsky B.A., Giordano P., Choudhri S., Song J. (2007) Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. J. Antimicrob. Chemother., 60(2): 370–376.

Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med., 348(16): 1546–1554.

Muller M., Stass H., Brunner M. et al. (1999) Penetration of moxifloxacin into peripheral compartments in humans. Antimicrob. Agents Chemother., 43(10): 2345–2349.

Niederman M.S. (1998) Introduction: disease management of pulmonary infections. Chest, 113 Suppl. 3: 165S.

Nightingale C.H. (2000) Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. Pharmacotherapy, 20(3): 245–256.

Owens R.C.Jr., Ambrose P.G. (2000) Clinical use of the fluoroquinolones. *Med. Clin. North Am.*, 84(6): 1447–1469.

Peterson L.R. (2001) Quinolone molecular structure-activity relationships: What we have learned about improving antimicrobial activity. *Clin. Infect. Dis.*, 33 Suppl. 3: S180–S186.

Rückdeschel G., Dalhoff A. (1999) *In vitro* activity of moxifloxacin against Legionella species and the effects of medium on susceptibility test results. *J. Antimicrob Chemother.*, 43(Suppl. B): 25–30.

Stahlmann R. (2002) Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology Letters* 2002, 127(1–3): 269–277.

Thomsberry C., Ogilvie P., Kahn J., Mauriz Y. (1997) Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996–

1997 respiratory season. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 29(4): 249–257.

Torres A., Muir J.F., Corris P. et al. (2003) Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 21(1): 135–143.

Valerio G., Bracciale P., Manisco V. et al. (2003) Long-term tolerance and effectiveness of moxifloxacin therapy for tuberculosis: preliminary results. *J. Chemother.*, 15: 66–70.

Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos A. et al. (2008) Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, 179(12): 1269–1277.

Wang H.E., Shapiro N.I., Angus D.C., Yealy D.M. (2007) National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit. Care Med.*, 35(8): 1928–1936.

Welte T., Petermann W., Schurmann D. et al. (2005) Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 41(12): 1697–1705.

World Health Organisation (2014) WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. News releases, April 30 (<http://www.who.int/mediacentre/news/en/>).

Zanel G.G., Noreddin A.M. (2001) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 1(5): 459–463.

Zhao X., Wang J.Y., Xu C. (1998) Killing of *Staphylococcus aureus* by C-8 methoxy fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.*, 42(4): 956–958.

#### Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

##### Максидин®

Р.с. № UA/11645/01/01 от 30.08.2011 г.

**Состав.** 1 мл концентрата раствора содержит 20 мг моксифлоксацина гидрохлорида.  
**Фармакотерапевтическая группа.** Противомикробные средства для системного применения. Антибактериальные средства для системного применения. Антибактериальные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Моксифлоксацин. **Код АТС.** J01MA14. **Показания.** Лечение инфекционных заболеваний бактериальной этиологии, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: негоспитальная пневмония,

включая негоспитальную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов со множественной резистентностью к антибиотикам; осложненные инфекционные поражения кожи и подкожных тканей (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции (такие как абсцедирование). **Побочные реакции:** кандидозная суперинфекция, головная боль, головокружение, удлинение интервала Q–T у больных с гипокалиемией, тошнота, рвота, абдоминальная боль, повышение уровня трансаминаз, реакции в месте инъекции и инфузии и др.

**С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.**

## Реферативна інформація

### Фрукты и овощи помогут прожить дольше

Влияние диетических паттернов на риск преждевременной смерти и развития различных заболеваний является чрезвычайно популярной темой. Отчасти это обусловлено тем, что коррекция ежедневного рациона является одним из наиболее простых и дешевых методов профилактики заболеваний, борьбы с избыточной массой тела и ожирением, а также увеличения продолжительности жизни. И хотя по этой проблеме опубликовано множество работ, качество доказательств во многих из них оставляет желать лучшего.

В июле в журнале «BMJ» группа исследователей из КНР и США опубликовала результаты систематического обзора и метаанализа, в котором рассмотрела все релевантные работы, посвященные влиянию фруктов и овощей на здоровье человека. Как отмечают авторы, на сегодняшний день существуют вопросы относительно влияния паттерна потребления фруктов и овощей на риск смерти, сердечно-сосудистых заболеваний и рака. В одних работах такую корреляцию выявили, в других, например при сравнении риска смерти среди вегетарианцев и невегетарианцев в британской популяции, — не выявили.

В анализ включили 16 обсервационных исследований, отобранных из >7 тыс. научных публикаций, найденных в базах данных «Medline», «Embase», «Cochrane Library». Всего в анализ вошли 833 234 участника, а за период наблюдения в исследованиях (4,6 года–26 лет) зарегистрировали 56 423 летальных исхода.

В целом каждая дополнительная порция фруктов и овощей в день снижала риск смерти по всем причинам на 5% (относительный риск (ОР) 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,92–0,98;  $p=0,001$ ).

Сравнение различных паттернов потребления фруктов и овощей с теми, кто их вообще не употреблял, показало, что большее количество порций в день в большей степени снижало риск летального исхода. Эта тенденция сохранялась вплоть до 5 порций в день, их дальнейшее увеличение дополнительно не снижало риск смерти (таблица).

Когда фрукты и овощи рассматривали отдельно, каждая дополнительная порция первых достоверно снижала риск смерти на 6% (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90–0,98), а последних — на 5% (ОР 0,95; 95% ДИ 0,92–0,99).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также снижалась при употреблении фруктов и овощей. Каждая дополни-

**Таблица** Взаимосвязь между количеством порций фруктов и овощей и риском смерти от всех причин. Контрольная группа — лица, которые практически не употребляли фрукты и овощи

Количество порций в день	ОР	95% ДИ
1	0,92	0,90–0,95
2	0,85	0,81–0,90
3	0,79	0,73–0,86
4	0,76	0,69–0,83
5	0,74	0,66–0,82
>6	0,74	0,65–0,82

тельная порция достоверно снижала риск смерти на 4% (ОР 0,96; 95% ДИ 0,92–0,99;  $p=0,02$ ). При этом риск смерти от рака снижался недостоверно (ОР 0,97; 95% ДИ 0,90–1,03;  $p=0,31$ ).

Анализ данных показал существенную гетерогенность (разрозненность) данных, обусловленную в основном одним большим исследованием. После его исключения гетерогенность снизилась, а конечные результаты изменились незначительно. Также ученые проанализировали влияние различных переменных на изучаемую взаимосвязь. Для этого исключили исследования, которые не учитывали уровень физической активности, количество энергии, употребляемой с пищей, и социально-экономический статус. Существенного влияния на конечные результаты это также не оказало.

Таким образом, результаты метаанализа подтвердили, что употребление фруктов и овощей может повысить продолжительность жизни и защитить от сердечно-сосудистых заболеваний. Ученые подчеркивают, что рекомендации по потреблению сравнительно большого количества фруктов и овощей содержатся в средиземноморской диете. Не удивительно, что ее влияние на продолжительность жизни и риск сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрировано во множестве обсервационных исследований. Отметим, что период наблюдения в большинстве исследований составлял более десятилетия, соответственно, для достижения положительных эффектов, описанных в систематическом обзоре, необходимо изменение паттерна приема пищи (например по типу средиземноморской диеты) на длительный период.

Wang X., Ouyang Y., Liu J. et al. (2014) Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 349:g4490.

Виталий Безшейко