

Антибактеріальна терапія негоспітальної пневмонії: фокус на моксифлоксацин

Негоспітальна пневмонія (НП) дотепер є «наріжним каменем» практичної охорони здоров'я внаслідок високої захворюваності та смертності. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що в загальній популяції захворюваність на НП становить 1-12%, а серед осіб старше 65 років – 25-44% (Зайцев А.А., 2018). У США щорічно НП діагностується в понад 5 млн осіб. У Німеччині загальне число щорічно зареєстрованих випадків НП оцінюється в межах від 400 тис до 600 тис пацієнтів на рік, при цьому необхідність у госпіталізації становить 30-50% (Marrig T.J., 2000). Дані щодо захворюваності на НП в Євросоюзі показують, що загальне число дорослих хворих на НП у 5 європейських країнах (Велика Британія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) щорічно перевищує 3 млн осіб (Зайцев А.А., 2018).

В Україні захворюваність дорослих на пневмонію складає 4-6 випадків на 1 тис осіб молодого та середнього віку і 12-18 – на 1 тис старшої вікової популяції. У структурі смертності населення від хвороб органів дихання пневмонія посідає 2-ге місце після хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Смертність становить 13-15 випадків на 100 тис населення, що складає 3% з тих, що захворіли на пневмонію (Фещенко Ю.І. та співавт., 2012; 2015).

Сучасні проблеми етіотропного лікування НП

Очевидно, що найважливішою проблемою сучасної медицини залишається висока летальність внаслідок пневмонії. Інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) залишаються найбільш смертоносною інфекційною хворобою, від якої щорічно у світі помирає 3-3,5 млн осіб (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), 2017). Однією з причин такої високої летальності, яка з кожним роком – попри зусилля світового лікарського товариства – зростає, є антибіотикорезистентність (АБР). Сьогодні вона з категорії погрози перейшла в ранг глобальної проблеми, наслідки якої наразі спостерігає кожний практикуючий спеціаліст системи охорони здоров'я. При цьому нечутливість патогенів НП до антибіотиків (АБ) лише частково зумовлена збільшенням варіабельності збудників ІНДШ – питання, яке стає найчастішою темою для обговорення на останніх конференціях респіраторних товариств в Україні та світі. Незважаючи на поширеність «нетипових» збудників, *Streptococcus pneumoniae* залишається провідним патогеном НП (30-50% захворювання). До менш поширених (3-5%) «типичних» збудників НП належать *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* і *Klebsiella pneumoniae* (рідше – ентеробактерії, наприклад *Escherichia coli*) (Welte T., 2012; Зайцев А.А., 2018). Ще більш рідко причиною НП стають *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. *Legionella pneumophila* є поширеним патогеном тяжких випадків НП. Імунодефіцитні стани доволі часто можуть супроводжуватися виникненням НП, збудником якої є *Pseudomonas aeruginosa* (Mandell L.A., 2017). Приблизно в третині випадків НП виникає внаслідок сукупного впливу одразу декількох патогенів, що також необхідно враховувати перед призначенням АБ. Незважаючи на те що АБ у разі НП у більшості випадків призначається емпірично, проблема з ерадикацією збудників НП теоретично не мала б бути настільки гострою, адже людство давно використовує АБ для боротьби з кожним із зазначених патогенів. Проте в будь-якій країні, незалежно від її соціально-економічного рівня, пацієнти, в яких розвинулася НП, – щодня продовжують гинути від цієї хвороби. І причиною тому є два основні аспекти:

1. Лікаряю часто важко зрозуміти, який саме збудник є причиною НП у конкретного хворого. Призначення «протокольного» АБ першої лінії не забезпечує при цьому ерадикації грамнегативних чи атипичних збудників.

2. Навіть у разі «влучного попадання в яблучко» (призначений АБ має спектр чутливості до патогенів, що спричинили захворювання в конкретного пацієнта), немає жодної гарантії, що збудник НП не є резистентним до антибактеріального засобу.

Зрозуміло, що невдачі лікування пневмонії не завжди пов'язані з неефективною антибіотикотерапією (АБТ), адже є ще маса інших проблем: несвоєчасна ініціація лікування; недостатня інтенсивність дезінтоксикаційної та підтримувальної терапії; коморбідна патологія; імунодефіцитні стани фульмінантних вірусних інфекцій тощо. Все це є очевидним, адже кожний пацієнт є в певному сенсі унікальним, тому терапія НП ніколи не обмежується лікуванням лише інфекції. Проте саме проблема «непрацюючих» АБ сьогодні вважається однією з найактуальніших у світовій медицині. І ця проблема,

звичайно, є характерною в лікуванні будь-якої бактеріальної хвороби. Так, 29 січня 2018 р. ВООЗ оприлюднила перші повідомлення глобального епідеміологічного нагляду щодо стійкості до протимікробних препаратів.

Згідно з даними нової Глобальної системи з нагляду за стійкістю до протимікробних препаратів (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System), у 22 країнах світу приблизно в 500 тис осіб із підозрою на бактеріальну інфекцію було виявлено її стійкість до АБ. При цьому найпроблемнішими бактеріями щодо перспектив підвищення АБР були названі *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae* (Крюков А.І. і соавт., 2018).

Саме проблема АБР вимагає від лікаря більш детальної оцінки стану хворого, тяжкості перебігу захворювання та факторів ризику, які потенційно можуть вказувати на можливу стійкість патогенів до «стандартних» антибактеріальних засобів. Так, етіологічна структура НП може відрізнятися залежно від віку хворих, тяжкості захворювання, наявності супутньої патології та попередньої системної АБТ. Відомо, що ключовими збудниками нетяжкої НП у пацієнтів без супутніх захворювань, що не приймали в останні 3 міс антибактеріальних препаратів, частіше за все є пневмокок, «атипові» мікроорганізми та/або їх поєднання. У хворих на нетяжку НП, які приймали в останні 3 міс антибактеріальні препарати та/або мають супутню патологію (ХОЗЛ, цукровий діабет, серцеву недостатність, хронічну ниркову недостатність, хвороби печінки, алкоголізм, наркоманію, дефіцит маси тіла тощо) і працюють у дитячих чи лікувально-профілактичних закладах, крім *S. pneumoniae* і *C. pneumoniae* зростає роль таких збудників, як *H. influenzae*, *S. aureus* і *K. pneumoniae*, у тому числі штамів з АБР.

Вибір АБ: від прийнятного до оптимального

З огляду на вищезазначене, основними орієнтирами у виборі тактики АБТ є аналіз клініко-епідеміологічної ситуації (найбільш ймовірні збудники НП), регіональна ситуація з АБР, оцінка безпеки застосування АБ, його фармакокінетичні характеристики, прихильність хворого до терапії. При аналізі клініко-епідеміологічної ситуації ключове значення набуває ретельне вивчення анамнезу, що дає можливість у деяких випадках актуалізувати збудників пневмонії і, відповідно, проводити таргетовану етіотропну АБТ. Не є секретом, що європейські та світові гайдлайни дотепер в якості АБ першої лінії для лікування нетяжкої НП без факторів ризику неефективності терапії рекомендують призначення незахищених пеніцилінів. Проте на практиці лікарі доволі рідко стикаються з НП легкого ступеня у хворих без супутніх захворювань та підозри щодо можливої АБР. У пацієнтів із нетяжкою НП, які мають фактори ризику неефективності терапії, препаратами вибору є «захищені» амінопеніциліни, а також «респіраторні» фторхінолони (наприклад, моксифлоксацин). Останнім також віддається перевага в лікуванні хворих на НП, що підлягають госпіталізації, при цьому фторхінолони широко використовують і як монотерапію, і в складі комбінованої АБТ. Наразі дуже поширеною є схема ступеневої терапії, коли таблетований АБ призначається після декількох днів парентеральної терапії.

Наразі всім пацієнтам, що перебувають на амбулаторному лікуванні, рекомендується призначати виключно пероральні АБ (ВООЗ, 2016). На щастя, сучасні АБ для лікування НП (на кшталт моксифлоксацину) мають сприятливі фармакокінетичні характеристики, які дають можливість не тільки лікуватися зручно для хворого, але й отримувати рівень біодоступності на рівні парентеральних форм.

Необхідно зазначити, що респіраторні фторхінолони залишаються єдиним класом АБ, спектр активності яких перебиває спектр всіх значущих збудників НП у всіх пацієнтів (і тих, що перебувають на амбулаторному лікуванні, і тих, яких госпіталізовано). Наприклад, моксифлоксацин має високу активність по відношенню до класичних та «атипових» збудників захворювання, незалежно від наявності або відсутності стійкості до інших класів препаратів (Голуб А.В., 2013). Активність респіраторних фторхінолонів, зокрема моксифлоксацину, щодо пневмококів, резистентних до пеніцилінів і макролідів, бета-лактамазпродукуючих гемофільної палички та «атипових» внутрішньоклітинних патогенів неодноразово було продемонстровано в клінічних дослідженнях (Klugman K.P., 2002; Pereyre S. 2004; Baltch A.L., 2005; Appelbaum P.C., 2002; Синопальников А., 2011). Варті особливої уваги дані, які свідчать про здатність респіраторних фторхінолонів зберігати активність по відношенню до *Haemophilus influenzae*, що знаходиться в стані біоплівки незалежно від її товщини (Kaji C., 2008; Голубев А., 2013). Свою високу ефективність моксифлоксацин продемонстрував у численних рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) (Голубев А., 2013). Можна, наприклад, послатися на РКД, у ході яких монотерапія моксифлоксацином виявилася клінічно й бактеріологічно більш ефективною, ніж терапія амоксициліном / клавуланат ± кларитроміцином у хворих на НП, що потребували госпіталізації (Finch R., Schurmann D., Collins O. et al., 2002). Загалом зведений аналіз результатів основних РКД, що включає понад 4 тис хворих на НП, свідчить, що моксифлоксацин не поступається за своєю ефективністю АБ порівняння (кларитроміцин, амоксицилін, амоксицилін + кларитроміцин, амоксицилін / клавуланат ± кларитроміцин, цефтріаксон ± еритроміцин, цефтріаксон ± азитроміцин ± метронідазол, левофлоксацин, цефтріаксон + левофлоксацин) або навіть перевищує їх (Fogarty C.M., 1999; Peptipretz P., 2001; Torres A., 2003; Finch R., 2002; Welte T., 2005; Anzueto A., 2006). Порівняння ефективності моксифлоксацину з левофлоксацином проведено в ретроспективному аналізі К. Keating і співавт. (2006). Встановлено, що тривалість стартової терапії моксифлоксацином була суттєво меншою, ніж при використанні левофлоксацину (-1,65 дні; $p < 0,0001$). Відношення шансів неефективності лікування (0,718; 95% ДІ 0,598-0,863; $p = 0,0004$) і ризик рецидиву (0,652; $p = 0,0005$) були також значимо нижчими саме для моксифлоксацину. Закономірним стало й зменшення вартості лікування моксифлоксацином порівняно з левофлоксацином. У дослідженні Т. Sun (2014) була показана перевага моксифлоксацину перед левофлоксацином у лікуванні НП з аспіраційним фактором. Автори дослідження дійшли висновку, що монотерапія моксифлоксацином не менш ефективна, ніж комбінація левофлоксацин + метронідазол. При цьому безпека монотерапії моксифлоксацином є значно вищою (кількість небажаних явищ 10,8 vs 17,5 відповідно; $p > 0,05$). Після аналізу висновків Т. Sun і співавт. рекомендують моксифлоксацин як препарат вибору в лікуванні НП з аспіраційним фактором. Дослідження І. Odenholt і О. Cars (2006) продемонструвало більш високий рівень мінімальної інгібуючої концентрації 400 мг моксифлоксацину vs 500 та 750 мг левофлоксацину проти *S. pneumoniae*.

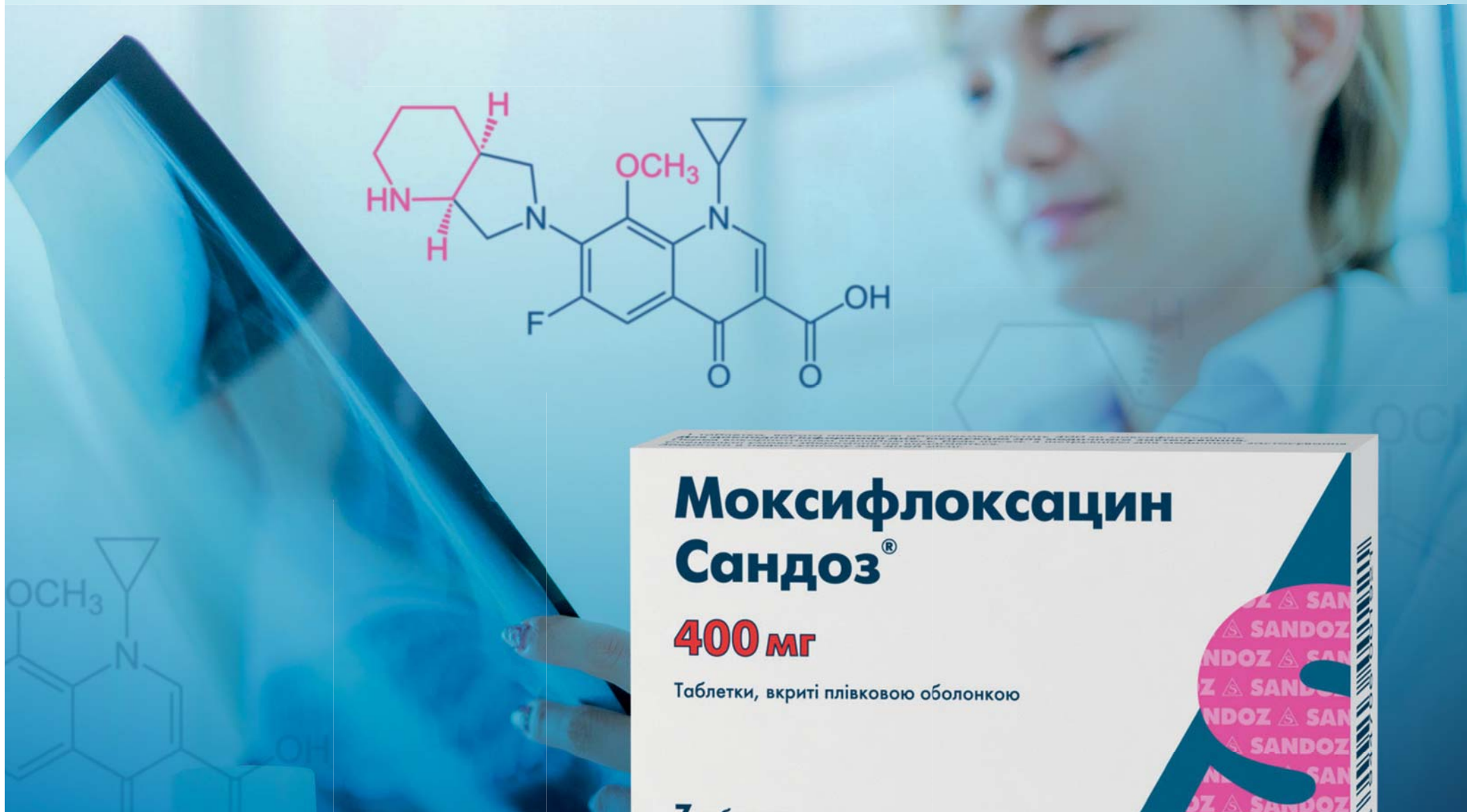
Важливо зазначити сприятливий профіль безпеки моксифлоксацину, доведений у численних РКД (Tulkens P.M., 2012; Iannini P.V., 2002; Andriole V.T., 2005; Синопальников А., 2013), а рівень АБР залишається стабільно низьким протягом двох десятиліть широкого застосування (Голубев А., 2013; Зайцев А.А., 2018).

Отже, моксифлоксацин є ефективним у лікуванні НП, зумовленої типовими чи атипичними збудниками. Він має сприятливий профіль безпеки та низький ризик АБР. Моксифлоксацин у дозі 400 мг протягом 10 днів забезпечує високий рівень комплаєнсу пацієнтів та гарантує успішність амбулаторного і стаціонарного етіотропного емпіричного лікування НП.

Підготувала **Олена Риженко**

Моксифлоксацин Сандоз®

ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПРОТИДІЯ
ОСНОВНИМ ТИПАМ РЕЗИСТЕНТНОСТІ*¹



- ✓ Висока ефективність по відношенню до найчастіших збудників респіраторних захворювань^{1,3}
- ✓ Завдяки особливостям будови молекули запобігає виникненню антибіотикорезистентних бактерій^{1,2}
- ✓ Найвища ефективність до антибіотикорезистентних штамів *Streptococcus pneumoniae*^{1,2}

*Під основними типами антибіотикорезистентності маються на увазі наступні механізми: ензиматична інактивація антибіотику, здатність бактерій активно виводити антибактеріальні препарати з клітини (ефлюкс), зміна структури бактерій внаслідок мутацій (селекція резистентних форм) та ін. 1. Miravittles M. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2005; 6(2): 283-293. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСИФЛОКСАЦИН САНДОЗ®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг, РП UA/16489/01/01. 3. Barberan RT et al. Rev Esp Quimioter 2008;21:45-59

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. | ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).