

УДК 616.23/.24-085.281

Гемифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у взрослых

А.И. Синопальников

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва, Россия
Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва, Россия

Гемифлоксацин – новый антибиотик, относимый к IV поколению фторхинолонов, – был зарегистрирован в Российской Федерации в декабре 2005 г. под торговым названием Фактив®. В отношении *Streptococcus pneumoniae* антибиотик обладает самой высокой активностью среди фторхинолонов, а его активность в отношении «атипичных» возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) сравнима с таковой других респираторных фторхинолонов. Гемифлоксацин демонстрирует очень хорошее проникновение в ткани, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов и жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрации, существенно превосходящие минимальные подавляющие концентрации для чув-

ствительных к нему возбудителей респираторных инфекций. Данные обстоятельства и определяют приоритетное направление клинического применения препарата – внебольничные инфекции нижних дыхательных путей у взрослых.

В настоящем обзоре представлены данные, характеризующие особенности спектра активности, фармакокинетики, лекарственных взаимодействий гемифлоксацина, результаты контролируемых исследований по оценке его клинической и бактериологической эффективности у взрослых больных с внебольничной пневмонией и обострением хронического бронхита, а также спектр нежелательных явлений препарата.

Ключевые слова: гемифлоксацин, респираторные фторхинолоны, внебольничная пневмония, обострение ХОБЛ.

Gemifloxacin in the Treatment of Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections

A.I. Sinopalnikov

State Institute of Postgraduate Education of the Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russia
Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Gemifloxacin is a new respiratory fluoroquinolone that was approved as Factive® in Russian Federation in December 2005. Among the fluoroquinolones this agent is the most active against *Streptococcus pneumoniae*, and

has similar to other respiratory fluoroquinolones activity for atypical pathogens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Gemifloxacin demonstrates high tissue penetration and achieves concentrations in the alveolar macrophages, bronchial mucosa, and epithelial lining fluid that greatly exceed minimal inhibitory concentrations (MICs) for major respiratory pathogens. All these favorable properties designate this antimicrobial agent for the predominant use in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults.

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников
105229, г. Москва, Госпитальная пл. 3
Кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ
Тел./факс: (495) 263-5372
Эл. адрес: aisyn@online.ru

The review provides currently available data on antimicrobial properties, pharmacokinetics, and drug interactions of gemifloxacin. Results of controlled clinical studies of efficacy and safety in adult patients with community-acquired pneumonia and acute exacerbations of chronic bronchitis/COPD are also discussed in detail.

Key words: gemifloxacin, respiratory fluoroquinolones, community-acquired pneumonia, COPD exacerbation.

Введение

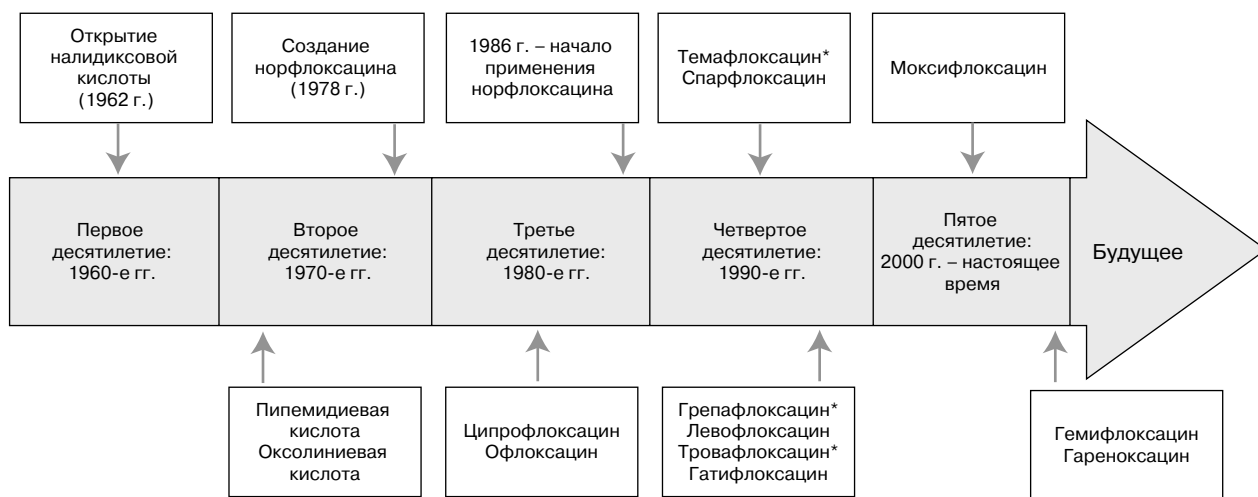
Открытие в 1962 году в процессе синтеза хлорохина родоначальника хинолонов – налидиксовой кислоты – послужило отправной точкой в создании антибактериальных средств нового класса. Эволюция хинолонов сопровождалась расширением спектра антимикробной активности и, соответственно, перечня показаний для их клинического использования, улучшением фармакокинетических параметров и профиля безопасности препаратов. Каждое из последующих пяти десятилетий применения хинолонов в медицинской практике было отмечено появлением на фармацевтическом рынке новых представителей этого класса антибиотиков (рис. 1).

Представители I поколения хинолонов (налидиксовая, пипемидиевая и оксолиниевая кислоты) оказались активны только в отношении грамотрицательных микроорганизмов, не создавали высоких сывороточных и тканевых концентраций и применялись по ограниченным показаниям (инфекции мочевыводящих путей).

Новый этап развития хинолонов связан с появлением в 80-х годах прошлого века фторированных производных. Термин фторхинолоны отражает особенности химического строения: принадлеж-

ность к классу хинолонов и наличие в молекуле атома фтора в 6-м положении. Это позволило получить соединения с принципиально новым уровнем антимикробной активности (высокая активность в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, умеренная активность против некоторых грамположительных и внутриклеточных возбудителей) и благоприятными фармакокинетическими свойствами в сочетании с высокой биодоступностью – хинолоны II поколения/фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин) [2]. Затем были синтезированы соединения, содержащие дополнительный атом фтора в 8-м положении (дифторхинолоны – ломефлоксацин, спарфлоксацин), а также соединения, в молекуле которых второй и третий атом фтора введены в структуру радикала (трифторхинолоны – флероксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин).

Создание фторхинолонов в последнее десятилетие было направлено на усиление активности в отношении грамположительных бактерий (особенно пневмококков) и внутриклеточных возбудителей, что обусловило появление «новых» или так называемых респираторных фторхинолонов, относимых согласно современной классификации к III (спарфлоксацин, левофлоксацин) и IV (мок-



* запрещен к применению

Рис. 1. Хинолоны: пять десятилетий в истории создания и клинического применения (адаптировано из [1]).

Таблица 1. Сравнительная *in vitro* активность фторхинолонов в отношении актуальных возбудителей респираторных инфекций [5–8]

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Гатифлоксацин	Моксифлоксацин	Гемифлоксацин
	МПК ₉₀ , мг/л				
<i>S. pneumoniae</i>	2–16	1	0,5	0,12–0,25	0,015–0,03
<i>H. influenzae</i>	0,015–0,03	0,015–0,06	0,015–0,03	0,03–0,06	0,008–0,03
<i>M. catarrhalis</i>	0,03–0,06	0,06	0,03–0,06	0,06–0,12	0,008–0,03
<i>M. pneumoniae</i>	1–2	0,5–1	0,12	0,06–0,12	0,25
<i>C. pneumoniae</i>	2	0,5–1	0,12–0,25	0,5–1	0,25
<i>L. pneumophila</i>	0,016–0,06	0,008–0,016	0,016–0,03	0,008–0,03	0,016–0,03

сифлоксацин, гатифлоксацин, гареноксацин) поколениям препаратов ([3], с дополнениями).

К IV поколению фторхинолонов относится и гемифлоксацин, синтезированный в конце прошлого века в лаборатории LG Chemical Company (Южная Корея) [4]. Присоединение аминометил-овой группы в положении С7 пирролидинового кольца позволило создать уникальный препарат, характеризующийся наибольшей антипневмококковой активностью среди всех представителей этого класса антибиотиков и не утративший высокой активности в отношении грамотрицательных и «атипичных» возбудителей, свойственной другим респираторным фторхинолонам. В апреле 2003 года гемифлоксацин (Фактив®) был официально разрешен Управлением США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) для лечения внебольничной пневмонии у взрослых и обострения хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких.

В настоящем обзоре представлены обобщенные данные по антимикробной активности, фармакокинетике и результатам применения гемифлоксацина, опубликованные в научной литературе.

Особенности спектра активности

Как уже говорилось, в отношении *Streptococcus pneumoniae* гемифлоксацин обладает самой высокой активностью среди фторхинолонов. Так, в частности, при оценке чувствительности более 4000 клинических изолятов пневмококка, выделенных в США и Канаде в 1997–1999 гг., МПК₉₀ гемифлоксацина оказалась наименьшей по сравнению с другими фторхинолонами – 0,015–0,03 мг/л, не зависела от чувствительности возбудителя к пенициллину, макролидам и практически не изменялась у штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину (МПК \geq 4,0 мг/л), составляя 0,06 мг/л [5]. Активность гемифлоксацина в отношении грамотрицательных микроорганизмов оказалась сравнимой с таковой ципрофлоксацина.

Сходные результаты были продемонстрированы L.M. Koeth и соавт. [6], изучавших чувствительность *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* к шести фторхинолонам – офлоксацину, ципрофлоксацину, левифлоксацину, гатифлоксацину, моксифлоксацину и гемифлоксацину. Примечательно, что из числа тестируемых штаммов 38,3% пневмококков оказались нечувствительными к пенициллину, а 26,2 и 95,5% штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis* соответственно являлись продуцентами β -лактамаз. Анализируя значения МПК₉₀ в отношении указанных респираторных патогенов среди сравниваемых фторхинолонов, авторы подтвердили наибольшую активность гемифлоксацина [6].

Активность гемифлоксацина *in vitro* в отношении «атипичных» возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) оказалась сравнимой с таковой других респираторных фторхинолонов (табл. 1).

Фармакокинетика

Подобно большинству других фторхинолонов гемифлоксацин характеризуется быстрой абсорбцией (табл. 2): время достижения максимальной сывороточной концентрации при приеме 320 мг препарата внутрь колеблется от 0,5 до 2,0 ч (в среднем 1,2 ч), высокой биодоступностью (70%) и объемом распределения (3,5 л/кг). Относительно низкая площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) гемифлоксацина (7,3–9,0 мг·ч/л) компенсируется высокой антимикробной активностью *in vitro* в отношении широкого круга патогенов (например, пневмококка), что обуславливает высокие фармакодинамические показатели, в частности ПФК/МПК. Общеизвестно, что антимикробное действие фторхинолонов зависит от уровня создаваемых концентраций антибиотика. В ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований было показано, что наилучшим фармакодинамическим параметром, коррелирующим

Таблица 2. Фармакокинетические и фармакодинамические* параметры фторхинолонов при однократном приеме их внутрь в стандартной дозе [7, 9]

Параметры	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Гатифлоксацин	Моксифлоксацин	Гемифлоксацин
Доза, мг	500	500	400	400	320
Биодоступность (F), %	70	99	96	86	70
Максимальная концентрация препарата в плазме крови (C _{max}), мг/л	2,3	5,08	3,86	1,16	1,19
Время достижения C _{max} препарата в плазме крови (T _{max}), ч	1,2	1,7	1,5	1,7	1,2
Площадь под кривой «время – концентрация» (ПФК), мг·ч/л	10,1	48,0	33,8	15,4	7,3-9,0
C _{max} /МПК	1-5	6,2	7,5	> 20	> 20
ПФК/МПК	11,5	44,8	67,8	> 250	> 250
ПФК (не связанной с белками фракции антибиотика)/МПК	7	40	56	96	97-127
Период полувыведения антибиотика (T _{1/2}), ч	3,5	6,9	8,0	12,1	8,0
Объем распределения антибиотика (Vd), л/кг/F	3,5	1,1	1,8	3,3	3,5
Связывание с белками плазмы, %	30	31	20	48	60
Выведение через почки в неизменном виде, %	34	83	76	19	27

Примечание: * – в отношении *S. pneumoniae*.

с эрадикацией возбудителя, является отношение ПФК к МПК. При этом речь идет о ПФК для не связанной с белками фракции антибиотика. Так, в частности, надежным предиктором эрадикации *S. pneumoniae*, наиболее распространенного респираторного патогена, является отношение: ПФК_{своб.}/МПК ≥ 25 [9]. Из всех респираторных фторхинолонов у гемифлоксацина это отношение оказывается наибольшим: 97–127.

Важно подчеркнуть, что гемифлоксацин демонстрирует хорошее проникновение в ткани, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов и жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрации, существенно превосходящие МПК в отношении чувствительных к нему возбудителей респираторных инфекций (табл. 3).

Длительный период полувыведения гемифлоксацина (8,0 ч) позволяет принимать препарат один раз в сутки. В отличие, например, от левофлоксацина и гатифлоксацина, лишь 27–30% гемифлоксацина выводится из организма в неизменном виде через почки, т.е. элиминация антибиотика осуществляется преимущественно неренальными путями. Однако, несмотря на это, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 29 мл/мин) необходима соответствующая коррекция дозы гемифлоксацина [9].

Лекарственные взаимодействия

Гемифлоксацин не подвергается метаболизму ферментами системы цитохрома P450, что определяет отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий, в частности с теофиллином, варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами. На биодоступность антибиотика не влияет и одновременно принимаемая пища. В то же время, при параллельном с гемифлоксацином назначении пациенту сульфата железа или сукральфата их необходимо принимать за 4 ч до или спустя 2 ч после приема гемифлоксацина. Данная рекомендация актуальна и в отношении солей кальция и магния [10, 11].

Механизмы резистентности

Ведущий механизм развития резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заключается в мутации генов, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV [12]. Как известно, представители этого класса антибиотиков реализуют свое бактерицидное действие, ингибируя две «первичные цели», каждая из которых имеет несколько субъединиц: ДНК-гиразу (*gyr A* и *gyr B*) и топоизомеразу IV (*par C* и *par E* у *S. pneumoniae* и *gri A* и *gri B* у *Staphylococcus aureus*). При этом, например,

Таблица 3. Проникновение фторхинолонов в респираторные жидкости и ткани* [8, 9]

Жидкость/ткань	Левифлоксацин, 500 мг (1–6 ч)	Гатифлоксацин, 400 мг (2–3 ч)	Моксифлоксацин, 400 мг (1–24 ч)	Гемифлоксацин, 320 мг (2–5 ч)
Альвеолярные макрофаги	18,5	26,5	24,5	107
Слизистая бронхов	1,55	1,65	2,07	9,52
Жидкость, выстилающая эпителий дыхательных путей	2,0	1,67	6,95	2,69

Примечание: представленные данные демонстрируют отношение концентрации в соответствующей респираторной жидкости/ткани к сывороточной концентрации антибиотика после однократного приема его стандартной дозы (в скобках указано время взятия жидкости/ткани, прошедшее после приема препарата)

ципрофлоксацин и левофлоксацин связываются преимущественно с субъединицей С топоизомеразы IV, тогда как моксифлоксацин и гемифлоксацин демонстрируют наибольший аффинитет к субъединице А ДНК-гиразы.

Развитие резистентности грамположительных микроорганизмов (прежде всего *S. pneumoniae*) к фторхинолонам осуществляется ступенчато. Причем, если у классических фторхинолонов (фторхинолоны II поколения) для развития резистентности может оказаться достаточно одной мутации, то для респираторных фторхинолонов

В идеале, только такие фторхинолоны, применение которых приводит к минимальной вероятной двойной последовательной мутации, способны наилучшим образом ограничить селекцию и последующее распространение лекарственноустойчивых микроорганизмов. Очевидно, что к числу последних следует отнести фторхинолоны, обладающие наибольшей антипневмококковой активностью, в том числе гемифлоксацин. Так, на экспериментальной модели пневмококковой пневмонии было показано, что применение гемифлоксацина, по сравнению с моксифлоксацином и гатифлоксацином, характеризуется наименьшей частотой колониеобразующих единиц *S. pneumoniae* с одиночной и двойной мутациями [13] (рис. 2).

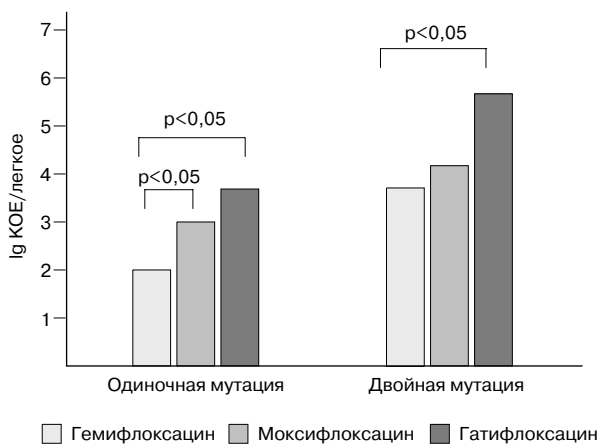


Рис. 2. Частота мутаций *S. pneumoniae* при применении гатифлоксацина, моксифлоксацина и гемифлоксацина (*in vivo*) [13]

(фторхинолоны III–IV поколений) необходимы дополнительные мутации. Как правило, первоначально происходит мутация генов, кодирующих ту или иную субъединицу топоизомеразы IV, что приводит к незначительному или умеренному повышению МПК. На следующей ступени происходит мутация *gyr A* или *gyr B*, что сопровождается уже значительным ростом МПК и приобретением микроорганизмом устойчивости к фторхинолонам.

Клиническая и бактериологическая эффективность

Внебольничная пневмония (ВП). Безусловное лидерство *S. pneumoniae* в ряду возбудителей ВП ограничивает применение фторхинолонов II поколения (в частности ципрофлоксацина и офлоксацина), обладающих субоптимальной антипневмококковой активностью, в программе терапии данного заболевания. Гемифлоксацин, напротив, обладает высокой активностью *in vitro* в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, включая лекарственноустойчивые штаммы пневмококка, «атипичные» и грамотрицательные микроорганизмы. Доказательства эффективности препарата в лечении больных ВП получены в ряде хорошо организованных контролируемых исследований.

Так, в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах изучалась сравнительная эффективность и безопасность гемифлоксацина (по 320 мг один раз в сутки внутрь) и тровафлоксацина (по 200 мг один раз в сутки внутрь). В исследование был включен 571 пациент с нетяжелой ВП [14]. Продолжительность антибактериальной терапии составила 7–14 дней, однако $\frac{2}{3}$ больных получали

антибиотик всего 7 дней. В популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом – *per-protocol population* (PP-популяция), применение гемифлоксацина и тровафлоксацина характеризовалось сопоставимо высокой клинической эффективностью, составившей 95,8 и 93,6% соответственно. Однако при анализе клинической эффективности сравниваемых антибиотиков среди всех включенных в исследование пациентов, принявших хотя бы 1 дозу того или иного препарата – *intent-to-treat population* (ИТТ-популяция, подходящая для оценки безопасности лечения), было выявлено достоверное превосходство гемифлоксацина: клиническая эффективность зарегистрирована у 87,6 и 81,1% больных соответственно.

Наиболее частыми возбудителями ВП (PP-популяция, 423 пациента) оказались *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. При назначении гемифлоксацина эрадикация пневмококка была достигнута в 100% случаев. В группе сравнения у одного пациента с неэффективной терапией тровафлоксацином из крови был выделен штамм *S. pneumoniae*, нечувствительный к антибиотику (МПК = 8 мкг/мл).

Прием гемифлоксацина характеризовался минимальными частотой и выраженностью нежелательных явлений, среди которых чаще регистрировались кожная сыпь (5,2%), головная боль (3,4%) и диарея (2,8%); транзиторная гиперферментемия была отмечена только в одном случае (0,3%). Основной причиной отказа от продолжения приема гемифлоксацина была кожная сыпь (2,8%).

Весьма показательны результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования, в ходе которого была продемонстрирована сопоставимая клиническая и бактериологическая эффективность пероральной монотерапии гемифлоксацином и комбинированной ступенчатой терапии цефтриаксоном/цефуросимом±макролид в лечении больных, госпитализированных по поводу ВП [15]. В исследование был включен 341 больной, которые были госпитализированы по поводу ВП (ИТТ-популяция, подходящая для оценки безопасности лечения) и рандомизированы в соотношении 1:1. Одна группа пациентов получала гемифлоксацин по 320 мг один раз в сутки внутрь на протяжении 7–14 дней; группа сравнения (38,7% пациентов) получала цефтриаксон по 2,0 г один раз в сутки внутривенно (1–7 дней) с последующим переходом на прием цефуросима по 500 мг 2 раза в сутки внутрь (1–13 дней), но в общей сложности ступенчатая терапия цефалоспоринами составляла ≤14 дней. Макролид (кларитромицин, азитромицин, эритромицин, рокситромицин или спирамицин) в группе сравнения назначали по клиническим

показаниям внутрь или внутривенно. Показателем относительной тяжести/неблагоприятного прогноза включенных в исследование пациентов являлось присутствие в каждой из групп сравнимого количества пациентов с IV–V классами риска по шкале PSI (PSI – Pneumonia Severity Index [16]): 23 и 24 больных соответственно.

Клиническая эффективность монотерапии гемифлоксацином и комбинированной терапии бета-лактамом±макролид (на 21–28-й день после окончания лечения) оказалась сопоставимой: 92,2 и 93,4%. Важно подчеркнуть, что и среди пациентов высокого риска неблагоприятного исхода ВП (IV–V классы PSI) эффективность монотерапии гемифлоксацином (87,0%) не уступала эффективности ступенчатой комбинированной антибактериальной терапии (83,3%). Примечательно также, что близкой оказалась продолжительность сравниваемых режимов антибактериальной терапии (10,3±3,9 и 10,3±2,9 дней соответственно), а также длительность пребывания пациентов в стационаре (8,0 и 9,0 дней соответственно).

При анализе случаев этиологически верифицированной ВП авторы продемонстрировали сопоставимо высокую бактериологическую эффективность гемифлоксацина и ступенчатой комбинированной антибактериальной терапии: 92,0 и 89,9% соответственно. При этом во всех 16 случаях бактериемической ВП, зарегистрированных в группе гемифлоксацина, отмечена 100% бактериологическая эффективность на момент окончания лечения.

Таким образом, в лечении больных среднетяжелой ВП, госпитализированных в отделение общего профиля, монотерапия гемифлоксацином (по 320 мг один раз в сутки внутрь) по клинической и бактериологической эффективности, длительности пребывания в стационаре и продолжительности антибактериального лечения оказалась сопоставима со ступенчатой терапией бета-лактамом с или без макролида. Оба режима терапии оказались сравнимо высокоэффективны и в лечении больных с бактериемической ВП, а также у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания.

Показательны и результаты исследования по оценке сравнительной эффективности и безопасности гемифлоксацина (по 320 мг один раз в сутки внутрь в течение 7 дней) и высокодозной терапии амоксициллином/клавуланатом (по 1000/125 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 10 дней) в лечении больных с предполагаемой пневмококковой ВП (PP-популяция – 249 пациентов) [17]. Оба режима терапии оказались сопоставимо эффективны как на момент окончания терапии – 95,3 и 90,1% соответс-

твенно, так и спустя 21–28 дней от начала исследования – 88,7 и 87,6% соответственно.

Столь же высокой оказалась и бактериологическая эффективность гемифлоксацина и защищенного аминопенициллина: 96,3 и 91,8% соответственно – непосредственно после окончания терапии и 87,2 и 89,1% соответственно – в ходе проспективного наблюдения. Здесь важно подчеркнуть, что при назначении гемифлоксацина была достигнута очень высокая частота эрадикации *S. pneumoniae* (95,7%), в том числе и штаммов, устойчивых к пенициллину и макролидам.

В целом же отмена антибиотика ввиду его клинической неэффективности в группе пациентов, принимавших гемифлоксацин, осуществлялась достоверно реже [95% ДИ, –8,8–0,6; $p=0,03$]. Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме гемифлоксацина были диарея (6,0%) и кожная сыпь (3,0%), тогда как в группе пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат – диарея (11,1%), грибковая суперинфекция (2,0%), вагинит (2,0%) и рвота (2,0%) [17].

Обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких (ХБ/ХОБЛ). Анализ исследований, посвященных изучению эффективности гемифлоксацина при обострении ХБ/ХОБЛ, невольно возвращает нас к поиску ответа на вопрос: почему очевидное микробиологическое превосходство респираторных фторхинолонов над антибиотиками сравнения (бета-лактамы, современные макролиды) зачастую не сопровождается соответствующим клиническим превосходством? Отчасти это, вероятно, объясняется тем, что в подавляющем большинстве сравнительных исследований по изучению эффективности и безопасности новых антибиотиков, в том числе и респираторных фторхинолонов, сознательно ставится неамбициозная цель: доказать сопоставимую клиническую и бактериологическую эффективность нового антибиотика и антибиотиков сравнения. Впрочем, не менее вероятно и следующее предположение: неудачный выбор индикаторов оценки эффективности антибактериальной терапии. Подтверждение справедливости последнего предположения мы находим в исследованиях, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности гемифлоксацина при обострении ХБ/ХОБЛ.

Так, в частности, весьма демонстративны результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследова-

ния, в ходе которого оценивалась сравнительная эффективность и безопасность гемифлоксацина (по 320 мг один раз в сутки внутрь в течение 5 дней) и кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 7 дней) у пациентов, переносящих обострение ХБ [18]. Исследование было разделено на две фазы: в ходе I фазы оценивалась клиническая и бактериологическая эффективность сравниваемых режимов антибактериальной терапии (351 пациент получал гемифлоксацин, 361 – кларитромицин). Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст >40 лет, анамнестические указания на ХБ, актуальное обострение заболевания, соответствующее по Anthonisen I типу: усиление одышки, кашля, появление гнойной мокроты или усиление гнойного характера мокроты [19]. В рамках II фазы 214 пациентов получали гемифлоксацин, 224 – кларитромицин и в ходе 26-недельного проспективного наблюдения определялись частота повторных обострений и, соответственно, длительность безрецидивного периода течения заболевания.

При анализе результатов I фазы, как это уже случалось в подавляющем большинстве ранее проведенных исследований, были получены «парадоксальные» результаты. Гемифлоксацин продемонстрировал достоверное превосходство над кларитромицином в бактериологической эффективности (на 4–5-й неделе от начала обострения ХБ): 81,8 и 62,0% соответственно; однако при этом очевидных различий в клинической эффективности выявлено не было: 84,6 и 85,4% соответственно. Впрочем, «все встало на свои места» при оценке результатов II фазы исследования: число пациентов, принимавших гемифлоксацин и не перенесших ни одного обострения ХБ в ходе 26-недельного проспектив-

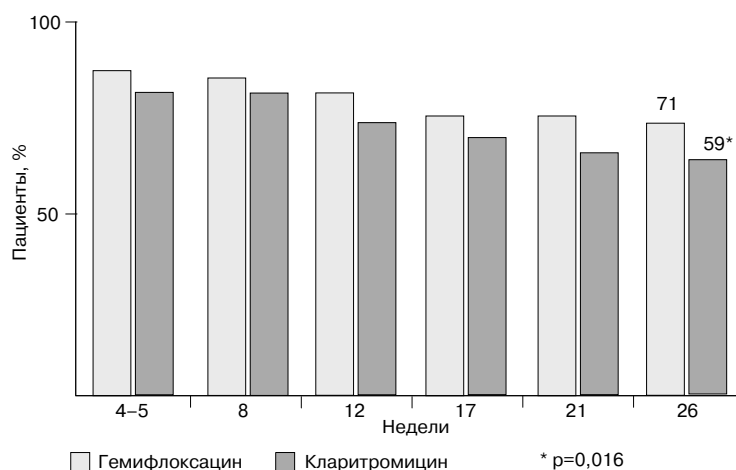


Рис. 3. Доля пациентов, не перенесших ни одного обострения ХОБЛ в ходе 26-недельного наблюдения (исследование GLOBE) [18]

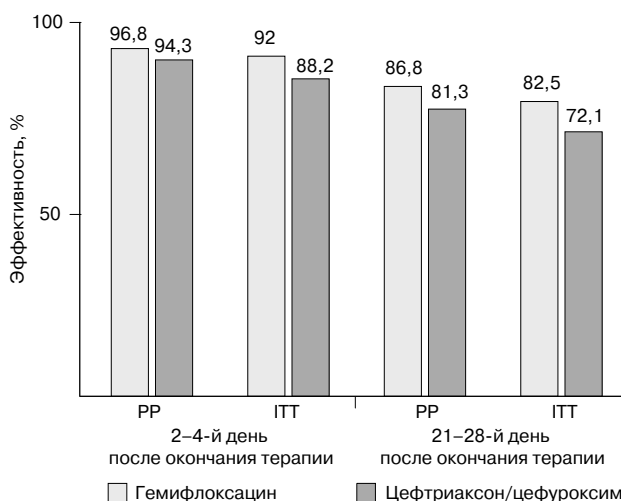


Рис. 4. Сравнительная клиническая эффективность гемифлоксацина и цефтриаксона/ цефуросима у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [18]

ного наблюдения, достоверно превосходило аналогичную популяцию больных, принимавших кларитромицин (рис. 3).

Таким образом, в ходе исследования GLOBE было показано, что более высокая активность антибиотика *in vitro* обеспечивает полноценную эрадикацию респираторных патогенов, инфицирующих/ колонизирующих дыхательные пути и, как следствие этого, обуславливает более продолжительный период безрецидивного течения ХБ.

В еще одном исследовании изучались сравнительная клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность и индивидуальная переносимость 5-дневного приема гемифлоксаци-

на (по 320 мг один раз в сутки внутрь) и ступенчатой терапии цефтриаксоном (по 1,0 г один раз в сутки внутривенно, максимально в течение 3 дней), а затем цефуросимом аксетилом (по 500 мг 2 раза в сутки внутрь, максимально в течение 7 дней) у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХБ [20]. В исследование были включены 274 пациента, соответствующие следующим критериям: возраст >40 лет, I тип обострения по Anthonisen (усиление одышки, кашля, появление гнойной мокроты или усиление гнойного характера мокроты), а также наличие, по крайней мере, одного из следующих критериев: объем форсированного выдоха за первую секунду <50% от должных значений; возраст >65 лет; ≥4 эпизодов обострения ХБ за последние 12 мес., требовавшие назначения антибактериальной терапии; наличие сопутствующих заболеваний – сердечно-сосудистых и др., что обуславливало необходимость госпитализации больного в отделение общего профиля.

Авторами было показано, что превосходство *in vitro* гемифлоксацина на 21–28-й день после окончания терапии (ITT-популяция, подходящая для оценки бактериологической эффективности) – 70,8 и 62,7% соответственно – соответствует клиническому превосходству (ITT-популяция, подходящая для оценки клинической эффективности), также подтвержденным в поздние сроки после окончания приема антибиотиков (рис. 4). Важным итогом проведенного исследования явилось также установление того факта, что 5-дневная пероральная терапия гемифлоксацином по сравнению со ступенчатой 7–10-дневной терапией цефалоспоринами (цефтриаксон, затем цефуросим аксетил) ассоциируется с достоверно меньшей продолжительностью госпитализации – 9,0 и 11,0 дней соответственно (p=0,04).

Нежелательные явления (НЯ)

История создания и последующего клинического применения фторхинолонов является весьма показательной иллюстрацией того положения, что за расширение спектра и усиление антимикробного действия нередко приходится «платить» возрастанием частоты и появлением серьезных НЯ антибиотика [21, 22]. Так, модификация химической структуры при создании новых пред-

Таблица 4. Хронология клинического применения хинолонов/фторхинолонов

Начало клинического применения	Препарат
1962 г.	Налидиксовая кислота
1986 г.	Норфлоксацин
1987 г.	Ципрофлоксацин
1991 г.	Офлоксацин
1992 г.	Темафлоксацин*, эноксацин, ломефлоксацин
1997 г.	Спарфлоксацин, левофлоксацин
1998 г.	Тровафлоксацин*, грепафлоксацин*
1999 г.	Гатифлоксацин, моксифлоксацин
2000 г.	Клинафлоксацин*, гемифлоксацин
2001 г.	Гареноксацин

Примечание: * – препарат запрещен для медицинского применения.

Таблица 5. Структура и частота НЯ при применении гемифлоксацина (по 320 мг один раз в сутки внутрь) [23] и других антибиотиков

НЯ, возможно связанные с приемом препарата	Гемифлоксацин (n = 6775)	Макролиды, бета-лактамы, другие фторхинолоны (n = 5248)
Диарея	3,6	4,6
Кожная сыпь	2,8	0,6
Тошнота	2,7	3,2
Головная боль	1,2	1,5
Рвота	0,9	0,7
Серьезные НЯ	0,4	0,4

ставителей класса фторхинолонов, обладающих расширенным спектром антибактериальной активности и улучшенными фармакокинетическими характеристиками, в некоторых случаях сопровождалась появлением серьезных НЯ, ставших причиной отзыва отдельных препаратов с фармацевтического рынка. Примерами таких неудачных, с точки зрения безопасности, фторхинолонов могут служить, в частности, запрещенные для медицинского применения грепафлоксацин (кардиотоксичность), тровафлоксацин (гепатотоксичность) и др. (табл. 4).

В отношении гемифлоксацина основной проблемой было появление кожной сыпи (макулопапулезной) при длительных курсах его приема женщинами моложе 40 лет и женщинами в постменопаузальном периоде, находящимися на заместительной гормональной терапии [Data on file. Oscient Pharmaceuticals]. В этой связи в настоящее время производитель не рекомендует назначать препарат курсами более 7 дней.

Вероятно, наибольший опыт по сравнительной оценке профиля безопасности гемифлоксацина представлен в обзоре P. Ball и соавт. [23] (табл. 5).

Гемифлоксацин может приводить к удлинению интервала QT на ЭКГ, в связи с чем не рекомендуется для использования у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, электролитным дисбалансом и принимающих антиаритмические препараты IA и III классов. Важно подчеркнуть также, что гемифлоксацин хорошо переносится пожилыми пациентами, а также больными с нарушенной функцией печени и почек.

9 декабря 2005 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития гемифлоксацин (Фактив[®], ЗАО «Верофарм», Российская Федерация) зарегистрирован и внесен в Государственный реестр лекарственных средств по показаниям: внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких и острый бактериальный синусит.

Литература

- Emmerson A.M., Jones A.M. The quinolones: decades of development and use. J Antimicrob Chemother 2003; 51(Suppl. S1):13-20.
- Anderson M.I., MacGowan A.P. Development of the quinolones. J Antimicrob Chemother 2003; 51(Suppl. S1):1-11.
- Paul Ehrlich Society for Chemotherapy and the German Respiratory Association. Rational treatment of bacterial respiratory tract infections. Chemother J 2000; 9:3-23.
- Chang Yong Hong. Discovery of gemifloxacin (Factive, LB2o304a): a quinolone of a new generation. Il Farmaco 2001; 56:41-4.
- Hoban D.J., Bouchillon S.K., Johnson J.L., et al. Comparative *in vitro* activity of gemifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in a North American surveillance study. Diagn Microb Infect Dis 2001; 40:51-7.
- Koeth L.M., Jacobs M.R., Bajaksouzian S., et al. Comparative *in vitro* activity of gemifloxacin to other fluoroquinolones and non-quinolone agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Unated States in 1999-2000. Int J Antimicrob Agent 2002; 19:33-7.
- Blondeau J.M., Missaghi B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone. Expert Opin Pharmacother 2004; 5:1117-52.
- Davis S.L., Neuhauser M.M., McKinnon. Quinolones // www.antimicrobe.org/
- Zhnel G.G., Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. Curr Opin Pharmacol 2001; 1:459-63.
- Allen A., Bygate E., Clark D., et al. The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers. Int J Antimicrob Agent 2000; 16:45-50.
- Allen A., Bygate E., Faessel H., et al. The effect of fer-

- rous sulphate and sucralfate on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agent* 2000; 15:283-9.
12. Hooper D.C. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates* 1999; 2:38-55.
 13. Mandell L. (personal communication)
 14. File T.M., Schlemmer B., Garau J., et al. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:67-74.
 15. Lode H., File T.M., Mandell L., et al. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Therapeut* 2002; 24:1915-36.
 16. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
 17. Leophonte P., File T.M., Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir Med* 2004; 98:708-20.
 18. Wilson R., Schentage J.J., Ball P., et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Therapeut* 2002; 24:639-52.
 19. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
 20. Wilson R., Langan C., Ball P., et al. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone/oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2003; 97:242-9.
 21. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology Letters* 2002; 127:269-77.
 22. Chen H., Bloch K., Maclean J. Acute eosinophilic hepatitis from trovafloxacin. *N Engl J Med* 2000; 342:359-60.
 23. Ball P., Mandell L., Patou G., et al. A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context. *Int J Antimicrob Agent* 2004; 23:421-9.