

УДК [615.33:577.18].07

Моксифлоксацин – фторхинолон нового поколения с широким спектром активности

(Обзор литературы)

Л.С. Стречунский, В.А. Кречиков

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Моксифлоксацин – новый 8-метоксихинолон широкого спектра действия с высокой активностью в отношении грам(+) и грам(-) аэробной микрофлоры, анаэробов и внутриклеточных возбудителей. Он обладает также активностью против микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов, включая макролидо- и пенициллинорезистентные пневмококки и β -лактамазопродуцирующие штаммы *Haemophilus influenzae*. В контролируемых клинических исследованиях были продемонстри-

рованы высокая эффективность и безопасность моксифлоксацина при внебольничной пневмонии, обострениях хронического бронхита, синусите, инфекциях кожи, мягких тканей, органов малого таза.

В статье представлен обзор результатов микробиологических и клинических исследований действия моксифлоксацина.

Ключевые слова: моксифлоксацин, фторхинолоны, респираторные инфекции.

Moxifloxacin – the New Fluoroquinolon with Broad Spectrum of Activity

(The Literature Review)

L.S. Stratchounski, V.A. Kretchikov

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Moxifloxacin – new broad spectrum 8-methoxyquinolon with high activity against Gram(+) and Gram(-) microorganisms as well as against anaerobes and intracellular pathogens. It is also active against microorganisms that are resistant to other classes of antimicrobials, including penicillin- and macrolide-resistant pneumococci and β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. In the controlled clinical trials the high clinical efficacy and

safety of moxifloxacin have been demonstrated for community-acquired pneumonia, exacerbation of chronic bronchitis, acute sinusitis, skin and soft tissue infections, pelvic inflammatory diseases.

In the article the literature review of microbiological studies and clinical trials on moxifloxacin is presented.

Key words: moxifloxacin, fluoroquinolones, respiratory tract infections.

Введение

Когда появились первые хинолоны, никто не ожидал, что их ждет такое блестящее будущее: из небольшой группы препаратов, использовавшихся для лечения инфекций *мочевыводящих путей*

(МВП), они превратились в один из доминирующих классов антибиотиков.

На протяжении более 20 лет налидиксовая кислота и ее производные использовались только для лечения инфекций МВП. Вторая волна развития хинолонов связана с появлением фторированных соединений с гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, некоторых грамположительных возбудителей (*Staphylococcus aureus*), улучшенной

Контактный адрес:
Владимир Анатольевич Кречиков
214019, Россия, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 61-12-94
Эл. почта: zvall@antibiotic.ru

Таблица 1. Классификация хинолонов/фторхинолонов [1, с дополнениями]

Поколение	Препарат	Спектр активности
I – нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	В основном грам(–) микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
II – «грамотрицательные» фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Грам(–) микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
III – «респираторные» фторхинолоны	Левовфлоксацин Спарфлоксацин Темафлоксацин*	↑ Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
IV – «респираторные» + «антианаэробные» фторхинолоны	Тровафлоксацин* Клинафлоксацин* Моксифлоксацин Гемифлоксацин** BMS-284756**	↑ Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , анаэробов

* Отозван с рынка.

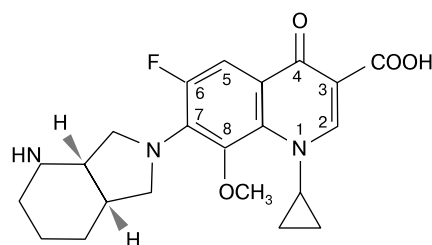
** На стадии клинических испытаний.

фармакокинетикой, появлением форм для парентерального введения и вследствие этого расширением показаний для применения.

«Золотым стандартом» хинолонов II поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется для лечения многих инфекций. К недостаткам препаратов этого поколения следует отнести низкую активность в отношении пневмококков, хламидий, микоплазм и анаэробов. Эти недостатки преодолены при разработке новых фторхинолонов III–IV поколений (табл. 1). Одним из первых препаратов этой группы был левовфлоксацин, активность которого против пневмококков и атипичных возбудителей превосходила предыдущие фторхинолоны.

Дальнейшие модификации химической структуры привели к появлению соединений, активных и в отношении анаэробов. Однако многие из вновь разработанных препаратов не достигли пациентов или были быстро отозваны с рынка вследствие развития тяжелых нежелательных реакций. Одним из новых препаратов, который стал успешно применяться, явился *моксифлоксацин* – представитель IV поколения фторхинолонов.

Наиболее важными в молекуле фторхинолонов, отвечающими за их антимикробные свойства, являются группы, занимающие позиции 1, 7 и 8. Циклопропиловая группа в положении 1 обеспечивает активность против грамотрицательных микроорганизмов (рис. 1). Присоединение дополнительного кольца в позиции 7 придает высокую активность по отношению к грамположительной микрофлоре, включая пневмококки. Добавление в структуру молекулы метоксигруппы в положении 8 привело к



1-Циклопропил-7[(S,S)-2,8-диаза-бицикло(4.3.0)-8-ил]-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолонкарбоновой кислоты гидрохлорид

Рис. 1. Химическая структура моксифлоксацина [2]

повышению активности в отношении анаэробов без увеличения риска потенциальной фототоксичности [3].

Механизм действия

Моксифлоксацин, как и все фторхинолоны, действует бактерицидно благодаря ингибированию ферментов класса топоизомераз – ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV (рис. 2). Эти ферменты выполняют строго определенные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации: ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели.

Основной мишенью моксифлоксацина в грамположительных микроорганизмах преимущественно

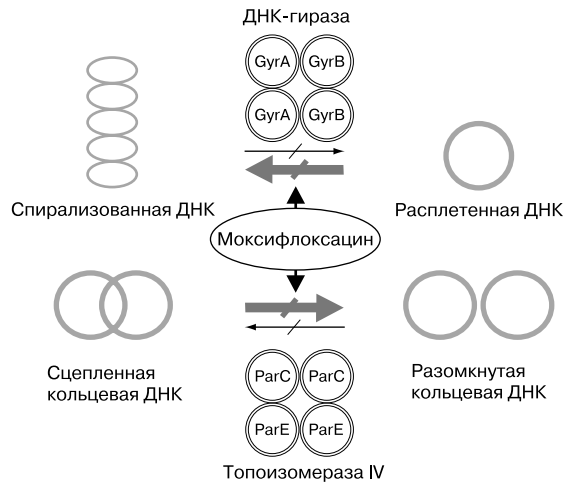


Рис. 3. Механизм действия моксифлоксацина

но является топоизомераза IV, а в грамотрицательных – ДНК-гираза [4].

Механизмы резистентности

Развитие резистентности связано с мутациями в генах *gyrA* и *gyrB* (кодируют ДНК-гиразу), *parC* (*grlA*) и *parE* (*grlB*) – кодируют топоизомеразу IV, а также в гене *norA* (кодирует мембранные белки, которые участвуют в активном выбросе – *эффлюксе* – фторхинолонов из клетки) [5]. Высокий уровень резистентности возникает вследствие сочетания этих механизмов [6].

Мутации, возникающие в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE*, значительно меньше влияют на активность моксифлоксацина, чем других фторхинолонов. Например, мутации у *S. aureus* в генах, кодирующих топоизомеразы, меньше снижают активность моксифлоксацина, чем ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина, спарфлоксацина.

У *Escherichia coli* двойная мутация гена *gyrA* приводит к снижению IC_{50}^1 норфлоксацина, ципрофлоксацина и спарфлоксацина по сравнению с таковой у немутировавшего типа более чем в 500 раз, в то время как для моксифлоксацина этот показатель не превышает 12 раз [7, 8].

Эффлюкс (мутация в гене *norA*) значительно меньше влияет на активность гидрофобных препаратов, таких, как моксифлоксацин, по сравнению с таковой у гидрофильных препаратов, например у ципрофлоксацина [7].

При применении моксифлоксацина вероятность

развития резистентности у грамположительных микроорганизмов, возможно, ниже, чем при применении других фторхинолонов, что связано с его высоким сродством как к топоизомеразе IV, так и к ДНК-гиразе [5, 8].

Спектр активности

Моксифлоксацин обладает высокой активностью против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая микроорганизмы, устойчивые к другим классам антибиотиков), анаэробов и атипичных возбудителей.

Грамположительные микроорганизмы

Streptococcus pneumoniae

Моксифлоксацин высокоактивен в отношении *S. pneumoniae*. По данным одного из самых больших исследований [9], включавшем 5640 штаммов, 99,8% из них были чувствительны к препарату, 0,1% – умеренно резистентны, 0,1% – резистентны; МПК₉₀ составила 0,25 мг/л (табл. 2). Моксифлоксацин обладает также высокой активностью в отношении полирезистентных пневмококков: МПК₉₀ моксифлоксацина для 138 штаммов, устойчивых к пенициллину, эритромицину и тетрациклину, составила 0,5 мг/л [14].

По активности в отношении пневмококка моксифлоксацин превосходит другие фторхинолоны (за исключением ситафлоксацина и гемифлоксацина): он в 2 раза активнее спарфлоксацина [9] и гатифлоксацина [15], в 4–8 раз – левофлоксацина [9, 12], в 8 раз – ципрофлоксацина и офлоксацина [12].

По сравнению с β -лактамами и макролидами активность моксифлоксацина в отношении полирезистентных *S. pneumoniae* значительно выше (табл. 3) [9].

Streptococcus pyogenes

Значение МПК₉₀ моксифлоксацина для *S. pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А) составляет 0,06–0,25 мг/л. Моксифлоксацин в 2–4 раза активнее офлоксацина, ципрофлоксацина и левофлоксацина, обладает одинаковой активностью с гатифлоксацином [16, 17]. Наличие резистентности к макролидам не влияет на активность моксифлоксацина [17].

Staphylococcus aureus

Для метициллиночувствительных *S. aureus* (MSSA) МПК₉₀ моксифлоксацина находится в диапазоне 0,06–0,125 мг/л, в то время как для метициллинорезистентных штаммов (MRSA) МПК₉₀, по данным разных авторов, значительно различается – от 0,06 до 8 мг/л [18]. По российским данным, МПК₉₀ моксифлоксацина для MRSA составила 0,125 мг/л, а диапазон МПК – 0,015–2 мг/л [19].

¹ В данной работе степень влияния мутаций *gyrA* и *parC* на чувствительность *E. coli* к фторхинолонам оценивалось как IC_{50} – концентрация фторхинолона, подавляющая активность фермента на 50%.

Таблица 2. Активность моксифлоксацина *in vitro* против *S. pneumoniae*, мг/л

Авторы [ссылка]	<i>S. pneumoniae</i>	Диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀
M. Jones et al. [9]	Пен-Ч (n=3603)	≤0,002–2,0	НД*	0,25
	Пен-УР (n=1267)	≤0,002–4,0	НД*	0,25
	Пен-Р (n=770)	0,01–4,0	НД*	0,25
J. Blondeau et al. [10]	Пен-Ч (n=501)	0,031–2,0	0,125	0,25
	Пен-УР (n=109)	0,031–0,125	0,125	0,25
	Пен-Р (n=11)	0,125–1,0	0,125	0,25
E. Losa et al. [11]	Пен-Ч (n=107)	0,03–0,25	0,12	0,25
	Пен-УР (n=80)	0,03–0,25	0,12	0,12
	Пен-Р (n=76)	0,03–2,0	0,12	0,25
A. Vuxbaum et al. [12]	Пен-Ч (n=1317)	0,01–0,5	0,125	0,25
	Пен-УР (n=40)	0,01–0,5	0,125	0,25
	Пен-Р (n=28)	0,01–0,5	0,125	0,25
С. Сидоренко и соавт. [13]	Все штаммы (n=190)	0,064–0,5	0,125	0,25

Пневмококки: Пен-Ч – пенициллиночувствительные, Пен-УР – умеренно-резистентные к пенициллину, Пен-Р – пенициллинорезистентные.

*НД – нет данных.

Таблица 3. Сравнительная активность моксифлоксацина *in vitro* против *S. pneumoniae*, мг/л (n=5640) [9]

Антибиотик	Пен-Ч		Пен-Р	
	Диапазон МПК	МПК ₉₀	Диапазон МПК	МПК ₉₀
Моксифлоксацин	≤0,002–2	0,25	0,01–4	0,25
Пенициллин	≤0,03–0,06	0,06	2–>8	4
Амоксициллин/клавуланат	≤0,01–0,5	0,03	0,25–>16	4
Цефуроксим	≤0,12–1	≤0,12	≤0,12–64	8
Цефтриаксон	≤0,01–0,5	≤0,06	≤0,01–8	2
Эритромицин	≤0,03–>4	0,03	≤0,03–>4	4
Азитромицин	≤0,03–>4	0,06	≤0,03–>4	>4
Кларитромицин	≤0,01–>32	0,03	≤0,01–>32	>32

Пневмококки: Пен-Ч – пенициллиночувствительные, Пен-Р – пенициллинорезистентные.

Моксифлоксацин в 8 раз активнее ципрофлоксацина и в 2–4 раза – левофлоксацина против MSSA [16, 18]. По данным М. Jones и соавт., моксифлоксацин является одним из самых активных в отношении стафилококков фторхинолоном: МПК₉₀ моксифлоксацина для MRSA, резистентных к ципрофлоксацину, составила 2 мг/л, что было равно МПК₉₀ ванкомицина [18].

Грамотрицательные микроорганизмы (табл. 4)

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*

Моксифлоксацин имеет очень высокую активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, включая штаммы, резистентные к аминопеницилинам, вследствие продукции β-лактамаз.

Escherichia coli

Как и все другие фторхинолоны, моксифлоксацин обладает высокой активностью по отношению к *E. coli*, при этом несколько уступая ципрофлоксацину, что, однако, не имеет клинического значения [20, 21].

Klebsiella spp.

Моксифлоксацин более активен, чем β-лактамы антибиотиков (амоксициллин/клавуланат, цефуроксим), близок по активности к офлоксацину и незначительно уступает ципрофлоксацину [20, 21]. На штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующие ESBL и резистентные к ципрофлоксацину, моксифлоксацин не действует [22].

Neisseria gonorrhoeae

Для моксифлоксацина характерна очень высо-

Таблица 4. Активность моксифлоксацина в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, мг/л

Микроорганизм [ссылка]	Диапазон МПК	МПК ₉₀
Грамположительные микроорганизмы		
<i>S. pneumoniae</i> [9]	≤0,002–4,0	0,25
<i>S. pyogenes</i> [17, 21]	0,06–0,25	0,25
<i>S. aureus</i> (MSSA) [18, 21]	0,03–0,12	0,12
<i>S. aureus</i> (MRSA) [18, 19, 21]	<0,06–4,0	0,06–8,0
Грамотрицательные микроорганизмы		
<i>H. influenzae</i> [9]	≤0,002–0,25	0,06
<i>M. catarrhalis</i> [9]	≤0,002–0,5	0,06
<i>E. coli</i> [20]	0,03–0,5	0,06
<i>Klebsiella</i> spp. [21]	0,06–4,0	0,5
<i>N. gonorrhoeae</i> [21]	0,004–0,125	0,015
<i>P. aeruginosa</i> [15, 20, 21]	0,12–64,0	8– >32

кая активность против *N. gonorrhoeae*, которая несколько ниже, чем у ципрофлоксацина [21].

Pseudomonas aeruginosa

Моксифлоксацин уступает ципрофлоксацину по активности против синегнойной палочки. МПК₉₀ моксифлоксацина, по данным разных авторов, находится в диапазоне от 8 до 32 мг/л и более, а МПК₉₀ ципрофлоксацина – от 0,5 до 16 мг/л [15, 20, 21].

Внутриклеточные возбудители (табл. 5)

***Chlamydia* spp.**

В отношении *C. trachomatis* моксифлоксацин превосходит не только эритромицин, азитромицин, доксициклин и ципрофлоксацин, но и офлоксацин, что открывает перспективы для его применения в лечении урогенитальных инфекций.

По активности против *C. pneumoniae* моксифлоксацин находится на одном уровне с левофлоксацином и более активен по сравнению с ципрофлоксацином.

Mycoplasma pneumoniae

Моксифлоксацин обладает большей активностью, чем тетрациклин (МПК₉₀ = 0,25 мг/л), доксициклин, ципрофлоксацин и левофлоксацин, однако уступает кларитромицину и азитромицину [27, 28].

Mycoplasma hominis

По активности против *M. hominis* моксифлоксацин значительно превосходит доксициклин, кларитромицин, левофлоксацин и ципрофлоксацин [28, 30].

Ureaplasma urealyticum

Моксифлоксацин незначительно уступает кларитромицину и проявляет высокую активность как в отношении чувствительных (МПК₉₀ – 0,25 мг/л), так и резистентных к доксициклину штаммов (МПК₉₀ – 0,5 мг/л). Моксифлоксацин активнее доксициклина, эритромицина, ципрофлоксацина и левофлоксацина [28, 30].

***Legionella* spp.**

Моксифлоксацин превосходит по активности ципрофлоксацин и такой классический антибиотик для лечения легионеллезной инфекции, как эритромицин, но несколько уступает кларитромицину и рифампицину [31, 32].

***Mycobacterium* spp. (табл. 6)**

Моксифлоксацин активен в отношении как чувствительных, так и полирезистентных штаммов *M. tuberculosis* и превосходит ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин. МПК₉₀ моксифлоксацина для полирезистентных штаммов составляет 0,5 мг/л [33, 34].

Таблица 5. Активность моксифлоксацина в отношении внутриклеточных возбудителей, МПК₉₀, мг/л

Микроорганизм	Моксифлоксацин	Левофлоксацин	Ципрофлоксацин	Азитромицин	Кларитромицин	Эритромицин	Доксициклин	Ссылка
<i>C. trachomatis</i>	0,06	–	1–2	0,06–0,125	0,015	0,25–0,5	0,25	21, 24, 26
<i>C. pneumoniae</i>	0,06–1	1	1–2	0,125–0,25	0,06	0,125	0,25	23, 24, 25
<i>M. pneumoniae</i>	0,063–0,125	0,5	1	≤0,008	≤0,008–0,06	–	0,12	27, 28, 29
<i>M. hominis</i>	0,06	1	4	–	>32	≥16	4–16	28, 30
<i>U. urealyticum</i>	0,25	1	4	–	0,12	8	0,5–1	28, 30
<i>Legionella</i> spp.	0,016–0,06	0,016–0,03	0,06	0,5	0,004	0,12–0,5	8	31, 32

Таблица 6. Активность моксифлоксацина в отношении микобактерий, МПК₉₀, мг/л

Микроорганизм	Моксифлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Левифлоксацин	Изониазид	Ссылка
<i>M. tuberculosis</i>	0,25	0,5	0,5	>0,25	0,1	33, 34
<i>M. kansasii</i>	0,06	1	–	0,5	–	33
<i>M. avium-intracellulare</i>	1	4	–	4	–	33

По отношению к атипичным микобактериям (*M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*) моксифлоксацин превосходит ципрофлоксацин и левифлоксацин [33].

Анаэробы (табл. 7)

В отличие от фторхинолонов II–III поколений (ципрофлоксацин, офлоксацин, левифлоксацин) моксифлоксацин обладает высокой активностью против анаэробов (как неспорообразующих, так и спорообразующих). По антианаэробной активности моксифлоксацин сравним с имипенемом, метронидазолом и клиндамицином [35, 36].

Таблица 7. Активность моксифлоксацина в отношении анаэробов, мг/л [35, 36]

Микроорганизм	Диапазон МПК	МПК ₉₀
Анаэробные грамположительные кокки	0,008–2,0	0,25
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,125–2,0	0,5
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,032–4,0	1,0
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25–0,5	0,5
<i>Clostridium difficile</i>	1,0–2,0	2,0

Постантибиотический эффект

Фторхинолоны обладают выраженным *постантибиотическим эффектом* (ПАЭ) против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, который в среднем равен 2 ч.

ПАЭ моксифлоксацина для разных микроорганизмов составляет 1,2–3,1 ч при концентрации, равной 4×МПК, и увеличивается с возрастанием концентрации препарата. Например, ПАЭ для *S. pneumoniae* равно 2,2 ч при концентрации препарата 4×МПК и возрастает до 2,7 ч при его концентрации 10×МПК [37].

Фармакокинетика

Всасывание

Моксифлоксацин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь. Биодоступность составляет от 86 [38] до 91,8% [39]. При внутривенном введении 400 мг в течение 1 ч значения максимальной концентрации

препарата в плазме (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (ПФК) незначительно больше, чем при приеме 400 мг внутрь [38, 40].

Максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) в исследовании H. Stass и соавт. [38, 39] составила 2,5 мг/л через 2 ч после приема внутрь 400 мг. В то же время в исследованиях R. Wise и соавт. [40] и A. Lubasch и соавт. [41] максимальная концентрация была 4,34–4,98 мг/л и достигалась через 1 ч. Прием пищи, включая молочные продукты, не влияет на всасывание моксифлоксацина [42, 43].

Распределение

При приеме внутрь моксифлоксацин имеет большой объем распределения (V_d): 3,08–3,55 л/кг [2, 38] и достигает высоких концентраций в тканях и жидкостях организма: в бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах, тканях верхнечелюстной пазухи и жидкости, покрывающей эпителий бронхов (табл. 8).

Концентрация моксифлоксацина в жидкостях дыхательных путей значительно превышает МПК₉₀ для основных возбудителей респираторных инфекций (табл. 4, 5).

Моксифлоксацин связывается с белками плазмы на 39,4–48%, что несколько выше, чем у ципрофлоксацина (35%) [2, 38].

Метаболизм

Моксифлоксацин метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием двух метаболитов: М1 (ацетилглюкуронид) и М2 (сульфопроизводное моксифлоксацина). М1 имеет высокую

Таблица 8. Концентрация моксифлоксацина в жидкостях и тканях организма*

Локус [ссылка]	Максимальная концентрация (соотношение ткань / плазма)	Концентрация через 24 ч (соотношение ткань / плазма)
Слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи [44]	7,47 мг/кг (1,9)	1,47 мг/кг (2,5)
Бронхиальный секрет [45]	5,4 мг/кг (1,7)	1,1 мг/кг (2,1)
Альвеолярные макрофаги [45]	56,7 мг/л (18,6)	35,9 мг/л (70,0)
Жидкость, покрывающая эпителий бронхов [45]	20,7 мг/л (6,8)	3,6 мг/л (1,4)

* После приема 400 мг препарата внутрь.

степень связывания с белками плазмы (89,5%), а M2 практически не связывается – 4,8% (рис. 3) [38].

Выведение

При однократном приеме 400 мг моксифлоксацина внутрь более 96% дозы выводится через почки и желудочно-кишечный тракт, при этом с мочой экскретируется 15,1–35,4% препарата [2, 38, 40]. В неизменном виде через почки выводится 19,4% дозы; метаболита M1 – 2,5% и в виде метаболита M2 – 13,6%. С фекалиями в неизменном виде выводится 25,4% дозы и 35,5% – в виде метаболита M1.

По данным большинства авторов, период полувыведения составляет 12–13 ч, что больше, чем у ципрофлоксацина, офлоксацина и левофлоксацина. Длительный период полувыведения позволяет принимать препарат 1 раз в сутки в отличие от

большинства фторхинолонов II поколения [2, 38, 40, 41]. Другие фармакокинетические параметры приведены в табл. 9.

Влияние возраста, заболеваний печени и почек

У взрослых возраст практически не влияет на фармакокинетические свойства моксифлоксацина, но значения максимальной концентрации препарата в плазме и ПФК несколько выше у пожилых женщин по сравнению с таковыми у молодых и пожилых мужчин [46].

В отличие от офлоксацина и левофлоксацина при легкой почечной недостаточности – клиренс креатинина >30 мл/(мин·1,73 м²) – период полувыведения остается неизменным и составляет 14,5 ч [47]. Однако пока нет достаточной информации о применении моксифлоксацина при клиренсе креатинина <30 мл/(мин·1,73 м²) или при гемодиализе,

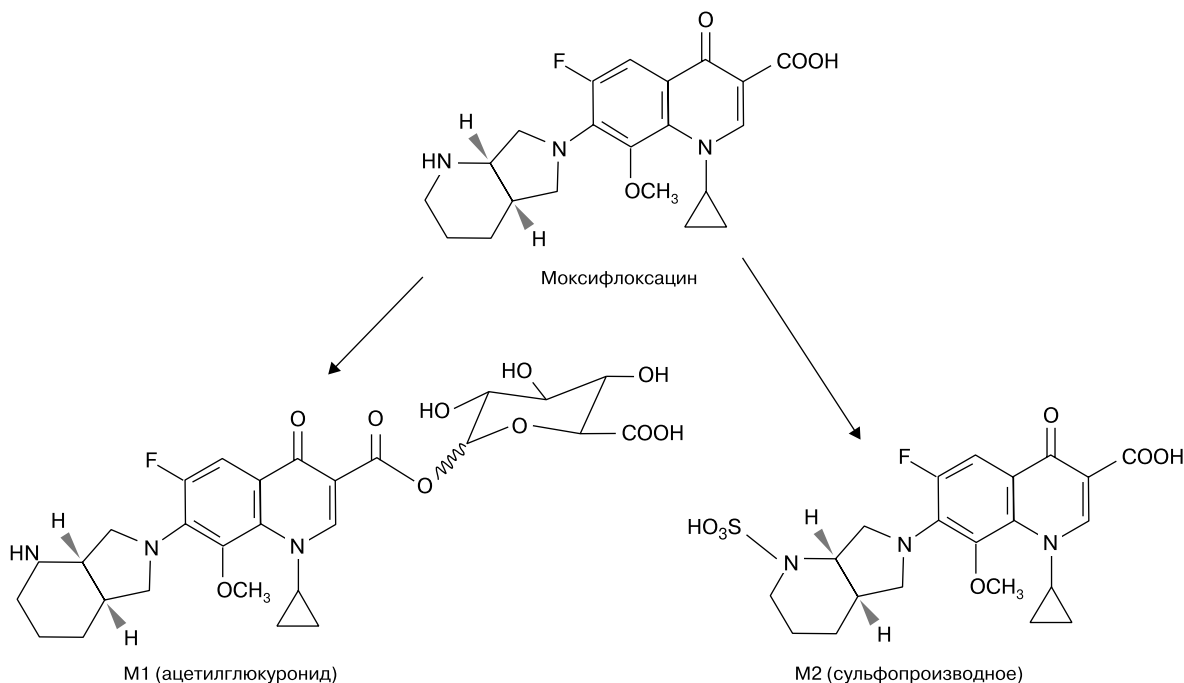


Рис. 3. Метаболизм моксифлоксацина в печени [38]

Таблица 9. Фармакокинетические свойства моксифлоксацина

Авторы [ссылка]	Количество пациентов	Путь введения*	T_{max} , ч	C_{max} , мг/л	ПФК, мг/(л·ч)	V_d , л/кг	CL, л/ч	Кларитро, л/ч	$T_{1/2}$, ч
H. Stass, D. Kubitzka [38]	12	Внутрь	2,0	2,50	29,8	3,08	11,6	2,58	15,6
		Внутривенно	1,0	3,62	34,6	2,05	11,6	2,61	15,4
R. Wise et al. [40]	8	Внутрь	1,0	4,98	45,49	–	8,87	1,34	8,32
		Внутривенно	–	5,09	45,34	–	9,09	1,38	8,17
H. Stass et al. [2]	7	Внутрь	1,50	2,50	26,90	3,55	14,90	3,03	13,1
A. Lubasch et al. [41]	12	Внутрь	1,02	4,34	39,3	–	–	1,83	9,15

* Препарат вводился однократно в дозе 400 мг.

C_{max} – максимальная концентрация в плазме, T_{max} – время достижения C_{max} , ПФК – площадь под фармакокинетической кривой, V_d – объем распределения, CL – клиренс препарата из плазмы, Кларитро – почечный клиренс, $T_{1/2}$ – период полувыведения.

поэтому препарат не следует назначать этим категориям пациентов.

У пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью ($n=8$) значения C_{max} , ПФК и $T_{1/2}$ оказались меньше, чем у здоровых добровольцев ($n=10$): C_{max} – 2,55 и 3,02 мг/л, ПФК – 25,1 и 32,8 мг/(л·ч), $T_{1/2}$ – 11,7 и 13,4 ч соответственно [48]. В целом пока мало данных о применении моксифлоксацина у пациентов с печеночной недостаточностью.

Как видно из данных табл. 9, нет существенных различий между фармакокинетическими параметрами при приеме моксифлоксацина внутрь и при внутривенном введении. Это позволит при появлении на рынке формы для парентерального введения использовать моксифлоксацин в ступенчатой терапии с ранним переходом на прием препарата внутрь.

Фармакодинамика

В настоящее время все большее внимание уделяется фармакодинамическим свойствам антибиотиков, которые значительно влияют на их эффективность. Считается, что для фторхинолонов условиями эффективности являются значения отношений [49, 50]:

- максимальной концентрации в плазме к МПК ($C_{max}/MПК$) более 10;
- ПФК к МПК (ПФК/МПК) более 100–125 (более 40–50 для *S. pneumoniae*);

– ПФК к МПК фракции препарата, несвязанной с белками плазмы (ПФК/МПК_{несвяз.}) более 25–30.

По результатам *in vitro* моделирования с использованием респираторных патогенов, значения ПФК/МПК и ПФК/МПК_{несвяз.} для моксифлоксацина выше, чем для других фторхинолонов (табл. 10).

Клиническое применение

Моксифлоксацин изучался при заболеваниях дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый синусит), инфекциях кожи и мягких тканей, а также при гинекологических инфекциях.

Внебольничная пневмония

Моксифлоксацин привлекает особое внимание при лечении внебольничной пневмонии в связи с его высокой активностью в отношении фактически всех наиболее вероятных возбудителей, включая полирезистентные пневмококки, гемофилы, продуцирующие β -лактамазы, а также внутриклеточные (атипичные) возбудители *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [9, 25, 27].

Ни один из других классов антибактериальных препаратов не обладает таким широким спектром активности и способностью преодолевать приобретенную резистентность респираторных патогенов, как новые фторхинолоны. Например, к макролидам в последнее время часто отмечается ассоциирован-

Таблица 10. Фармакодинамические свойства моксифлоксацина* [49]

Антибиотик	Доза	МПК, мг/л	ПФК/МПК	ПФК/МПК _{несвяз.}
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раза в сутки	2	10	7
Ципрофлоксацин	750 мг 2 раза в сутки	2	14	10
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в сутки	1	50	35
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки	0,25	120	60

* Данные получены в модели *in vitro* с использованием полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*.

Таблица 11. Эффективность моксифлоксацина при лечении внебольничной пневмонии

Авторы [ссылка], дизайн	Препараты сравнения	Количество пациентов	Режим дозирования	Курс, дней	Эффективность*, %		Вывод
					клиническая	бактериологическая	
С. Fogarty et al. [52], Р, ДС	Мокси	194	400 мг 1 раз в сутки	10	94,8**	97,1	Мокси = Кларитро
	Кларитро	188	500 мг 2 раза в сутки	10	94,7**	96,0	
G. Hoffken et al. [53], Р, ДС	Мокси	180	200 мг 1 раз в сутки	10	93,9	90,6	КЭ: Мокси 200 мг = Мокси 400 мг = Кларитро БЭ: Мокси 200 мг = Мокси 400 мг = Кларитро
	Мокси	177	400 мг 1 раз в сутки	10	94,4	90,2	
	Кларитро	174	500 мг 2 раза в сутки	10	94,3	85,3	
P. Petipretz et al. [54], Р, ДС	Мокси	177	400 мг 1 раз в сутки	10	91,5	89,7	Мокси = Амокс
	Амокс	185	1 г 3 раза в сутки	10	89,7	82,4	

Мокси – моксифлоксацин, Кларитро – кларитромицин, Амокс – амоксициллин, КЭ – клиническая эффективность, БЭ – бактериологическая эффективность, Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование.

* После окончания лечения.

** Общая эффективность.

ная резистентность: 45% пенициллинорезистентных пневмококков устойчивы к эритромицину [51], в то время как МПК₉₀ моксифлоксацина для таких штаммов составляет 0,5 мг/л [14].

Хорошие микробиологические характеристики сочетаются с благоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой моксифлоксацина: длительный период полувыведения, обеспечивающий однократный прием, высокие концентрации в тканях бронхов и легких, оптимальные значения показателей ПФК/МПК и ПФК/МПК_{несвяз.} [49].

В обзоре приведены данные 3 рандомизированных двойных слепых исследований клинической и бактериологической эффективности моксифлоксацина при внебольничной пневмонии (табл. 11). В 2 исследованиях сравнивали эффективность моксифлоксацина и кларитромицина. По клинической эффективности они были равны – 94–95% [52, 53]. По данным G. Hoffken и соавт., бактериологическая эффективность моксифлоксацина выше², чем кларитромицина – 90 и 85% соответственно [53].

При внебольничной пневмококковой пневмонии клиническая эффективность моксифлоксацина оказалась такой же как у амоксициллина, а у пациентов, у которых был выделен нечувствительный к пенициллину пневмококк, была выше² – 89,7 против 82,4%. Частота эрадикации возбудителя составила 89,6 и 84,8%, соответственно [54].

По данным метаанализа 4 многоцентровых исследований, в которых сравнивали эффективность моксифлоксацина и кларитромицина или амоксициллина, при приеме моксифлоксацина излечение

наступало в 91% случаев, а эрадикация возбудителя – в 96% случаев по сравнению с эрадикацией в 86% случаев для амоксициллина и в 90% – для кларитромицина [55]. МПК моксифлоксацина для пневмококка составила 0,125 мг/л вне зависимости от чувствительности к пенициллину или кларитромицину.

Обострение хронического бронхита

При лечении обострения хронического бронхита, вызванного бактериальными возбудителями, в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях сравнивали действие моксифлоксацина и кларитромицина (табл. 12). Ни у одного препарата не выявлено преимуществ по клинической эффективности после окончания лечения [56, 57]. Однако следует отметить, что бактериологическая эффективность моксифлоксацина была статистически значимо выше, чем кларитромицина: 91,3 и 68,4% соответственно (95% ДИ³: 8,5 и 27,7%) [57].

При терапии моксифлоксацином эрадикация *H. influenzae* наступала чаще (100%), чем при применении кларитромицина (83%), а частота эрадикации остальных микроорганизмов была одинаковой [56].

Аналогичная ситуация наблюдалась и в исследовании R. Wilson и соавт.: эрадикация *H. influenzae* наступала через 14 дней после окончания лечения в 90,9% случаев при приеме моксифлоксацина и в 53,5% – при приеме кларитромицина [57].

По результатам рандомизированного открытого исследования, моксифлоксацин превосходил по клинической эффективности амоксициллин/кла-

² Данных о статистической значимости различий нет.

³ Доверительный интервал.

Таблица 12. Эффективность моксифлоксацина при лечении обострений хронического бронхита

Авторы [ссылка], дизайн	Препараты сравнения	Количество пациентов	Режим дозирования	Курс, дней	Эффективность*, %		Вывод
					клиническая	бактериологическая	
S. Chodosh et al. [56], Р, ДС	Мокси	143	400 мг 1 раз в сутки	5	94,1	94,1	Мокси 5 дней = Мокси 10 дней = Кларитро
	Мокси	148	400 мг 1 раз в сутки	10	94,4	95,2	
	Кларитро	129	500 мг 2 раза в сутки	10	95,3	90,6	
R. Wilson et al. [57], Р, ДС	Мокси	322	400 мг 1 раз в сутки	5	94,4	91,3**	КЭ: Мокси = Кларитро БЭ: Мокси > Кларитро
	Кларитро	327	500 мг 2 раза в сутки	7	93,8	68,4**	
T. Schaberg et al. [58], Р, О	Мокси	261	400 мг 1 раз в сутки	5	96,2**	–	Мокси ≥ Амокс/клав
	Амокс/клав	251	625 мг 3 раза в сутки	7	91,6**	–	
S. Kreis et al. [59], Р, О	Мокси	179	400 мг 1 раз в сутки	5	84,9	–	Мокси = Азитро
	Азитро	176	500 мг 1 раз в сутки	5	81,3	–	
				1, 250 мг 1 раз в сутки в дни 2–5			

Мокси – моксифлоксацин, Кларитро – кларитромицин, Амокс/клав – амоксициллин/клавуланат, Азитро – азитромицин, КЭ – клиническая эффективность, БЭ – бактериологическая эффективность, Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, О – открытое исследование.

* После окончания лечения.

** Статистически значимо.

вуланат (табл. 12) [58]. Частота выздоровления через 7 дней лечения моксифлоксацином была статистически значимо выше, чем при приеме амоксициллина/клавуланата: 96,2 и 91,6% соответственно (95% ДИ³: 0,4 и 8,7%).

При сравнении действия моксифлоксацина и азитромицина клиническая эффективность обоих препаратов была практически одинаковой – 85 и 81% соответственно. Однако при назначении моксифлоксацина излечение наступало быстрее, чем при лечении азитромицином: к 3-му дню терапии отметили разрешение симптомов 40% пациентов, принимавших моксифлоксацин, и 27% больных (p = 0,012), лечившихся азитромицином (рис. 4).

К 3-му дню терапии вернулись к нормальной активности 36% больных, лечившихся моксифлоксацином, и 26% пациентов, принимавших азитромицин [59].

В исследовании С. DeAbate и соавт. клиническая эффективность моксифлоксацина и азитромицина была одинаковой (88%). Однако частота эрадикации *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* при приеме моксифлоксацина (97 и 88%) была выше, чем при назначении азитромицина (83 и 62%) [60].

Как показал метаанализ 4 многоцентровых исследований, в которых сравнивали эффективность лечения обострения хронического бронхита моксифлоксацином и кларитромицином, при приеме моксифлоксацина клиническое излечение наступало в зависимости от преобладающего возбудителя в 92–100% случаев, а эрадикация микроорганизмов –

в 96–98%. Эрадикация *H. influenzae* при приеме моксифлоксацина наступала в 97% случаев против 72% при приеме кларитромицина [61].

В отличие от многих других антибиотиков моксифлоксацин достаточно принимать один раз в сутки более коротким курсом, что позволяет снизить число дней нетрудоспособности и расходы на лечение.

Острый синусит

Клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина сравнивалась с эффективностью цефуроксима в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях (табл. 13). Моксифлоксацин был или равен цефуроксиму [62], или

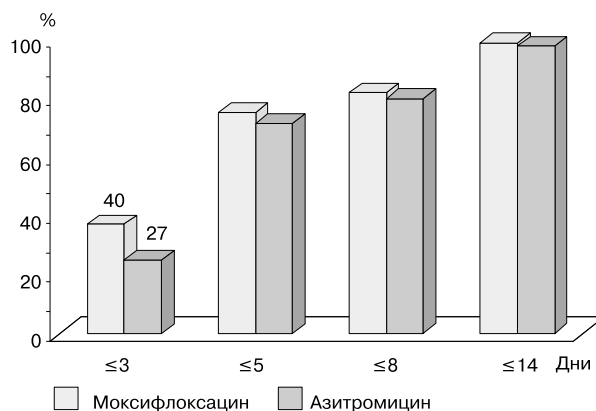


Рис. 4. Частота разрешения симптомов обострения хронического бронхита при приеме моксифлоксацина и азитромицина [59]

Таблица 13. Эффективность моксифлоксацина при лечении острого синусита

Авторы [ссылка], дизайн	Препарат сравнения	Количество пациентов	Режим дозирования	Курс, дней	Эффективность, * %		Вывод
					клиническая	бактериологическая	
T. Burke et al. [62], Р, ДС	Мокси	223	400 мг 1 раз в сутки	10	89,7	–	Мокси = Цефур
	Цефур	234	250 мг 2 раза в сутки	10	89,3		
R. Siegert et al. [63], Р	Мокси	211	400 мг 1 раз в сутки	7	96,7**	94,5**	Мокси > Цефур
	Цефур	225	250 мг 2 раза в сутки	10	90,7**	83,5**	

Мокси – моксифлоксацин, Цефур – цефуроским аксетил, Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование.

* После окончания лечения.

** Статистически значимо.

превосходил его по клинической эффективности: 96,7 и 90,7% соответственно (95% ДИ: 1,5 и 10,6%) [63]. Бактериологическая эффективность, по данным R. Siegert и соавт., также была статистически значимо выше при приеме моксифлоксацина: 94,5 и 83,5% (95% ДИ: 3,6 и 19,7%) [63].

Метаанализ 4 многоцентровых исследований, в которых сравнивали эффективность моксифлоксацина и цефуросима, показал, что при приеме фторхинолона излечение наступало в 79–95% случаев (в среднем – в 91%), а эрадикация микроорганизмов – в 89–100% (в среднем – в 96%). При приеме цефуросима излечение наступало в 90% случаев, а эрадикация микроорганизмов – в 93% [64].

Инфекции кожи и мягких тканей

Для лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей моксифлоксацин применяли по 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. По результатам 3 рандомизированных двойных слепых исследований, моксифлоксацин не уступал по клинической и бактериологической эффективности цефалексину и комбинации цефалексина с метронидазолом (табл. 14) [65, 66, 67].

Уменьшение дозы моксифлоксацина до 200 мг существенно не влияло на клиническую эффективность: 95,2% при приеме 200 мг и 100% при приеме 400 мг [66].

Гинекологические инфекции

Воспалительные заболевания органов малого таза вызываются разнообразными микроорганизмами. Среди них преобладают возбудители, передаваемые половым путем (*N. gonorrhoeae*, *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 традиционным 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

Таблица 14. Эффективность моксифлоксацина при лечении инфекций кожи и мягких тканей

Авторы [ссылка], дизайн	Препарат сравнения	Количество пациентов	Режим дозирования	Курс, дней	Эффективность, %		Вывод
					клиническая	бактериологическая	
L. Parish et al. [65], Р, ДС	Мокси	180	400 мг 1 раз в сутки	7	90,0	91,2	Мокси = Цефал
	Цефал	171	500 мг 3 раза в сутки	7	90,6	91,2	
P. Leal del Rosal et al. [66], Р, ДС	Мокси	21	200 мг 1 раз в сутки	5–14	95,2	72,2	Мокси = Цефал
	Мокси	22	400 мг 1 раз в сутки	5–14	100,0	80,0	
	Цефал	26	500 мг 3 раза в сутки	5–14	88,5	80,0	
P. Leal del Rosal et al. [67], Р, ДС	Мокси	191	400 мг 1 раз в сутки	5–14	92,7	89,0	Мокси = Цефал ± Метро
	Цефал ± Метро	194	500 мг 3 раза в сутки 400 мг 3 раза в сутки	5–14	92,8	93,8	

Мокси – моксифлоксацин, Цефал – цефалексин, Метро – метронидазол, Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование.

Таблица 15. Частота нежелательных реакций при приеме моксифлоксацина и других препаратов [70]

Нежелательная реакция	Моксифлоксацин – 400 мг, n=4370		Все препараты сравнения, n=3415		β -Лактамы, n=1669		Макролиды, n=1166		Другие препараты сравнения*, n=580	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Тошнота	339	7,8	194	5,7	50	3,0	59	5,1	85	14,7
Диарея	258	5,9	157	4,6	73	4,4	54	4,6	30	5,2
Головная боль	87	2,0	67	2,0	22	1,3	21	1,8	24	4,1
Головокружение	127	2,9	37	1,1	15	0,9	10	0,9	12	2,1
Рвота	76	1,7	62	1,8	8	0,5	17	1,5	37	6,4
Боль в животе	86	2,0	57	1,7	18	1,1	21	1,8	18	3,1
Диспепсия	59	1,4	39	1,1	19	1,1	13	1,1	7	1,2
Изменение печеночных тестов	52	1,2	51	1,5	30	1,8	14	1,2	7	1,2
Извращение вкуса	46	1,1	85	2,5	13	0,8	65	5,6	7	1,2

* Офлоксацин, доксицилин + метронидазол.

по клинической эффективности (96,6 и 98,0%) с комбинацией ципрофлоксацина (500 мг однократно), доксицилина (100 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней [68].

Бактериологическая эффективность моксифлоксацина была выше⁴, чем в группе сравнения (92,5 и 88,2% соответственно).

Переносимость и нежелательные реакции

По данным метаанализа 26 клинических исследований, включавших 6178 пациентов, которые принимали моксифлоксацин (400 мг), частота нежелательных реакций составила 26% и была сравнимой (23%) с препаратами выбора при лечении этих заболеваний [69].

Наиболее частыми нежелательными реакциями (табл. 15) были тошнота, диарея (14%) и головокружение (3%).

Метаанализ 20 клинических исследований⁵, включавших 4926 пациентов, показал, что при приеме моксифлоксацина (556 пациентов – по 200 мг, 4370 – по 400 мг) большинство нежелательных реакций были легкой или средней степени тяжести, проходили без лечения и не требовали отмены препарата. Наиболее частыми являлись тошнота (7,8%) и диарея (5,9%) [70].

В клинических исследованиях частота нежелательных реакций при приеме моксифлоксацина была аналогична частоте при приеме препаратов срав-

нения – кларитромицина [52, 53, 56, 57] и амоксицилина [54]. Только по данным T. Burke и соавт., при приеме моксифлоксацина частота приступов тошноты была статистически значимо выше, чем при приеме цефуроксим аксетила (11 и 4% соответственно, $p=0,003$) [62]. Частота возникновения других нежелательных реакций оказалось аналогичной в группах сравнения.

Изменение лабораторных показателей

Метаанализ 20 клинических исследований показал, что у 1,2% пациентов, принимавших моксифлоксацин, изменялись лабораторные показатели функций печени [70]. Сходные результаты получены в группах сравнения (1,2–1,8%).

Фототоксичность

В исследованиях *in vitro* [71], на животных [71] и человеке [72, 73] моксифлоксацин не вызывал фототоксических реакций. Это особенно очевидно при сравнении моксифлоксацина с ломефлоксацином, при применении которого значительно (в 3–4 раза) повышается чувствительность кожи к световому излучению [72]. По результатам метаанализа, у 6178 пациентов, принимавших моксифлоксацин, не отмечено реакций фототоксичности [69].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Как показал метаанализ, из 2650 пациентов, принимавших моксифлоксацин по 400 мг, удлинение интервала QT наблюдалось у 2,8%, что сходно с препаратами сравнения (2,2%) и ниже, чем при использовании кларитромицина (3,7%) [69]. Из более 1,2 млн человек, принимавших моксифлоксацин, только у 22 отмечены клинически значимые изме-

⁴ Данных о статистической значимости различий нет.

⁵ 5 исследований – острый синусит, 5 – внебольничная пневмония, 4 – обострение хронического бронхита, 3 – инфекции кожи и мягких тканей, 3 – другие заболевания. Сравнивали эффективность моксифлоксацина и препараты выбора при лечении этих заболеваний.

нения функции сердечно-сосудистой системы, 15 из которых оценены как тяжелые [69].

Описан также случай тахикардии (120 ударов в минуту), продолжавшийся 45 мин после приема 400 мг моксифлоксацина. Повторный прием препарата не вызвал тахикардии [74].

При сравнении действия моксифлоксацина (400 мг) с плацебо у здоровых добровольцев удлинение интервала *QT* составило 6,9 мс для препарата и 3,5 мс – для плацебо [75]. Одновременный прием моксифлоксацина и препаратов, удлиняющих интервал *QT*, не приводил к дополнительному его удлинению [76].

Влияние на костно-суставную систему

По данным R. Kubin и C. Reiter, у более 1,2 млн человек, принимавших моксифлоксацин, не выявлено случаев артритов и тендинитов. Однако считается, что необходимо продолжать наблюдения для оценки риска артроксичности [69].

Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)

Наиболее частыми реакциями ЦНС являются головокружение (3%) [69, 70] и головная боль (2%) [70]. Усталость и бессонница встречаются значительно реже.

Влияние на микрофлору носоглотки и кишечника

Моксифлоксацин существенно не влияет на микрофлору носоглотки и кишечника: после окончания приема препарата за короткий период ее состав нормализуется [77, 78].

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием пищи, включая молочные продукты, и кальцийсодержащих препаратов не влияет на всасывание моксифлоксацина [42, 43, 79]. Железосодержащие препараты, антацид «Маалокс» (алюминия гидроксид + магния гидроксид), сукральфат (1 г однократно) при одновременном приеме с моксифлоксацином приводят к уменьшению его всасывания [80, 81, 82]. В связи с этим моксифлоксацин, как и другие фторхинолоны, не следует принимать одновременно с антацидами, препаратами железа и другими лекарственными средствами, содержащими катионы алюминия, магния, цинка, а также с мультиминеральными добавками.

При необходимости приема катионсодержащих препаратов следует соблюдать 2-часовой интервал до приема моксифлоксацина и 4-часовой после приема.

Не выявлено клинически значимого взаимодей-

ствия при одновременном приеме моксифлоксацина с пероральными контрацептивами (этилэстрадиол – 0,03 мг и левоноргестрел – 0,15 мг) [83], ранитидином (300 мг/сут [81], дигоксином (0,25 мг/сут) [84], теофиллином (800 мг/сут) [85], варфарином (25 мг/сут в течение 17 дней до приема первой дозы моксифлоксацина) [86].

Дозы и применение

Моксифлоксацин назначается взрослым пациентам (в возрасте 18 лет и старше) по 400 мг 1 раз в сутки. Рекомендуемая длительность его приема при внебольничной пневмонии – 10 дней, при обострении хронического бронхита – 5, при остром синусите – 7, при инфекциях кожи и мягких тканей – 7.

Таблетки следует принимать, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата. Нет необходимости в коррекции дозы при назначении пациентам с легкой почечной недостаточностью – клиренс креатинина выше 30 мл/(мин·1,73 м²).

Как и все другие фторхинолоны, моксифлоксацин не рекомендуется принимать детям и подросткам, беременным и женщинам, кормящим грудью.

Заключение

Моксифлоксацин – новый фторхинолон IV поколения, обладающий высокой активностью в отношении грамположительных кокков, включая полирезистентные пневмококки, грамотрицательные бактерии, атипичные возбудители и анаэробы. Благодаря оптимальной фармакокинетики его можно принимать 1 раз в сутки. Препарат хорошо переносится больными, высокоэффективен при лечении инфекций дыхательных путей (острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), инфекций кожи, мягких тканей, органов малого таза. Перспективно применение моксифлоксацина при интраабдоминальных инфекциях.

Отсутствие существенных различий между фармакокинетическими параметрами моксифлоксацина при внутривенном и пероральном введениях в скором будущем позволит применять его в ступенчатой терапии с ранним переходом на прием внутрь.

Фторхинолоны III–IV поколений открыли новый путь терапии инфекций дыхательных путей. Поэтому в современных руководствах по лечению внебольничной пневмонии наряду с β -лактамами и макролидами рекомендуются и новые фторхинолоны, особенно в регионах, где появились полирезистентные пневмококки [87].

При полиэтиологических инфекциях (в гинекологии, абдоминальной хирургии и др.) применение моксифлоксацина позволит обеспечить более удоб-

ную и безопасную монотерапию и, вероятно, сократить затраты на лечение.

Литература

1. Quintiliani R., Owens R.Jr., Grant E. Clinical role of fluoroquinolones in patients with respiratory tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 1999; 8 (Suppl 1):S28-41.
2. Stass H., Dalhoff A., Kubitz D., Schuhly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2060-5.
3. Appelbaum P., Hunter P. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:5-15.
4. Ricci V., Piddock L. Characterization of the QRDR of *gyrA* of *Bacteroides fragilis* and role in fluoroquinolone resistance. *Proceedings of the 38th ICAAC*⁶; 1998 Sep 24-27; San Diego, USA. p. 121.
5. Hooper D. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates* 1999; 2:38-55.
6. Janoir C., Zeller V., Kitzis M.D., Moreau N.J., Gutmann L. High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutations in *parC* and *gyrA*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 2760-4.
7. Schmitz F.-J., Fluit A., Scheuring S., et al. Analysis of mechanisms conferring quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):102.
8. Schedletzky H., Wiedemann B., Heisig P. The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl B):31-7.
9. Jones M., Staple A., Critchley I., et al. Benchmarking the *in vitro* activities of moxifloxacin and comparator agents against recent respiratory isolates from 377 medical centers throughout the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2645-52.
10. Blondeau J., Laskowski R., Vaughan D. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent. *Proceedings of the 37th ICAAC*⁶, 1997. Poster F155.
11. Losa E., Morosini M., Almaraz F., Negri M., Baquero F. Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin against respiratory tract pathogens. *Proceedings of the 38th ICAAC*⁶; 1998 Sep 24-27; San Diego, USA. p. 229.
12. Buxbaum A., Straschil U., Moser C., Graninger W., Georgopoulos A. Comparative susceptibility to penicillin and quinolones of 1385 *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl B): 13-8.
13. Sidorenko S., Grudinina S., Kotosova L. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from respiratory tract infections (RTI) of inpatients in Moscow. *Proceedings of the 40th ICAAC*⁶; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada. p. 109.
14. Johnson A., Livermore D., Warner M., James D., George R. Activity of moxifloxacin against invasive and multiresistant pneumococci from England and Wales. *Proceedings of the 39th ICAAC*⁶; 1999 Sep 26-29; San Francisco, USA. p. 255.
15. Milatovic D., Schmitz F., Brisse S., Verhoef J., Fluit A. *In vitro* activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1102-7.
16. Souli M., Weneersten C., Eliopoulos G. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxyquinolone, against species representative of respiratory tract infections. *Proceedings of the 37th ICAAC*⁶, 1997. Poster F126.
17. Blondeau J., Church D., Laskowski R., Borsos S. Comparative activity of moxifloxacin and other quinolones against macrolide sensitive and resistant *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):131.
18. Jones M., Visser M., Klootwijk M., Heisig P., Verhoef J., Schmitz F. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linzolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:421-3.
19. Kretchikov V.A., Dekhnic A.V., Pylayeva S.I., Kochetkov G.A., Kozlov R.S. Activity of old and new fluoroquinolones against nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a trauma hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17 (Suppl 1): S147.
20. Fass R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1818-24.
21. Woodcock J., Andrews J., Boswell F., Brenwald N., Wise R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:101-6.
22. Кречиков В., Эйдельштейн И. Активность левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении ципрофлоксациннеустойчивых нозокомиальных штаммов продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (ESBL). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3 (Прил 1): 23.
23. Roblin P., Kutlin A., Reznik T., Hammerschlag M. Activity of grepafloxacin and other fluoroquinolones and newer macrolides against recent clinical isolates of *Chlamydia pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12:181-4.
24. Donati M., Rodriguez Fermepin M., Olmo A., D'Apote L., Cevenini R. Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin, minocycline and azithromycin against *Chlamydia* spp. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:825-7.

⁶ Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

25. Roblin P., Hammerschlag M. *In vitro* activity of a new 8-methoxyquinolone, BAY 12-8039, against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:951-2.
26. Samra Z., Rosenberg S., Soffer Y., Dan M. *In vitro* susceptibility of recent clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* to macrolides and tetracyclines. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39:177-9.
27. Duffy L., Kempf M., Crabb D., Wall W., Herrington J. *In vitro* activity of moxifloxacin and six other new antimicrobials against *Mycoplasma pneumoniae*. Proceedings of the 39th ICAAC⁶; 1999 Sep 26–29; San Francisco, USA. p. 252.
28. Bebear C.M., Renaudin H., Boudjadja A., Bebear C. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone against mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:703-4.
29. Takahata M., Shimakura M., Hori R., et al. *In vitro* and *in vivo* efficacies of T-3811ME (BMS-284756) against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:312-5.
30. Ullmann U., Schubert S., Krausse R. Comparative *in vitro* activity of levofloxacin, other fluoroquinolones, doxycycline and erythromycin against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl C):33-6.
31. Schulin T., Wennersten C., Ferraro M., Moellering R. Jr., Eliopoulos G. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1520-3.
32. Gomez-Lus R., Adrian F., del Campo R., et al. Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:49-54.
33. Gillespie S., Billington O. Activity of BAY 12-8039 against mycobacteria. Proceedings of the 8th ICID⁹; 1998 May 15–18; Boston, USA. p. 176.
34. Rivera-Martínez E., Pérez-González E., García M., Orrantia-Gradín R., Hernández-Oliva G., Torres-Gutierrez Rubro A. Determination of the *in vitro* susceptibility of different strains of *M. tuberculosis* to BAY 12-8039 and other antituberculosis agents. Proceedings of the 8th ICID⁷; 1998 May 15–18; Boston, USA. p. 173-4.
35. Nord C., Edlund C. Susceptibility of anaerobic bacteria to BAY 12-8039, a new methoxyquinolone. *Clin Microb Infection* 1997; 3 (Suppl 2):285.
36. MacGowan A., Bowker K., Holt H., Wootton M., Reeves D. BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone: comparative *in vitro* activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:503-9.
37. Boswell F., Andrews J., Wise R., Dalhoff A. Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl B):43-9.
38. Stass H., Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl B):83-90.
39. Ballow C., Lettieri J., Agarwal V., Liu P., Stass H., Sullivan J. Absolute bioavailability of moxifloxacin. *Clin. Ther* 1999; 21:513-22.
40. Wise R., Andrews J., Marshall G., Hartman G. Pharmacokinetics and inflammatory-fluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1508-10.
41. Lubasch A., Keller I., Borner K., Koeppe P., Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2600-3.
42. Lettieri J., Vargas R., Agarwal V., Liu P. Effect of food on the pharmacokinetics of a single oral dose of moxifloxacin 400 mg in healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (Suppl 1):19-25.
43. Stass H., Kubitz D. Effects of dairy products on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (Suppl 1):33-8.
44. Gehanno P., Stass H., Arvis P. Penetration of moxifloxacin (MXF) into sinus tissues following multiple oral dosing. *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):138.
45. Soman A., Honeybourne D., Andrews J., Jevons G., Wise R. Concentrations of moxifloxacin in cerum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:835-8.
46. Sullivan J., Lettieri J., Liu P., Heller A. The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (Suppl 1):11-8.
47. Stass H., Halabi A., Delesen H. No dose adjustment needed for patients with renal impairment receiving oral BAY 12-8039 (M). Proceedings of the 38th ICAAC⁸; 1998 Sep 24–27; San Diego, USA. p. 5.
48. Stass H., Kubitz D. No dose adjustment is needed for moxifloxacin (MOX) in subjects suffering from hepatic impairment (HI). *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):291.
49. Zhanel G., Walters M., Karlowsky J., Laing N., Hoban D. Activity of free (unbound) fluoroquinolone serum concentrations versus multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* using an *in vitro* pharmacodynamic model. Proceedings of the 40th ICAAC⁶; 2000 Sept 17–20; Toronto, Canada. p. 7.
50. Wright D., Brown G., Peterson M., Rotschafer J. Application of fluoroquinolones pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:669-83.
51. Murray B. The growing threat of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Dis Clin Pract* 1997; 6:S21-S27.
52. Fogarty C., Grossman C., Williams J., Haverstock D., Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999; 16:748-63.

⁷ International Congress on Infectious Diseases.

53. Hoffken G., Meyer H., Sprenger K., Verhoef L. Efficacy and safety of moxifloxacin (MXF) vs clarithromycin (Clarithro) for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):127.
54. Petipretz P., Arvis P., Marel M., et al. Oral moxifloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119:185-95.
55. Krasemann C., Meyer J., Springsklee M. Moxifloxacin (MXF) in community-acquired pneumonia (CAP) – a bacteriologic and clinical meta-analysis. *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):139.
56. Chodosh S., DeAvate C., Haverstock D., Aneiro L., Church D. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Resp Med* 2000; 94:18-27.
57. Wilson R., Kubin R., Ballin I., et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:501-13.
58. Schaberg T. Comparative effect of moxifloxacin and co-amoxiclav in the treatment of AECB. *Clin Microb Infection* 2000; 6 (Suppl 1):135.
59. Kreis S., Herrera N., Golzar N., et al. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Clin Outcomes Management* 2000; 7: 33-7.
60. DeAbate C., Mathew C., Warner J., Heyd A., Church D. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94: 1029-37.
61. Krasemann C., Meyer J., Springsklee M. Moxifloxacin (MXF) in acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) – a bacteriologic and clinical meta-analysis. *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):139.
62. Burke T., Villanueva C., Mariano H. Jr., et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Clin Ther* 1999; 21:1664-77.
63. Siegert R., Gehanno P., Nikolaidis P., et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Respir Med* 2000; 94:337-44.
64. Krasemann C., Meyer J., Springsklee M. Moxifloxacin (MXF) in acute sinusitis (AS) – a bacteriologic and clinical meta-analysis. *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):139.
65. Parish L., Heyd A., Haverstock D., Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of mild to moderate acute uncomplicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):137.
66. Leal del Rosal P., Martinez R., Fabian G., et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalexin in the treatment of mild to moderate uncomplicated skin and soft tissue infections (uSSSI). *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):148.
67. Leal del Rosal P., Fabian G., Vick-Fragoso R. Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalexin (with or without metronidazole) in the treatment of mild to moderate uncomplicated skin and skin structures infections (uSSSI). *Proceedings of the 39th ICAAC⁶*; 1999 Sep 26–29; San Francisco, USA. p. 716.
68. Heystek M., Tellarini M., Schmitz H., Krasemann C. Efficacy and safety of moxifloxacin (Мокси) vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID). *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):143.
69. Kubin R., Reiter C. Safety update of moxifloxacin: a current review of clinical trials and post-marketing observational studies. *Proceedings of the 40th ICAAC⁶*; 2000 Sep 17–20; Toronto, Canada. p. 477.
70. Springsklee M., Reiter C., Meyer J. Safety and Tolerability Profile of Moxifloxacin (MXF). *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):140.
71. Vohr H., Wasinka-Kempka G., Ahr H. Studies on the Phototoxic Potential of a new 8-Methoxyquinolone: BAY 12-8039. *Proceedings of the 36th ICAAC⁶*; 1996 Sep 15–18; New Orleans, USA. p. 103.
72. Man I., Murphy J., Ferguson J. Fluoroquinolone phototoxicity: a comparison of moxifloxacin and lomefloxacin in normal volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl B):77-82.
73. Ferguson J., Alajmi H., Kubin R., Dagget S., Saggu P. A double-blind, placebo- and lomefloxacin-controlled human volunteer phototest study to determine the photosensitising potential of oral moxifloxacin (BAY 12-8039). *Proceedings of the 8th ICID⁷*; 1998 May 15–18; Boston, USA. p.197.
74. Siepmann M., Kirch W. Tachycardia associated with moxifloxacin. *BMJ* 2001; 322:23.
75. Kubitzka D., Delesen H. Influence of oral moxifloxacin on the QTs interval of healthy volunteers. *Proceedings of the 40th ICAAC⁶*; 2000 Sep 17–20; Toronto, Canada. p. 475.
76. Hollister A., Haverstock D., Choudhri S. Moxifloxacin has a favorable cardiovascular safety profile in patients taking concomitant QTs prolonging drugs. *Proceedings of the 40th ICAAC⁶*; 2000 Sep 17–20; Toronto, Canada. p. 476.
77. Beyer G., Hiemer-Bau M., Ziege S., Edlund C., Lode H., Nord C. Impact of moxifloxacin versus clarithromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:548-50.
78. Edlund C., Beyer G., Hiemer-Bau M., Ziege S., Lode H., Nord C. Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:81-5.
79. Stass H., Ochmann K. No significant interaction between oral moxifloxacin (MOX) and calcium supplements (CAS) in healthy volunteers (HV). *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):132.
80. Stass H., Kubitzka D. Effects of iron supplements on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-fluoroquinolone, in humans. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (Suppl 1):57-62.

81. Stass H., Boettcher M., Ochmann K. Evaluation of the influence of antacids and H₂ antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400 mg dose to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (Suppl 1):39-48.
82. Stass H., Schuhly U., Wandel C., et al. Study to evaluate the interaction between oral moxifloxacin and sucralfate in healthy volunteers. *Proceedings of the 39th ICAAC*⁶. 1999 Sep 26–29. San Francisco, USA. p. 2.
83. Sachse R., Stass H., Delesen H., et al. Lack of interaction between moxifloxacin and combined oral contraceptive steroids. *Clin Microb Infection* 1999; 5 (Suppl 3):141.
84. Stass H., Frey R., Kubitz D., Moller J.-G., Zuhlsdorf M. Influence of orally administered moxifloxacin (MOX) on the steady pharmacokinetics (PK) of digoxin (D) in healthy mail volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):134.
85. Stass H., Kubitz D. Lack of pharmacokinetic interaction between moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, and theophylline. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (Suppl 1):63-70.
86. Muller F., Hundt H., Muir A., et al. Study of the influence of once-daily 400 mg BAY 12-8039 (M) given once daily to healthy volunteers on PK and PD of warfarin (W). *Proceedings of the 38th ICAAC*⁶; 1998 Sep 24–27; San Diego, USA. p. 4.
87. Синопальников А., Страчунский Л. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3(1): 54-68.