

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ**

Молдоташова А.К., Апиева Э.И., Асанов Б.К., Береговой А.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: В статье идет речь об антибиотикорезистентности, которая предъявляет мировой медицинской общественности новые требования в отношении правил применения антибактериальных препаратов в клинической практике. Структурные и фармакодинамические особенности моксифлоксацина - представителя IV поколения фторхинолонов - позволяют рассматривать его в качестве препарата, наиболее полно соответствующего современным критериям клинически эффективного антибиотика в терапии широкого спектра инфекционных заболеваний. В статье описаны результаты нескольких многоцентровых клинических исследований с участием моксифлоксацина, а также затрагиваются вопросы его использования в качестве препарата второй линии при туберкулезном поражении дыхательных путей.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибактериальные препараты, фторхинолоны III-IV поколений.

**ХИРУРГИЯЛЫК ПАТОЛОГИЯЛАРЫН ДАРЫЛООДО
ФТОРХИНОЛОНДОРДУН КОЛДОЛОНУУСУ**

Молдоташова А.К., Апиева Э.И., Асанов Б.К., Береговой А.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик медициналык академиясы,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: Бул макалада дүйнөлүк медициналык коомдун клиникалык тажрыйбасынын негизинде антибактериалдык туруктуулукка каршы антибактериалдык дарылардын колдонуусунун жаңы эрежелери талап кылынды. Фторхинолондордун IV муунунун кулу – Моксифлоксацин, өзүнүн структуралык жана фармакологиялык өзгөчөлүктөрүнүн негизинде кеңири спектрдеги инфекциялык ооруларга каршы заманбап клиникалык натыйжалуулукка ээ. Бул макалада бир нече көп борбордук клиникалык изилдөөлөрдө моксифлоксациндын колдонулуусу менен жыйынтыктары баяндалды, жана анын экинчи катардагы дем алуу системасында кургак учукка каршы колдолонуп жаткан дарыларга киргендиги жөнүндө айтылат.

Негизги сөздөр: антибактериалдык туруктуулук, антибактериалдык дары дармектер, III-IV муунунун фторхинолондору.

USING OF FLUOROQUINOLONES IN TREATMENT OF SURGICAL PATOLOGY

Moldotashova A.K., Apieva E.I., Asanov B.K., Beregovoi A.A.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Resume: this article deals with antibiotic resistance, which shows to world medicine community new requirement of rules in using antibiotics in clinical practice. Structural and pharmacodynamics features of Moxifloxacin – representative VIth class of fluoroquinolones – consider as a drug which fully conform to modern clinical criteria's of antibiotics in treatment in pluripotential infectious diseases. This article shows results of some multicentrical clinical researches using Moxifloxacin, and considers the questions of using this drug as a medicine of second line in treatment tuberculosis of respiratory system.

Key words: antibiotic resistance, antibiotics, VIth class of fluoroquinolones.

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 [1].

В докладе ВОЗ «Антимикробная резистентность - данные глобального наблюдения» отме-

чено о 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 [1].

Заявлено, что антибиотикорезистентность также способствует повышению затрат на здравоохранение в целом вследствие увеличения периода госпитализации и более высокой частоты применения интенсивной терапии [1].

Доклад ВОЗ стал важным толчком к скоординированным усилиям мировой общественности в борьбе с антибиотикорезистентностью во всем мире.

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 [2] 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 неопределимой альтернативой для клиницистов в лечении больных с инфекциями, вызванными грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, резистентными к действию антибиотиков ранних поколений [3].

Все препараты III-IV поколений отличаются хорошим фармакокинетическим профилем, в частности имеют высокий уровень биодоступности (левофлоксацин - 99%, моксифлоксацин - 86%, гемифлоксацин - 70%) [1]. Вследствие угнетения топоизомераз II и IV препараты оказывают бактерицидное действие и демонстрируют высокую активность *in vivo*, поскольку обладают большим объемом распределения и высоким уровнем проникновения, накапливаясь в тканях и клетках-мишенях в концентрациях, значительно превышающих необходимые значения минимально подавляющие концентрации (МПК). В частности, отмечают высокую степень их нако-

пления в респираторных путях - слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах. Высокие внутриклеточные концентрации являются предиктором эффективной эрадикации «атипичных» (внутриклеточных) микроорганизмов [4,5].

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 [6].

Доступность фторхинолонов IV поколения. Анализ наблюдений

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.

История создания и опыт клинического применения фторхинолонов являются 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 (грепафлоксацина, тровафлоксацина, клинафлоксацина и др.) [7]. 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 [8]. 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 [9].

Сегодня доступным фторхинолоном IV поколения, который также имеет наилучшую переносимость среди фторхинолонов последнего поколения, в КР на сегодняшний день имеется моксифлоксацин (Ротомокс).

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 [9,10].

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 положении 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 [11].

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, тровофлоксацин), 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 [12].

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 [13]. С учетом указанных структурных параметров, моксифлоксацин является наиболее перспективным из новых агентов данного класса.

Моксифлоксацин в терапии негоспитальных респираторных инфекций

В развитии антибиотикорезистентности существенную роль сыграли респираторные инфекции, вследствие присущей данному классу болезней традиционно высокой заболеваемости во всем мире и частоты применения антибактериальных препаратов [14].

Установлено, что микробиологические характеристики патогенов при негоспитальной пневмонии и ХОБЛ в стадии обострения представлены тремя условными этиологическими группами [4,5].

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 (*Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*), что существенно

сужает возможность эмпирического выбора этиотропной терапии [4,5].

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 [4,5].

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 забо-

леваниях различной локализации, препарат изначально разработан в качестве «респираторного» антибиотика. Помимо повышенной активности в отношении грамположительных микроорганизмов, обладает дополнительным свойством - низкой предрасположенностью к развитию резистентности [4,5].

Последнее замечание в немалой степени относится и к «респираторным» фторхинолонам (табл. 1), справедливо занимающим сегодня одно из центральных мест в лечении пневмоний. Об этом, в частности, говорят международные и национальные эксперты со страниц согласительных клинических рекомендаций [5,15,16].

Таблица 1

Классификация фторхинолонов [1, 2, с изм.]

Поколение	Препарат	Спектр активности
(I) Пероральные фторхинолоны, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей -- «фторхинолоны-уросептики»	Норфлоксацин Пефлоксацин	В основном грамотрицательная микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
(II) Фторхинолоны для системного применения, высокоактивные в отношении грамотрицательных бактерий -- «грамотрицательные» фторхинолоны	Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Флероксацин	Грамотрицательная микрофлора, <i>Staphylococcus aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
(III) Фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных и «атипичных» микроорганизмов - «респираторные» фторхинолоны	Левофлоксацин Спарфлоксацин * Темафлоксацин **	↑ Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
(IV) Фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, «атипичных» и анаэробных микроорганизмов -- «респираторные/антианаэробные» фторхинолоны	Тровафлоксацин ** Клинафлоксацин ** Гемифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин *** Гаренноксацин ****	↑ Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , анаэробов
* В связи с нежелательными явлениями (фото- и кардиотоксичность) применяется только в отдельных странах (в частности, в РФ). -- ** Отозван с рынка. -- *** В связи с рядом побочных эффектов (прежде всего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гипо-, гипергликемия), особенно у пожилых пациентов, препарат разрешен только в нескольких странах. -- **** В 2007 г. Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гаренноксацина в странах Евросоюза были прекращены.		

Моксифлоксацин в лечении аспирационной пневмонии

Примерно в половине случаев возникновение аспирационной пневмонии (абсцесса легкого) обусловлено анаэробными микроорганизмами, что подчеркивает основную причинно-следственную связь между развитием абсцесса легкого и предшествующим актом аспирации, поскольку именно анаэробы являются привычными комменсалами полости рта. Чаще всего из анаэробных микроорганизмов при абсцессе лег-

кого выделяют *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. (при этом *B. fragilis* встречаются редко). Еще примерно в половине случаев из полости абсцесса (материал трансторакальной тонкоигольной аспирационной биопсии) выделяют ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов. Среди последних основное место занимают представители семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *Klebsiella pneumoniae* и *K. oxytoca*, существенно меньшее значение в развитии абсцесса

легкого имеют золотистые стафилококки, еще реже встречаются стрептококки и гемофильная палочка [17]. В этой связи особый интерес представляют «респираторные/антианаэробные» фторхинолоны, и прежде всего моксифлоксацин.

Так, согласно результатам одного РКИ по оценке эффективности и безопасности моксифлоксацина и ампициллина/сульбактама у больных аспирационной пневмонией и «первичным абсцессом легкого» (n = 139) результативность сравниваемых направлений эмпирической антибактериальной терапии оказалась сопоставимой - излечение достигалось в обеих группах в 66,7% случаев [18]. В серии наблюдений за шестью больными с абсцессом легкого применение моксифлоксацина внутрь (400 мг 1 раз в сутки) после короткого курса стандартной терапии к исходу 4-8-й недели привело к выздоровлению во всех случаях [19].

Особый интерес вызывает публикация, представляющая результаты проспективного многоцентрового открытого РКИ, в ходе которого была предпринята попытка сравнительной оценки бактериологической и клинической эффективности монотерапии моксифлоксацином и левофлоксацином в сочетании с метронидазолом у 77 больных с нетяжелым течением ВП и факторами риска аспирации (неврологические заболевания, эпизоды потери сознания, транзиторные ишемические атаки, механические повреждения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, повторные эпизоды поперхивания/приступообразного кашля) [20]. Авторами было показано, что спустя 7 дней после окончания лечения клиническая эффективность моксифлоксацина превосходила таковую комбинированной терапии (левофлоксацин + метронидазол) - 76,7 и 51,7% (p<0,05) соответственно, несмотря на сопоставимую бактериологическую эффективность - 93,3 и 96,4% соответственно. При этом не было выявлено достоверных различий в частоте нежелательных явлений между моно- и комбинированной терапией - 10,8 и 17,5% соответственно.

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 [21]. У ≈15-20% пациентов с СД в области стопы возникают изъязвления, у 60% из них развиваются локальные инфекционные осложнения

[22]. 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 [23].

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 [21].

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 [21]. 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 [21].

Моксифлоксацин - представитель фторхинолонов широкого спектра действия - одобрен к применению при инфекциях кожи и подкожной клетчатки, вызванных чувствительными патогенами, можно применять как внутривенно, так и перорально. В отличие от ряда фторхинолонов III-IV поколений, применение которых ассоциируется с развитием фототоксичных реакций (спарфлоксацин), моксифлоксацин не проявляет указанные побочные реакции [3].

Результаты проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования подтвердили клиническую и микробиоло-

гическую эффективность ступенчатого (внутри-венного/ перорального) применения моксифлоксацина при лечении госпитализированных пациентов с различными клиническими формами инфекции кожи и подкожной клетчатки [3].

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/амоксициллином-клавуланатом [21]. Пациенты в возрасте ≥ 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 пиперациллин-тазобактам (3,0/0,375 г каждые 6 ч) в течение как минимум 3 дней с последующим применением моксифлоксацина (400 мг/сут) или амоксициллин-клавуланата (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 пиперациллин-тазобактама в комбинации или без амоксициллина-клавуланата. Моксифлоксацин можно применять в качестве эффективной антибактериальной монотерапии при инфекционных осложнениях диабетической стопы [21].

Широкое применение находят фторхинолоны в гинекологии.

Как известно, воспалительные заболевания органов таза вызываются различными микроорганизмами, попадающими восходящим путём из нижних половых путей в верхние половые пути. Среди них преобладают возбудители, передаваемые половым путем (*N. gonorrhoeas*, *C. trachomatis*), а также аэробы семейства *Enterobacteriaceae*, стрептококки и анаэробы, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища – *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *G.vaginalis* и др. Поэтому препараты для терапии

этих инфекций должны обладать высокой активностью в отношении данных микроорганизмов. Благодаря широкому спектру активности моксифлоксацина, включающему большинство возбудителей гинекологических инфекций, он может быть хорошей альтернативой традицион-

ным 2-3-компонентным схемам лечения. При терапии неосложненных воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки, 14 дней), был сравним по клинической эффективности (96,6 и 98,0%) с комбинацией ципрофлоксацина (500 мг однократно), доксициклина (100 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней [24]. Бактериологическая эффективность моксифлоксацина была выше⁴, чем в группе сравнения (92,5 и 88,2% соответственно).

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% [25]. Заболеваемость сепсисом в США за период 1979-2000 гг. повысилась в 3 раза - с 83 до 240 случаев на 100 тыс. населения в год [26, 27].

В настоящее время сепсис уже не является проблемой преимущественно хирургических стационаров. Распространение внутрибольничных инфекций, применение инвазивных методов исследования и мониторингов 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 [27].

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 [28]. 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. pneumoniae*, *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 [28].

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 [29]. 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 °С, 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.

Выводы: Глобальная угроза быстро растущей антибиотикорезистентности предьявляет 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 антибактериального 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.

Препарат моксифлоксацина Ротомокс является оптимальным выбором и надежным инструментом клиницистов в борьбе с полирезистентными инфекциями.

Литература:

1. 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/>)
2. 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.
3. 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.
4. Куценко М.А., Чучалин А.Г. (2013) Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: роль и место респираторных фторхинолов. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 5: 242–248.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер*, 2010, 12(3): 186-226.
6. 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.
7. Stahlmann R. (2002) Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology Letters* 2002, 127(1–3): 269-277.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Andriole C.L., Andriole V.T. (2002) Are all quinolones created equal? *Medicguide Infect. Dis.*, 21: 1-5.
12. 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.
13. Zhao X., Wang J.Y., Xu C. (1998) Killing of *Staphylococcus aureus* by C-8 methoxy fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 42(4): 956-958.
14. Arroll B., Kenealy T. (2013) Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 6: CD000247.

15. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.*, 2007, 44 (Suppl 2): 27-72.
16. Woodhead M, Blasi F, Ewig S and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.*, 2011, 17 (Suppl. 6): 1-59.
17. Hammond JM, Potgieter PD, Hamslo D, et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest*, 1995, 108: 937-941.
18. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J et al. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection*, 2008, 36: 23-
19. Polenakovic H, Burdette SD, Polenakovic S. Moxifloxacin is efficacious for treatment of community-acquired lung abscess in adults. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 764-765.
20. Tieying S, Li S, Rongmei W, et al. Clinical efficacy and safety of moxifloxacin versus levofloxacin plus metronidazole for community-acquired pneumonia with aspiration factors. *Chin Med J*, 2014, 127: 1201-1205.
21. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia 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.
22. 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.
23. Frykberg R.G. (2005) A summary of guidelines for managing the diabetic foot. *Adv. Skin Wound Care*, 18(4): 209-214.
24. Heystek M., Tellarini M., Schmitz H., Krasemann C. Efficacy and safety of moxifloxacin (Моксу) vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID). *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A): 143.
25. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, an associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 29 (7): 1303-1310.
26. 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.
27. 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.
28. Нестеренко А.Н. (2013) Степень антибиотикорезистентности патогенов как доминанта мотивационных факторов выбора тактики антибиотикотерапии при хирургическом сепсисе. *Харків. хірургіч. школа*, 3(60): 97-102.
29. Руднов В.А., Носков И.Ю. (2009) Возможности монотерапии моксифлоксацином внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом. *Consilium medicum*, 11: 5-7.
30. Conde M.B., Efron A., Loreda 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.
31. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, et al. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 73-81.
32. 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.