

## ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**С.В.Яковлев**

**Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова**

Инфекции дыхательных путей являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у человека. За последние годы наблюдается отчетливая тенденция к увеличению смертности от пневмонии во всех развитых странах мира. Причина может быть связана прежде всего с ростом резистентности основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей ко многим антибиотикам. Этим объясняется интерес клиницистов к новым антибактериальным средствам, к которым отмечается меньший уровень резистентности возбудителей.

Этиология внебольничных респираторных инфекций непосредственно связана с нормальной микрофлорой "нестерильных" верхних отделов дыхательных путей (полости рта, носа, рото- и носоглотки). Из множества видов микроорганизмов, колонизирующих верхние отделы дыхательных путей, лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при проникновении в нижние дыхательные пути вызвать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Такими типичными бактериальными возбудителями внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (пневмонии и бронхита) являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже встречаются *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*; определенное значение в этиологии заболевания имеют также так называемые атипичные патогены – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

*Streptococcus pneumoniae* – самый частый возбудитель внебольничной пневмонии у лиц всех возрастных групп (от 30 до 50% и более) и второй по частоте возбудитель обострения хронического бронхита. Наиболее важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. По данным локальных исследований, в Москве частота устойчивых штаммов находится в пределах 2%, штаммов с промежуточной чувствительностью – около 20%. Устойчивость пневмококков к пенициллину связана не с продукцией бета-лактамаз, а с модификацией мишени действия антибиотика в микробной клетке – пенициллинсвязывающих белков, поэтому ингибитор-защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) в отношении этих пневмококков также не активны. Устойчивость пневмококков к пенициллину обычно ассоциируется с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколения, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу.

Таблица 1. Сравнительная характеристика бета-лактамов, макролидов и фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей

Характеристика	Бета-лактамы	Макролиды	Фторхинолоны	
			ранние	новые
<b>Антимикробная активность</b>				
Активность против				
	Высокая	Высокая	Умеренная	Высокая
Уровень <i>S.pneumoniae</i>	+/-	+	+/-	-

резистентности <i>S.pneumoniae</i>				
Селекция резистентности	Нет	Да, особенно при применении пролонгированных препаратов	Наблюдается при большом потреблении препаратов	В перспективе возможна
Активность против <i>H.influenzae</i>	Высокая	Низкая	Высокая	Высокая
Активность против хламидий и микоплазм	Нет	Высокая	Хламидии - умеренная, микоплазмы - низкая	Высокая
Активность против <i>S.aureus</i>	Высокая. Аминопенициллины клинически не активны	Умеренная	Умеренная	Высокая
<i>Фармакокинетика</i>				
Показатель проникновения в респираторные ткани	< 1	> 1	> 1	> 1
Показатель проникновения в клетки	Не проникают	>10-20	5-10	10-20
<i>Клиническое применение</i>				
Кратность дозирования	2-3	1-2	2	1
Возможность применения у детей	Да	Да	Нет	Нет

Таблица 2. Классификация фторхинолонов

Ранние фторхинолоны -1980-е годы (I поколение)	Новые фторхинолоны -1990-е годы (II поколение)
<u>Ципрофлоксацин*</u>	<u>Левофлоксацин*</u>
<u>Офлоксацин*</u>	Спарфлоксацин*
<u>Пефлоксацин*</u>	Моксифлоксацин*
Ломефлоксацин*	Гатифлоксацин
Норфлоксацин*	Гемифлоксацин
Флероксацин	Ситафлоксацин
Примечание. * - Препараты, зарегистрированные в России; подчеркнуты	

препараты, применяющиеся парентерально и внутрь.

Таблица 3. Активность фторхинолонов in vitro (МПК90, мг/л) в отношении внебольничных штаммов респираторных патогенов [1-4]

Микроорган измы	Ципрофлокс ацин	Левифлокс ацин	Спарфлокс ацин	Моксифлокс ацин	Гатифлокс ацин	Гемифлокс ацин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2-8	1-2	0,5	0,12-0,25	0,5	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2-4	1	0,5	0,25	0,5	0,03
<i>Staphylococcus aureus MS</i>	0,5-1	0,25	0,01-1	0,06	0,1-0,13	0,06
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	3-32	16	0,03-16	4	0,2-16	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,016-0,025	0,06	0,025	0,06	0,013-0,016	0,008-0,015
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03-0,6	0,03	0,025-0,03	0,03	0,008	0,008-0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06-0,39	0,13	0,1-0,39	0,13	0,1-0,39	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,78-8	0,5	0,01-0,05	0,06-0,12	0,05	0,05-0,125
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1-2	0,25-0,5	0,06-1	0,03-1	0,06-0,125	0,06-0,25
<i>Legionella pneumoniae</i>	0,12	0,032	0,015	0,03-0,125	0,06-0,125	0,008-0,016

Примечание. MS – метициллин-чувствительные; MR – метициллин-резистентные.

Таблица 4. Отличительные особенности и клиническое применение новых фторхинолонов

Препараты	Спарфлоксацин внутри	Левифлоксацин внутри и внутривенно	Моксифлоксацин и Гатифлоксацин Гемифлоксацин внутри*
Характеристика антимикробной активности	Повышенная активность в отношении пневмококков, стрептококков, стафилококков, хламидий и микоплазм	То же+активность в отношении	анаэробов, MRSA

Область клинического применения			
Доказанная эффективность	Нетяжелая внебольничная пневмония у амбулаторных больных Урогенитальные инфекции	Легкая и тяжелая внебольничная пневмония Хронический бронхит Синусит Неосложненные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей Инфекции мочевыводящих путей	Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей: пневмония, бронхит, синусит
Перспективное применение	Перспектива применения ограничена из-за потенциальной токсичности(фототоксичность, кардиотоксичность), более выраженной, чем у других фторхинолонов	Госпитальная пневмония Туберкулез Гинекологические инфекции Заболевания, передаваемые половым путем Перитонит	Тяжелая внебольничная пневмония Госпитальная пневмония Смешанные инфекции(аэробные и анаэробные) – интраабдоминальные, малого таза, раневая инфекция Инфекции мочевыводящих путей
Примечание. * - В перспективе ожидается лекарственная форма для парентерального введения; MRSA – метициллин-резистентный <i>S.aureus</i> .			

Таблица 5. Фармакодинамика и активность in vitro пероральных фторхинолонов в отношении *Streptococcus pneumoniae* (предиктор эффекта: AUC/МПК>25)

Препарат	Доза (мг)	Интервал (ч)	AUC <sub>24ч</sub> (мг.ч/л)	МПК <sub>90</sub> (мг/л)	AUC/МПК
Ломефлоксацин	400	24	27	8	3,4
Ципрофлоксацин	500	12	12	2	6
Ципрофлоксацин	750	12	32	2	16
Офлоксацин	400	12	35	2	17,5
Левифлоксацин	500	24	45	1	45
Гатифлоксацин	400	24	30	0,5	60
Спарфлоксацин	400	24	42	0,5	84
Моксифлоксацин	400	24	48	0,25	192
Гемифлоксацин	320	24	9,3	0,03	310

*Haemophilus influenzae* – ведущий возбудитель обострения хронического бронхита и второй по частоте возбудитель пневмонии (10–20%), особенно у курящих. Высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки обладают аминопенициллины, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны.

Определенное значение в этиологии внебольничной пневмонии имеют также два других микроорганизма, характеризующихся особыми биологическими свойствами, – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Точный вклад этих микроорганизмов в этиологическую структуру внебольничной пневмонии определить сложно из-за отсутствия адекватных диагностических методов, однако, по данным крупных эпидемиологических исследований, на их долю приходится от 8 до 20% случаев заболевания. В отношении этих микроорганизмов клинически не эффективны все бета-лактамы антибиотики. В настоящее время в качестве основных средств стартовой терапии внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита в амбулаторной практике обычно рекомендуются аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат), пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил), макролиды. При тяжелом течении пневмонии у госпитализированных больных целесообразно применение парентеральных цефалоспоринов III поколения в сочетании с макролидами. Клиническая эффективность всех указанных препаратов примерно одинакова, однако следует критически подходить к оценке их недостатков, в связи с чем ни один из этих антибиотиков не может считаться идеальным при лечении внебольничной пневмонии (табл. 1).

Аминопенициллины характеризуются высокой природной активностью в отношении *S.pneumoniae* (амоксициллин более высокой, чем ампициллин), однако возрастающая проблема пенициллин-резистентных пневмококков отмечена выше. Имеются данные, что амоксициллин пока сохраняет клиническую эффективность в отношении штаммов пневмококка с промежуточной чувствительностью, а также в отношении устойчивых штаммов.

Однако можно предположить снижение клинической эффективности при выделении штаммов пневмококка с высоким уровнем резистентности. Аминопенициллины не эффективны при инфекциях дыхательных путей, вызванных *S.aureus*, *K.pneumoniae* и атипичными микроорганизмами.

Амоксициллин/клавуланат и цефуроксим аксетил включены в большинство международных и отечественных стандартов лечения внебольничной пневмонии и бронхита ввиду высокой активности против пневмококков, гемофильной палочки, стафилококков, однако в отношении пенициллин-резистентных пневмококков имеются те же проблемы и опасения, как и у аминопенициллинов. Следует подчеркнуть, что все пенициллины и цефалоспорины не активны в отношении микоплазм и хламидий, поэтому клинически не эффективны при атипичных пневмониях.

Макролидные антибиотики проявляют высокую природную активность в отношении пневмококков, стафилококков, микоплазмы, хламидий и низкую – в отношении гемофильной палочки. Однако в последние годы отмечается неуклонная тенденция повышения устойчивости пневмококков к макролидам, отмеченная во всех регионах мира, в том числе и в нашей стране. Резистентность пневмококков обычно ассоциируется с неуспехом терапии макролидами. Следует отметить, что новые полусинтетические макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин) не имеют преимуществ перед эритромицином в случае устойчивых штаммов пневмококков. В последние годы значение макролидов при внебольничной пневмонии и обострении хронического

бронхита пересматривается. По всей видимости, эти препараты могут быть рекомендованы только в случае нетяжелой пневмонии при подозрении на атипичную этиологию.

Фторхинолоны обладают широким спектром антимикробной активности. Эти препараты проявляют природную активность в отношении практически всех потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии. Однако применение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) при внебольничной пневмонии и бронхите было ограниченным из-за их слабой природной активности в отношении основного возбудителя – *S.pneumoniae*. Значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) ранних фторхинолонов в отношении пневмококков составляют от 4 до 8 мкг/мл, а их концентрации в бронхолегочной ткани – значительно ниже, что недостаточно для успешной терапии. Описаны случаи клинического неуспеха терапии ранними фторхинолонами пневмококковой пневмонии.

Определенные перспективы лечения внебольничной пневмонии связаны с появлением в последние годы препаратов нового поколения фторхинолонов, которые характеризуются более высокой активностью в отношении *S.pneumoniae*. Современная классификация фторхинолонов представлена в табл. 2.

Препараты нового поколения фторхинолонов по активности в отношении грамотрицательных бактерий не уступают ранним фторхинолонам. Исключение составляет *Pseudomonas aeruginosa*. Наиболее высокой активностью против *P.aeruginosa* обладает цiproфлоксацин: МПК<sub>90</sub> составляет 0,5–2 мг/л, у новых фторхинолонов активность ниже (значения МПК<sub>90</sub> для левофлоксацина, спарфлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина составляют 4–32, 6–32, 4–32 и 3–32 мг/л соответственно) [1]. Против грамотрицательных анаэробных бактерий некоторые препараты нового поколения (гемифлоксацин, моксифлоксацин) проявляют высокую активность.

Препараты нового поколения фторхинолонов проявляют существенно более высокую активность в отношении грамположительных бактерий – наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, прежде всего пневмококков. Активность левофлоксацина и спарфлоксацина превышает активность цiproфлоксацина и офлоксацина в 2–4 раза, а активность моксифлоксацина, гатифлоксацина и гемифлоксацина – в 4–16 раз (табл. 3). Важно, что новые фторхинолоны сохраняют активность в отношении штаммов *S.pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, макролидам и ранним фторхинолонам. Новые фторхинолоны также обладают более высокой активностью в отношении стафилококков, причем некоторые препараты сохраняют умеренную активность против метициллин-резистентных стафилококков.

Все фторхинолоны обладают активностью в отношении хламидий и микоплазм, причем ранние фторхинолоны – умеренной, а новые – высокой (сравнимой с активностью доксицилина и эритромицина). Наиболее высокой антимикробной активностью *in vitro* в отношении респираторных патогенов обладают моксифлоксацин и гемифлоксацин. Резистентность внебольничных штаммов респираторных патогенов к новым фторхинолонам развивается медленно или вообще не отмечена.

Первым препаратом нового поколения фторхинолонов является левофлоксацин, представляющий собой левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин является первым антибактериальным препаратом, который официально рекомендован в США для лечения пневмонии, вызванной пенициллин-резистентными пневмококками [5].

Среди новых фторхинолонов левофлоксацин пока является единственным препаратом, выпускающимся в двух лекарственных формах – для приема внутрь и для внутривенного

введения, поэтому может применяться не только в амбулаторной практике, но и назначаться при тяжелых пневмониях у госпитализированных больных. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии в дозе 500 мг, вводимой однократно в сутки. В сравнительных исследованиях показана одинаковая эффективность левофлоксацина и препаратов сравнения (амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, цефаклор) при внебольничной пневмонии и бронхите, причем при обострении хронического бронхита выздоровление больных наблюдалось при коротком курсе применения левофлоксацина – в течение 5–7 дней. При тяжелой внебольничной пневмонии показано преимущество левофлоксацина по сравнению с цефтриаксоном в сочетании с эритромицином. К несомненным достоинствам левофлоксацина относится его хорошая переносимость. Следует отметить, что среди ранних фторхинолонов левофлоксацин является наиболее изученным препаратом и имеет наиболее широкие показания для применения – помимо внебольничных респираторных инфекций (пневмония, бронхит, синусит) высокая эффективность левофлоксацина показана в контролируемых исследованиях при инфекциях мочевыводящих путей, неосложненных и осложненных инфекциях кожи и мягких тканей. Перспективно и использование левофлоксацина по другим показаниям, в частности, при госпитальных инфекциях дыхательных путей и интраабдоминальных инфекциях (табл. 4). Вторым препаратом нового поколения фторхинолонов, внедренным в клиническую практику, был спарфлоксацин. Препарат зарегистрирован в нашей стране и выпускается только в пероральной форме. В контролируемых сравнительных исследованиях при внебольничной пневмонии показана одинаковая эффективность спарфлоксацина в дозе 400 мг однократно в сутки и препаратов сравнения (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, эритромицин, рокситромицин). Важно, что спарфлоксацин проявлял высокую эффективность (одинаковую или более высокую, чем препараты сравнения) у больных с факторами риска (пожилой возраст, бактериемия, алкоголизм, сопутствующие заболевания, отсутствие эффекта предшествующей антибиотикотерапии).

Следует отметить характерную для спарфлоксацина фототоксичность (т.е. повышенную чувствительность кожи к ультрафиолету), по некоторым данным, частота этого нежелательного явления составляет более 10%. Фототоксичность – характерный эффект препаратов класса фторхинолонов, однако при применении других препаратов этой группы ее частота ниже. Поэтому при назначении спарфлоксацина (как и других фторхинолонов) пациентам следует избегать инсоляции; также противопоказаны физиотерапевтические процедуры, связанные с УФ-воздействием.

Последним зарегистрированным в нашей стране новым фторхинолоном является моксифлоксацин. Препарат пока существует только в пероральной форме, однако в следующем году ожидается появление в клинической практике парентеральной лекарственной формы. Моксифлоксацин в суточной дозе 400 мг (однократно) проявил высокую клиническую эффективность в контролируемых исследованиях при внебольничных респираторных инфекциях и хорошую переносимость. Показана одинаковая клиническая эффективность моксифлоксацина и макролидов (klarитромицин, азитромицин) при обострении хронического бронхита, причем бактериологическая эффективность моксифлоксацина была выше, чем klarитромицина. Имеются сообщения, что на фоне применения моксифлоксацина достигается более быстрое исчезновение симптомов обострения хронического бронхита. Показано, что при применении моксифлоксацина наблюдается достоверно более низкий риск смерти больных с внебольничной пневмонией, чем при применении препаратов сравнения.

Ряд перспективных препаратов нового поколения фторхинолонов в настоящее время

находятся на стадии клинического изучения. В 2002 г. ожидается завершение клинических испытаний и разрешение клинического применения в России двух препаратов этой группы – гемифлоксацина и гатифлоксацина. Наряду с повышенной антипневмококковой активностью высокая клиническая эффективность новых фторхинолонов при инфекциях дыхательных путей объясняется также их хорошими фармакокинетическими свойствами.

Основные фармакокинетические свойства новых и ранних фторхинолонов характеризуются большим объемом распределения и хорошим проникновением препаратов в различные жидкости и ткани; фторхинолоны проникают также внутрь клеток макроорганизма. В то же время для новых фторхинолонов характерны следующие фармакокинетические отличия от более ранних препаратов:

- более длительный период полувыведения, позволяющий назначать препараты 1 раз в сутки;
- в результате однократного приема всей суточной дозы достигаются более высокие максимальные концентрации в крови; так как фторхинолоны проявляют бактерицидный эффект, зависимый от концентраций, более высокие максимальные концентрации в крови приводят к более быстрой гибели чувствительных микроорганизмов и предотвращают селекцию резистентных штаммов;
- большой объем распределения новых препаратов характеризует лучшее проникновение их в ткани, что также увеличивает их воздействие на бактерии.

Новые фторхинолоны характеризуются быстрым и полным всасыванием из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность этих препаратов обычно превышает 80% (наиболее высокая у левофлоксацина – >95%). Пища не влияет существенно на всасывание препаратов. В то же время всасывание новых фторхинолонов снижается под влиянием антацидных препаратов и препаратов железа.

Наиболее высокие максимальные концентрации в крови после однократного приема внутрь достигаются при применении левофлоксацина (5,2 мг/л), далее следуют гатифлоксацин (3,4 мг/л) и моксифлоксацин (3,1 мг/л). Объем распределения наибольший у спарфлоксацина (4,6 л/кг) и моксифлоксацина (2,5 л/кг). Величина концентраций новых фторхинолонов в тканях бронхолегочной системы существенно превышает значения МПК для основных возбудителей инфекций дыхательных путей. Новые фторхинолоны характеризуются высокими внутриклеточными концентрациями, что принципиально важно для подавления внутриклеточно персистирующих возбудителей. В частности, показатель проникновения (отношение внутриклеточных концентраций к внеклеточным) спарфлоксацина в нейтрофилы составляет около 4, в альвеолярные макрофаги – 12–20. Сходное или даже более высокое проникновение в нейтрофилы и макрофаги наблюдается у моксифлоксацина. Результаты лечения бактериальных инфекций зависят не только от активности антибиотика *in vitro* в отношении возбудителя заболевания (определяемой по значениям МПК), но и от концентраций препарата в крови и тканях. Для фторхинолонов показано, что интегральным параметром, позволяющим наиболее точно предсказать клиническую эффективность, является отношение площади под фармакокинетической кривой "концентрация – время" в интервале от 0 до 24 ч (AUC) к значениям МПК. Экспериментальные и клинические исследования позволили установить, что адекватный клинический эффект можно ожидать, если величина AUC/МПК в отношении внебольничных респираторных патогенов будет составлять 25 и выше. При применении ранних фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина) величина AUC/МПК для *S.pneumoniae* не достигает 25, что объясняет невысокую



клиническую эффективность этих препаратов при пневмококковой пневмонии. В то же время при применении новых фторхинолонов значения AUC/МПК существенно превышают эту величину предиктора эффекта (табл. 5).

Новые фторхинолоны характеризуются наиболее сбалансированными клинико-фармакокинетическими характеристиками среди всех наиболее эффективных антибиотиков, применяемых для лечения внебольничных респираторных инфекций (см. табл. 1).

## **Заключение**

Фторхинолоны являются важнейшими препаратами в современной химиотерапии бактериальных инфекций, что подтверждено 20-летним опытом их клинического применения. Появление в настоящее время ряда препаратов нового поколения с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего *S.pneumoniae*) увеличивает возможности клиницистов эффективного лечения внебольничных респираторных инфекций. Спектр антимикробной активности левофлоксацина, спарфлоксацина и моксифлоксацина в наиболее полной степени охватывает практически всех возбудителей заболеваний, а оптимальные фармакокинетические свойства и фармакодинамические характеристики объясняют доказанную в контролируемых клинических исследованиях высокую эффективность этих препаратов.

## **Литература**

1. O'Donnell JA, Gelone SP. *Infect Dis Clin North Amer* 2000; 14: 489-513.
2. Blondeau JM. *Clin Therap* 1999; 21 (1): 3-40.
3. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. *Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике*. М.: ЛОГАТА, 1998; 352.
4. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. *Ципрофлоксацин в клинической практике*. М.: Информэлектро 2000; 272.
5. *First drug for penicillin-resistant community-acquired pneumoniae*. *JAMA* 2000; 283 (13): 1679.
6. Andrioli VT. *The quinolones*. 2nd edition. Academic Press, San Diego, 1998.