

МАКСИЦИН®

moxifloxacin

ЮРІЯ·ФАРМ ТОВ «ЮРІЯ·ФАРМ», т.ф. (044) 275-92-42
Україна, 03680, м. Київ, вул. Н. Амосова, 10
www.uf.ua

МАКСИЦИН® 400 мг

Maxiclin
Мокисфлосацин



Антибиотик с широким спектром действия

- Высокоактивен в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных, анаэробных и полирезистентных патогенов
- Механизмы резистентности, инактивирующие пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины, не влияют на эффективность мокисфлосацина
- Режим дозирования универсален – 400 мг один раз в сутки
- Не требует коррекции дозы у пациентов с нарушениями функций печени и почек

Информация о лекарственном препарате МАКСИЦИН®. Действующее вещество: мокисфлосацин. 1 мл концентрата содержит 20 мг мокисфлосацина гидрохлорида. Лекарственная форма. Концентрат для приготовления раствора для инфузий в комплекте с растворителем. Фармакотерапевтическая группа. Противомикробные препараты для системного применения. Антибактериальные средства группы хинолонов. Код АТХ J01M A14. Показания. Лечение бактериальных инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: • негоспитальная пневмония, включая пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам; • осложненные инфекционные заболевания кожи и подкожной ткани (включая инфицированную диабетическую стопу); • осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции. Противопоказания. Известная гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или к другим антибиотикам группы хинолонов, беременность и лактация, возраст до 18 лет. Побочные реакции. Побочные реакции, присвоенные к категории "Распространенные" (наблюдались с частотой менее 3%, за исключением тошноты и диареи, распространенные (> 1% < 10%)). Инфекционные осложнения: кандидозная суперинфекция. Расстройства со стороны нервной системы: головная боль, головокружение. Расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение QT интервала у больных с гипокалиемией. Расстройства со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, боль в желудочно-кишечном тракте и в брюшной полости, диарея. Гепатобиллярные нарушения: повышение уровня трансаминаз. Общие расстройства или состояние в месте введения: реакции в месте инъекции и инфузии. Нераспространенные (> 0,1% < 1%). Расстройства со стороны кроветворной и лимфатической системы: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, удлинение протромбинового времени/увеличение МНО (международного нормализованного отношения). Расстройства со стороны иммунной системы: аллергические реакции, зуд, высыпания, крапивница, эозинофилия. Нарушения метаболитов: гипернатриемия. Психические расстройства: реакции тревожности, повышение психоэмоциональной активности/бурление. Расстройства со стороны нервной системы: парестезии/дизестезии, нарушение вкуса (включая отвращение в крайних случаях), спутанность сознания и потеря ориентации, расстройства сна, тремор, вертиго, сонливость. Расстройства со стороны органов зрения: нарушение зрения (особенно во время реакции со стороны ЦНС). Расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение QT интервала, усиленное сердцебиение, тахикардия, вазодилатация. Расстройства со стороны дыхательной системы: одышка (включая астматические состояния). Расстройства со стороны пищеварительного тракта: анорексия, запор, диспепсия, метеоризм, гастроинтерит (включая эрозивный гастроинтерит), повышение уровня аммиака. Гепатобиллярные нарушения: нарушение функции печени (включая повышение ЛДГ (лактатдегидрогеназы)), повышение уровня билирубина, повышение ГПТ (гамма-глутамил-транспептидазы), повышение в сыворотке уровня щелочной фосфатазы. Нарушения со стороны опорно-двигательной системы: артралгия, миалгия. Расстройства со стороны почек и мочевыделительного тракта: дезадаптация (вызвана диурезом или уменьшением потребления жидкости). Общие расстройства или состояние в месте введения: общая слабость, истощенная боль, гипергидроз, фибрилл/тремор/беготы в месте инъекции и инфузии. Редко распространенные (> 0,01% < 0,1%). Расстройства со стороны кроветворной и лимфатической системы: смена уровня тромбоцитов. Расстройства со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (который потенциально угрожает жизни). Нарушения метаболитов: гипергликемия, гиперурикемия. Психические расстройства: лабильность настроения, депрессия (в крайне редких случаях с возможным угрожающим поведением), галлюцинации. Расстройства со стороны нервной системы: гипостезия, нарушение обоняния (включая потерю обоняния), патологические сновидения, нарушения координации (включая расстройства ходьбы в результате головокружения или вертиго, в крайне редких случаях такие, которые приводят к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов), судорожные приступы с различными клиническими проявлениями (в том числе grand mal приступы), нарушение внимания, расстройства речи, амнезия. Нарушения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: звон в ушах. Расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы: мерцательная тахикардия, обмороч, артериальная гипотензия, гипертензия. Расстройства со стороны пищеварительного тракта: дисфагия, стоматит, ассоциированный с применением антибиотика колит (в крайне редких случаях ассоциированный с угрожающими для жизни осложнениями). Гепатобиллярные нарушения: желтуха, гепатит (преимущественно холестатический). Нарушения со стороны опорно-двигательной системы: тендицит, повышение мышечного тонуса, судороги мышц. Расстройства со стороны почек и мочевыделительного тракта: нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек). Общие расстройства или состояние в месте введения: отек. Очень редко распространенные (< 0,01%). Расстройства со стороны кроветворной и лимфатической системы: повышение уровня протромбина/МНО; смена уровня протромбина/МНО. Расстройства со стороны иммунной системы: анафилактический шок (который потенциально угрожает жизни). Психические расстройства: деперсонализация, психотические реакции, депрессия (в крайне редких случаях с возможным угрожающим поведением). Расстройства со стороны нервной системы: гиперестезия. Расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемический аритмия, "турбулент" (исходичная тахикардия ("tachycardia de pointe")), остановка сердца* (особенно у пациентов с тяжелыми праратических системными, такими как хроническая сердечная недостаточность, вострая ишемия миокарда). Гепатобиллярные нарушения: фульминантный гепатит, который потенциально может привести к развитию олеиной для жизни печеночной недостаточности. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: буллезные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (которые потенциально угрожают жизни). Нарушения со стороны опорно-двигательной системы: разрыв сухожилий, артриты, нарушения ходьбы в результате развития симптомов со стороны опорно-двигательной системы. Частота развития нежелательных побочных эффектов выше при применении ступенчатой терапии мокисфлосацином (при внутривенном введении препарата с дальнейшим применением пероральной). Распространенные: желудочно-кишечные расстройства, нераспространенные: желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипотензия, вазодилатация, ассоциированный с применением антибиотика колит (в крайне редких случаях ассоциированный с угрожающими для жизни осложнениями) судорожные приступы с различными клиническими проявлениями (в том числе grand mal приступы), галлюцинации, нарушения функции почек (которые в некоторых случаях в результате дегидратации могут привести к развитию почечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими нарушениями функции почек). Категория отпуска. По рецепту. Данные материалы предназначены для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Перед применением ознакомьтесь с полным инструкцией по медицинскому применению препарата МАКСИЦИН®. Информация для специалистов МОЗ Украины. РС МОЗ Украины № РА/17645/01/01 від 30.08.11. Макет розроблено: ООО «Бай-Спей Медиа». Фото: Shutterstock.com

ЮРІЯ·ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Респираторные фторхинолоны в лечении внебольничной пневмонии: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований¹

K.Z. Vardakas[†], I.I. Siempos[†], A. Grammatikos[†], Z. Athanassa[†], I.P. Korbila[†], M.E. Falagas^{##}

Резюме

Обоснование. В представленном исследовании было изучено, связано ли использование респираторных фторхинолонов с лучшими клиническими исходами по сравнению с макролидами и β-лактамами антибактериальными средствами у взрослых пациентов с пневмонией.

Методы. Проведен поиск в базах данных PubMed, Current Contents, Scopus, EMBASE, ClinicalTrials.gov и Cochrane без языковых ограничений. Два рецензента независимо получали данные из опубликованных исследований, в которых сравнивали фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) с макролидами, β-лактамами или с препаратами обеих групп. Метаанализ был осуществлен с оценкой клинических исходов смертности, успешности лечения и неблагоприятных исходов.

Результаты. В метаанализ были включены 23 исследования. Различий в показателях смертности среди пациентов, получавших фторхинолоны или антибиотик сравнения (отношение шансов (ОШ) 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–1,12) не было. Пневмония разрешилась у большего количества пациентов, принимавших фторхинолоны, по сравнению с принимавшими антибиотики сравнения для включенных исходов в ITT²-популяции, (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,00–1,36), клинически оцениваемой популяции (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,06–1,50) и микробиологически оцениваемой популяции (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,28–2,20). Фторхинолоны были более эффективны, чем комбинация β-лактама и макролида (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,02–1,90). Они также были более эффективны у пациентов с тяжелой формой пневмонии (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,02–3,29), нуждающихся в госпитализации (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) и тех, кому была необходима внутривенная терапия (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,13–1,85). Фторхинолоны были более эффективны, чем β-лактамы и макролиды, в открытых исследованиях (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,08–1,69), но не в слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,85–1,50).

Выводы. Фторхинолоны были ассоциированы с более успешным лечением тяжелых форм пневмонии; однако эффекты в отношении снижения смертности не были доказаны. Необходимы РКИ, включающие пациентов с тяжелой формой пневмонии с или без бактериемии.

Внебольничная пневмония (ВП) — одна из основных причин госпитализации [1] и расходования медицинских ресурсов [23]. Она является наиболее частой внебольничной инфекцией среди пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии [4]. Кроме того, ВП представляет собой одну из основных причин смерти в мире.

Терапевты должны выбрать оптимальный терапевтический режим, который эффективно устранил инфекцию, сведет к минимуму риск развития резистентности к препаратам и не будет угрожать безопасности пациента. Комбинация β-лактама и макролида охватывает наиболее распространенные возможные патогенные микроорганизмы, вовлеченные в патогенез пневмонии [5]. Позднее в клинической практике появились фторхинолоны с повышенной активностью против *S. pneumoniae*. Благоприятный фармакокинетический профиль фторхинолонов дает возможность применять препарат 1 раз в сутки, нередко устраняя потребность в парентераль-

ном использовании. Более того, исходное лечение фторхинолонами было среди предикторов меньшей частоты неудач в лечении пациентов с пневмонией [6]. В 2007 г. Infectious Diseases Society of America и American Thoracic Society опубликовали новые рекомендации по лечению взрослых пациентов с ВП [7]. В этих рекомендациях левофлоксацин, гемифлоксацин и моксифлоксацин были представлены как равно эффективные средства при сравнении с комбинациями β-лактама и макролида и были предложены в качестве предпочтительного лечения у пациентов, нуждающихся в госпитализации, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, находящихся на амбулаторном лечении. В дополнение к своей безопасности эти фторхинолоны более эффективны по сравнению с наиболее распространенными типами бактерий, ответственных за развитие ВП [7]. Например, штаммы *S. pneumoniae* не полностью восприимчивы к ципрофлоксацину. В то же время trovafloxацин, клинафлоксацин,

¹ Перепечатано с разрешения Canadian Medical Association из журнала Canadian Medical Association Journal, 2008, v. 179, № 12, p. 1269–1277. K.Z. Vardakas, I.I. Siempos, A. Grammatikos, Z. Athanassa, I.P. Korbila, M.E. Falagas. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. © 2008 Canadian Medical Association or its licensors. Печатается с сокращениями (Прим. ред.).

² Intention-to-treat анализ (ITT) — анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (Прим. ред.).

[†] Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece.

^{##} Tufts University School of Medicine, Boston, USA.

гатифлоксацин и другие хинолоны не используют из соображений безопасности или по причине недостаточно широкой доступности. Исследования, в которых сравнивали фторхинолоны с другими антибактериальными режимами для лечения пневмонии, были спланированы на основании принципа не меньшей эффективности (то есть изучаемый антибиотик так же эффективен, как и препарат сравнения), и было проведено несколько исследований для получения одобрения от соответствующих ведомств.

Мы предприняли попытку оценить, связано ли применение фторхинолонов с большими преимуществами или недостатками, чем использование макролидов и β -лактамов в отношении смертности, разрешения пневмонии и неблагоприятных эффектов.

Методы

Стратегия поиска

Проводили поиск РКИ в базах данных PubMed (1980–2008), Current Contents, Scopus, EMBASE, ClinicalTrials.gov и в the Cochrane Central Register с использованием терминов «внебольничная пневмония» и «фторхинолоны», «левофлоксацин», «моксифлоксацин», «гемифлоксацин», «макролиды» или « β -лактамы». Когда это было возможно, поиск был ограничен РКИ. Были просмотрены ссылки подходящих статей, которые охватывали обзорные материалы. Не включали резюме конференций, поскольку нередко между данными, представленными в резюме конференций, и более поздними публикациями в рецензируемых изданиях встречаются существенные различия [8, 9].

Отбор в исследование

Два рецензента (I.I. Siempos и A. Grammatikos) независимо проводили поиск литературных источников и оценивали выявленные подходящие исследования в отношении данных эффективности и токсичности. Мы считали, что исследование подходит для включения в наш первичный анализ в том случае, если в нем проводили сравнение фторхинолонов, рекомендованных в 2007 г. Руководством от Infectious Diseases Society of America и American Thoracic Society (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин) с комбинированной терапией, состоявшей из макролида и β -лактама, или с монотерапией (только макролид, кетолид или β -лактама) для лечения пневмонии. Мы исключили исследования, в которых сравнивали иные, чем рекомендовано указанным выше Руководством, фторхинолоны. Включение стационарных пациентов не было обязательным условием для привлечения данных в анализ. Были включены исследования, в которых оценивали применение дополнительных антибактериальных средств (преимущественно обладающих активностью против бактерий, резистентных ко многим препаратам). Мы не вводили никаких языковых ограничений.

Сбор данных

Два рецензента (Z. Athanassa и I.P. Korbila) независимо отбирали значимые данные. Любые разногласия решались в ходе консенсуса во время совещания со всеми авторами. Если были необходимы дополнительные данные, связывались с авторами оригинальных исследований. Для включения информации о деталях рандомизации, системе создания рандомизационных номеров, двойном слепом режиме, отменах препарата исследования и сокрытия порядка распределения участников испытания к той или иной группе осуществлялся качественный обзор каждого исследования. Мы присваивали по 1 баллу за детализацию каждого критерия максимум до 5 баллов. Исследования с количеством баллов более 2 считали высококачественными, а те, которые насчитывали 2 балла и менее, считали исследованиями низкого качества [10].

Терминология и определения инфекций

Мы включали исследования, в которых диагноз пневмонии устанавливали согласно таким критериям: исходная рентгенография грудной клетки, которая продемонстрировала новые или прогрессирующие инфильтраты, или усиление легочного рисунка с или без выпота и 4 из следующих признаков и симптомов: кашель, впервые выявленное или прогрессирующее выделение гнойной мокроты, хрипы или признаки уплотнения легочной ткани, или и то, и другое, одышка или гипоксемия, или то и другое, лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$), частота дыхания более 20 в 1 мин, систолическая гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.), частота сердечных сокращений больше 120 в 1 мин; измененный интеллектуальный статус, потребность в механической вентиляции легких, число лейкоцитов $10 \cdot 10^9/\text{л}$, или $\geq 15\%$ незрелых нейтрофилов, или лейкопения (число лейкоцитов ≤ 4500 клеток/ мм^3). В целях нашего метаанализа мы рассматривали тяжесть пневмонии согласно определениям, представленным в отдельных исследованиях.

Под пневмонией с бактериемией подразумевали заболевание с выявленным *S. pneumoniae* или другим патогенным микроорганизмом, обычно ответственным за ее развитие, в одном или более образцов крови и с клиническим профилем, характерным для диагноза пневмонии.

Исходы

Нашим первичным исходом была смертность от всех причин в ИТТ-популяции в течение периода исследования (то есть в течение периодов лечения и наблюдения). Пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата исследования, были включены в ИТТ-анализ. Нами также был проведен анализ смертности в подгруппах пациентов с тяжелой формой пневмонии и бактериемией.

Успешность лечения («излечение» было определено как разрешение всех симптомов и признаков инфекции; «улучшение» определяли как разрешение 2 или более исходных симптомов или признаков инфекции) и неблагоприятные исходы, возможно или вероятно связанные с назначенным лечением, рассматривали в качестве вторичных исходов. Успешность лечения оценивали в ИТТ-популяции, а также в клинически оцениваемой популяции (пациенты, закончившие курс лечения, и те, для которых исход мог быть оценен в конце каждого исследования). Мы также отдельно оценивали успешность лечения при целевых визитах (то есть когда проводилась клиническая оценка), как было определено в каждом исследовании, у пациентов: с пневмонией тяжелой, средней или легкой степеней тяжести; с пневмонией и бактериемией; получавших начальную внутривенную или пероральную терапию; госпитализированных; получавших левофлоксацин, моксифлоксацин или гемифлоксацин; получавших монотерапию или комбинированную терапию, состоявшую из β -лактама и макролида; а также в микробиологически оцениваемой популяции (пациенты в клинически оцениваемой популяции с микробиологически подтвержденной пневмонией). Также оценивали неблагоприятные исходы, возможно или вероятно связанные с препаратами исследования и длительностью пребывания в стационаре.

Были проведены анализы чувствительности для оценки надежности результатов исследования согласно двум различным аспектам методологии исследований: высокому баллу по модифицированной шкале Jadad (> 2) и двойному слепому дизайну. Также анализировали, было ли исследование финансируемым фармацевтическими компаниями или нет.

Анализ данных и статистические методы

Неоднородность исследований оценивали, используя критерии χ^2 и I^2 . В анализе неоднородности мы рассматривали величину p меньшую, чем 0,10, как статистически достоверную. Оценивали систематические ошибки, связанные с публикаци-

ей результатов с помощью метода воронкообразной диаграммы и критерия Egger [11]. Были рассчитаны обобщенные ОШ и 95% ДИ для всех первичных и вторичных исходов, используя как модель фиксированных эффектов Mantel – Haenszel [12], так и модель случайных эффектов DerSimonian – Laird [13]. Для всех анализов результаты модели фиксированных эффектов представлены только при отсутствии неоднородности между исследованиями; в других случаях представлены результаты модели случайных эффектов.

Результаты

Включенные исследования

Всего было найдено 1365 статей, в которых содержались сведения о лечении пневмонии фторхинолонами, β-лактамами и макролидами. Из них 1086 были исключены, поскольку описывали не РКИ. Кроме того, 256 исследований были исключены по причинам, указанным на рис. 1. Таким образом, мы включили 23 исследования (в которых участвовали 7885 пациентов) в наши метаанализы [14–36]. Два рецензента имели изначальное согласие на доступ к методологии и исходам 943 из 1058 материалов (89%) (статистическая каппа — 0,78).

Мы связались с соответствующими авторами 19 исследований. Из них 2 автора предоставили необходимые данные; еще 5 — сообщили, что требуемые данные недоступны. Мы не обнаружили систематических ошибок, связанных с публикацией результатов в выполненных анализах. В Приложении 1 (см. онлайн www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/12/1269/DC2) представлены исходы исследований, включенных в метаанализ.

Основные характеристики проанализированных исследований показаны в Приложении 2 (см. онлайн www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/12/1269/DC2) и в Приложении 3 (см. онлайн www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/12/1269/DC2). Из включенных исследований в 8 участвовали только пациенты с тяжелой формой пневмонии или пневмонией от средней до тяжелой степени тяжести [16, 18, 19, 21, 22, 28, 30, 36]. Еще в 6 исследованиях отбирали пациентов с тяжелой формой пневмонии [17, 26, 27, 29, 33, 34], однако большинство включенных в настоящее исследование пациентов были с пневмонией легкой или средней степени тяжести. Для оценки тяжелой формы пневмонии использовали Руководство American Thoracic Society [37] и классы IV и V шкалы тяжести пневмонии Pneumonia Severity Index score [38]. Критерии для госпитализации отличались между исследованиями, а необходимость исходного внутривенного лечения была главной причиной госпитализации. Пять исследований включали пациентов, находящихся на амбулаторном лечении [15, 20, 23, 24, 33]. Внутривенный и пероральный прием препаратов использовали в зависимости от тяжести пневмонии и способности пациентов получать медикаменты перорально.

Во всех включенных в анализ исследованиях мы исключали пациентов из анализов оценки эффективности, если они получали какие-либо антибиотики для лечения пневмонии в течение 24–48 ч до включения в исследование, за исключением случаев, когда изолированные патогенные микроорганизмы были резистентны к этим антибиотикам, либо лечение было неэффективно (согласно мнению исследователей). Доступных данных исследований о лечении пневмоний, вызванных микроорганизмами, которые могли быть резистентны к препаратам исследования, мы не нашли.

Подробности резистентности патогенных микроорганизмов к медикаментам были изложены в 13 исследованиях [14–18, 20, 21, 26, 27, 29–32]. Штаммы, выделенные у всех включенных в исследования пациентов, были проверены на резистентность к антибиотикам исследования и к пенициллину. Только один штамм *S. aureus*, резистентный к левофлокс-

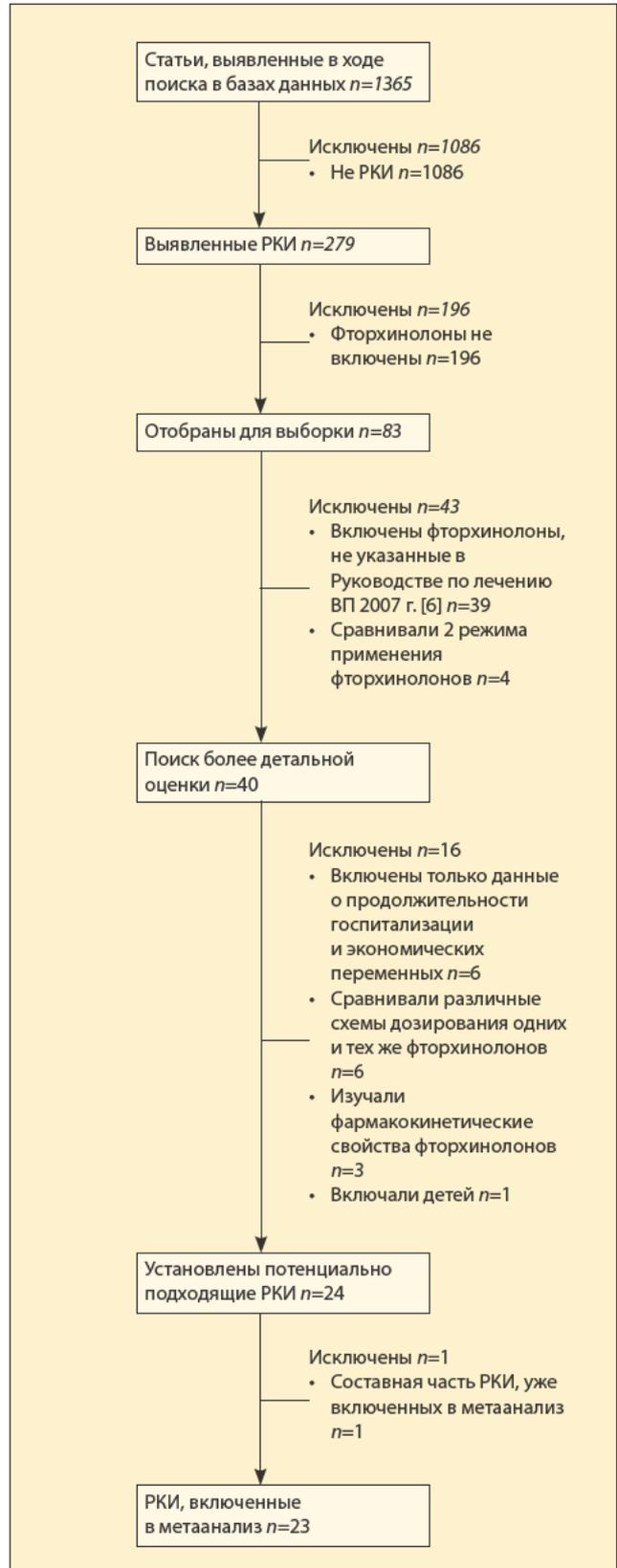


Рис. 1. Поиск и отбор РКИ для включения в метаанализ по эффективности фторхинолонов в лечении пневмонии

сацину, был установлен в этих 13 исследованиях. Штаммы *S. pneumoniae*, резистентные к антибиотикам сравнения, как правило, обнаруживали чаще (1–33%). Резистентность была более выражена для макролидов (8–33% всех изолятов), чем для β-лактамов (0–11,5% для всех изолятов). Наиболее частой находкой была умеренная резистентность к пенициллину (8–29% для всех изолятов).

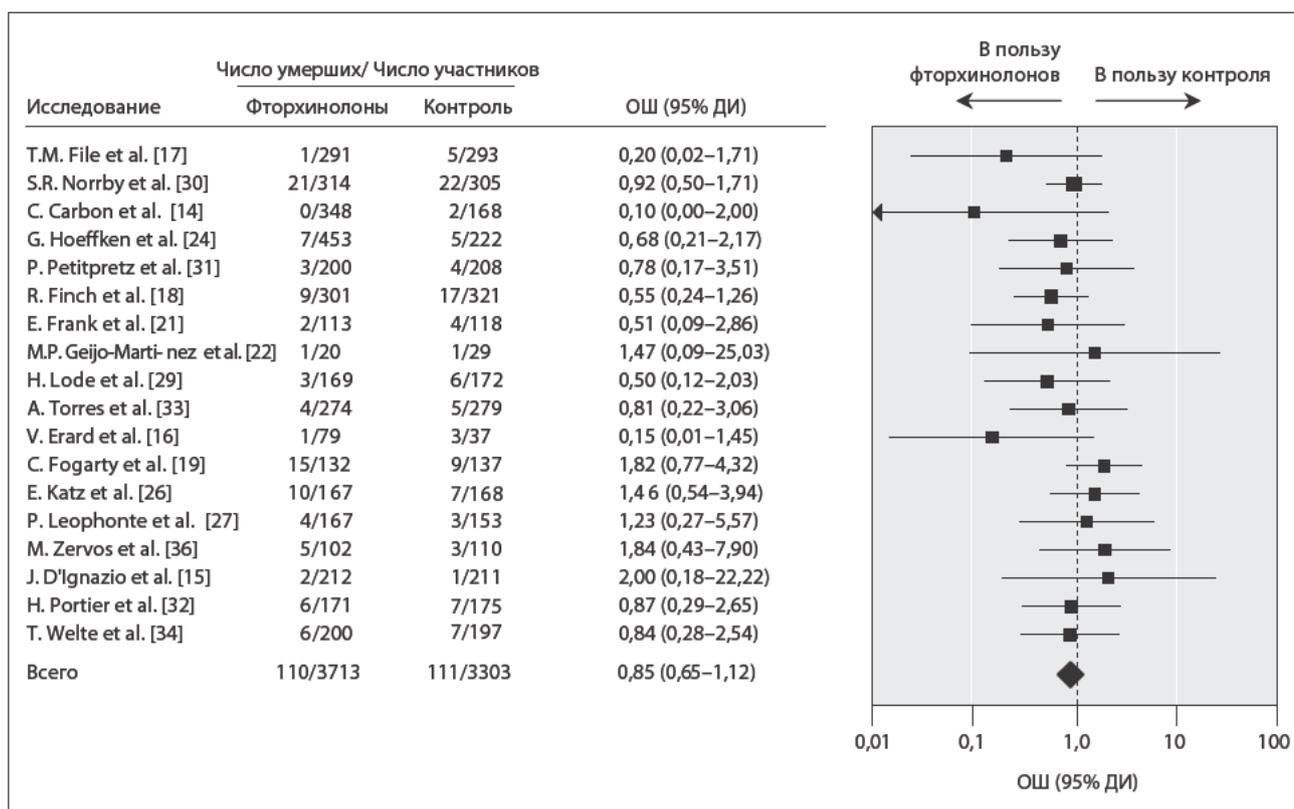


Рис. 2. Эффекты фторхинолонов в отношении смертности у пациентов с пневмонией в ИТТ-популяции. Проверка неоднородности: $\chi^2=14,25$; $p=0,65$; $I^2=0\%$. Оценка общего эффекта: $z=1,12$; $p=0,26$.

Смертность

Данные о смертности в ИТТ-популяции были получены для 18 исследований [14–19, 21, 22, 24, 26, 27, 29–34, 36] и колебались от 0 до 7% (в среднем 2,7%) в группах фторхинолонов и от 0,5 до 8% (в среднем 3,4%) в группах сравнения. Показатель частоты смертности не отличался между двумя группами пациентов (рис. 2, ОШ 0,85; 95% ДИ 0,65–1,12). Данные о смертности среди пациентов с тяжелой формой пневмонии были доступны только в одном исследовании [16], а данные о смертности пациентов с пневмонией и бактериемией были доступны в двух исследованиях [16, 31], поэтому комбинированный анализ мы не проводили. Показатели смертности не различались после того, как мы исключили исследования, включающие амбулаторных пациентов (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,68–1,24).

Успешность лечения

Данные об успешности лечения в ИТТ-популяции были доступны для 15 исследований [14, 15, 19–21, 26–28, 31–36]. В целом успешность лечения с помощью фторхинолонов составила 84,2% случаев. Успешность лечения антибиотиками сравнения составила 82,2%. Пневмония была излечена или состояние улучшилось у значительно большего количества пациентов в группе фторхинолонов, чем в группе сравнения (рис. 3, ОШ 1,17; 95% ДИ 1,00–1,36).

Все исследования предоставили данные об успешности лечения в клинически оцениваемой популяции [14–36]. Эффективность обоих антибактериальных режимов была высокой (фторхинолоны — 91,9%, антибиотики сравнения — 89,7%). Тем не менее наш метаанализ показал, что фторхинолоны были более эффективны для лечения пневмонии, чем антибиотики сравнения (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,06–1,50). Фторхинолоны были также более эффективны, чем комбинированная терапия (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,02–1,90). Однако не было различий в успешности лечения при сравнении фторхинолонов с монотерапией β -лактамами или макролидами (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,93–1,50). В анализе, который включал только исследования, не финан-

сируемые фармацевтическими компаниями, фторхинолоны были более эффективны, чем антибиотик сравнения (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,26–2,75) (см. онлайн-приложение 4: www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/12/1269/DC2) [18, 22, 25, 27, 31, 35]. Однако они не были более эффективными в анализах, которые включали исследования, профинансированные фармацевтическими компаниями (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,93–1,38) [14–17, 19–21, 23, 24, 26, 28–30, 32–34, 36]

В 12 исследованиях участвовали пациенты с тяжелой формой пневмонии; из них в 7 представлены данные по этой популяции [16, 19, 26, 27, 29, 33, 34]. В указанной подгруппе больных фторхинолоны были более эффективны, чем антибиотики сравнения (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,02–3,29). Данные о пациентах с тяжелой формой пневмонии, получавших комбинированную терапию или монотерапию, не были отдельно представлены. Однако фторхинолоны не были более эффективны, чем антибиотики сравнения, в лечении пневмонии легкой/средней степени тяжести (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,98–1,51) [14, 15, 17, 18, 20, 22–29, 31] и средней/тяжелой формы пневмонии (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,01–2,04) [16, 18, 19, 21, 27, 28, 30, 33, 36].

В 11 исследованиях фторхинолоны применяли перорально [14–17, 20, 23, 24, 27, 29, 31–33]. В 3 из этих исследований антибиотики сравнения изначально применяли внутривенно [16, 17, 29]. В этой подгруппе из 11 исследований фторхинолоны не были более эффективны, чем антибиотики сравнения (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,85–1,41). В исследованиях, в которых использовали исходное внутривенное введение препарата для любого из сравниваемых антибактериальных режимов лечения, фторхинолоны были более эффективны, чем антибиотики сравнения (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,13–1,85) [17–19, 21, 22, 25, 26, 28, 34–36]. Для исследований, которые включали амбулаторных пациентов, преимуществ лечения фторхинолонами установлено не было (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,75–1,50) [15, 20, 23, 24, 33]. У пациентов, находящихся на стационарном лечении, его успешность была статистически значимо выше при использовании фтор-

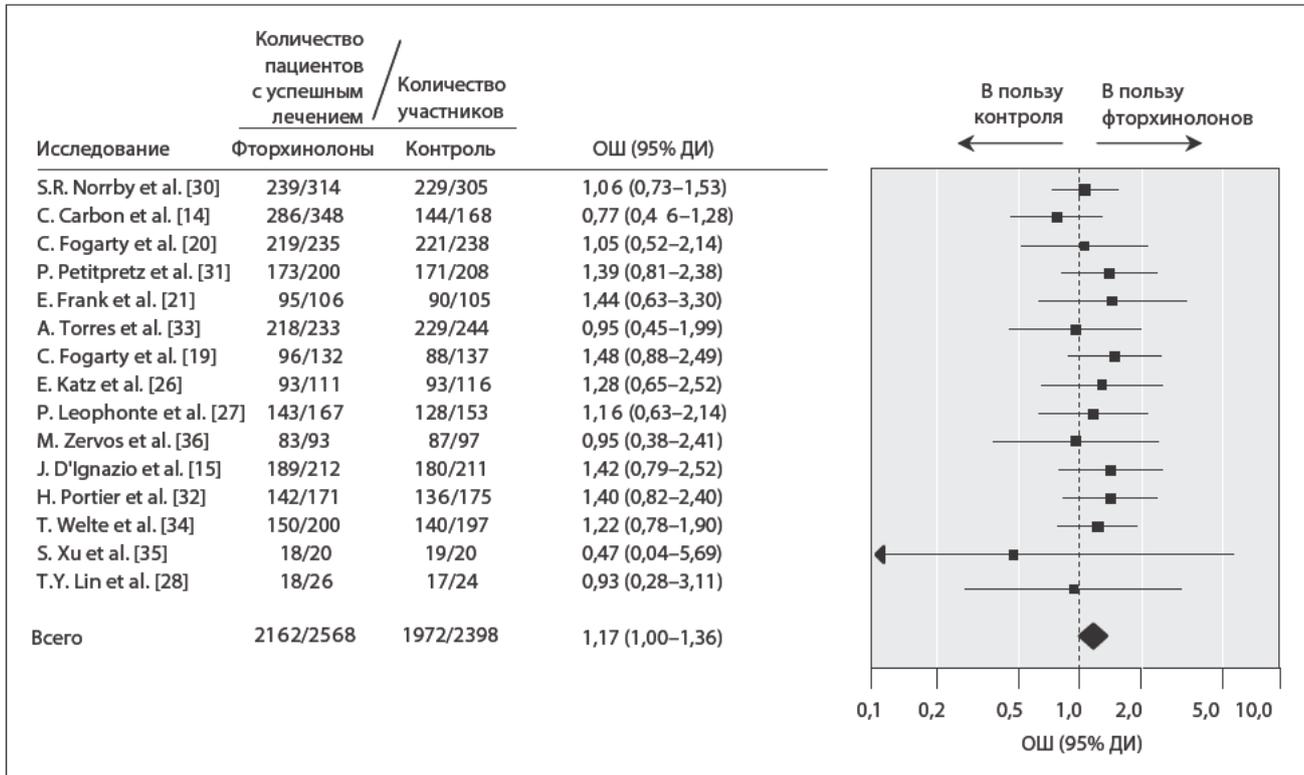


Рис. 3. ОШ для успешности терапии фторхинолонами у пациентов с пневмонией в ИТТ-популяции и клинически оцениваемой популяции. Проверка неоднородности: $\chi^2=6,49$; $p=0,95$; $I^2=0\%$. Оценка общего эффекта: $z=1,96$; $p=0,05$.

хинолонов, чем при использовании антибиотиков сравнения (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) [16, 18, 19, 21, 25–32, 34–36].

Когда мы оценивали эффективность фторхинолонов по отдельности, то не обнаружили различий между левофлоксацином и антибиотиками сравнения (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,97–1,67) [14–17, 19, 21–23, 25, 28, 30, 36]. Похожие результаты были описаны для моксифлоксацина (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,95–1,55). Левофлоксацин применяли у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, в 3 исследованиях [14, 15, 23], а в 4 — он был назначен перорально [14–16, 23]. Моксифлоксацин назначали пациентам, находящимся на амбулаторном лечении, в 2 исследованиях [20, 24] и перорально в 5 исследованиях [20, 24, 31–33].

В микробиологически оцениваемой популяции фторхинолоны были более эффективны, чем антибиотики сравнения (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,28–2,20) [14, 15, 17–24, 26–32, 35]. В подгруппе пациентов с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, не было различий в эффективности (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,39–1,33) [15, 17, 19, 27–29, 31, 32, 35, 36]. Данные о других возможных патогенных микроорганизмах, включающих *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Pseudomonas* spp. и атипичные патогенные микроорганизмы, не сообщались. Не было различий в эффективности у пациентов с пневмонией и бактериемией (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,37–1,89) [16, 18, 20, 21, 26, 27, 29, 31, 32, 36] или пневмонией и бактериемией *S. pneumoniae* (ОШ 1,30; 95% ДИ 0,43–3,95) [17–19, 21, 26, 27, 29, 32, 36].

Продолжительность госпитализации

Данные о продолжительности госпитализации были доступны для 9 исследований [16, 18, 22, 28–30, 33, 34, 36]. Поскольку такие сведения не всегда были представлены, мы не могли осуществить общий анализ. В целом 5 исследований [16, 29, 30, 33, 34] представили данные о медиане, а 4 [18, 22, 28, 36] — о среднем значении продолжительности госпитализации. Пациенты, получавшие фторхинолоны, оставались в стационаре на 1–2 сут меньше, чем те, которые получали антибиотики сравнения в исследованиях, предоставивших медиану продолжительности госпитализации. Однако не было различий в

продолжительности госпитализации в исследованиях, описавших среднюю величину этого показателя.

Оценка качества и анализы чувствительности

Средний балл качества для включенных исследований составил 2,6 (в диапазоне от 1 до 5). Качество 11 исследований было высоким [14, 15, 19–21, 24, 26–28, 30, 33]. Качество других 12 исследований было низким [16–18, 22, 23, 25, 29, 31, 32, 34–36]. Не было различий в эффективности фторхинолонов и антибиотиков сравнения в исследованиях высокого качества (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,95–1,57). В анализах исследований низкого качества назначение фторхинолонов ассоциировалось со статистически значимо более высокой успешностью лечения (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,01–1,67). Не было различий между режимами антибактериальной терапии в анализах чувствительности, которые включали только двойные слепые исследования (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,85–1,50) [14, 15, 20, 23, 24, 27, 31, 33]. Тем не менее не было статистически значимых различий в преимуществах фторхинолонов, когда были включены только открытые исследования (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,08–1,69) [13–19, 21, 22, 25, 26, 28–30, 32, 34–36].

Неблагоприятные исходы

Все исследования описывают данные о связанных с препаратами неблагоприятных исходах в ИТТ-популяции. Большинство неблагоприятных исходов заключались в легких или умеренно выраженных нарушениях со стороны пищеварительного тракта. Наиболее распространенными изученными неблагоприятными эффектами были светочувствительность, диарея, тошнота и рвота, нарушение функции печени, бессонница, головная боль и сыпь (см. онлайн-приложение 5: www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/12/1269/DC2). Применение фторхинолонов было ассоциировано со статистически значимо меньшим количеством неблагоприятных исходов, чем применение антибиотика сравнения (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,78–0,96) (рис. 4). Процент пациентов, исключенных из исследования по причине связанных с препаратами неблагоприятных исходов, не отличался между группами (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,69–1,06) и был в основном связан с нарушениями со стороны пищеваритель-

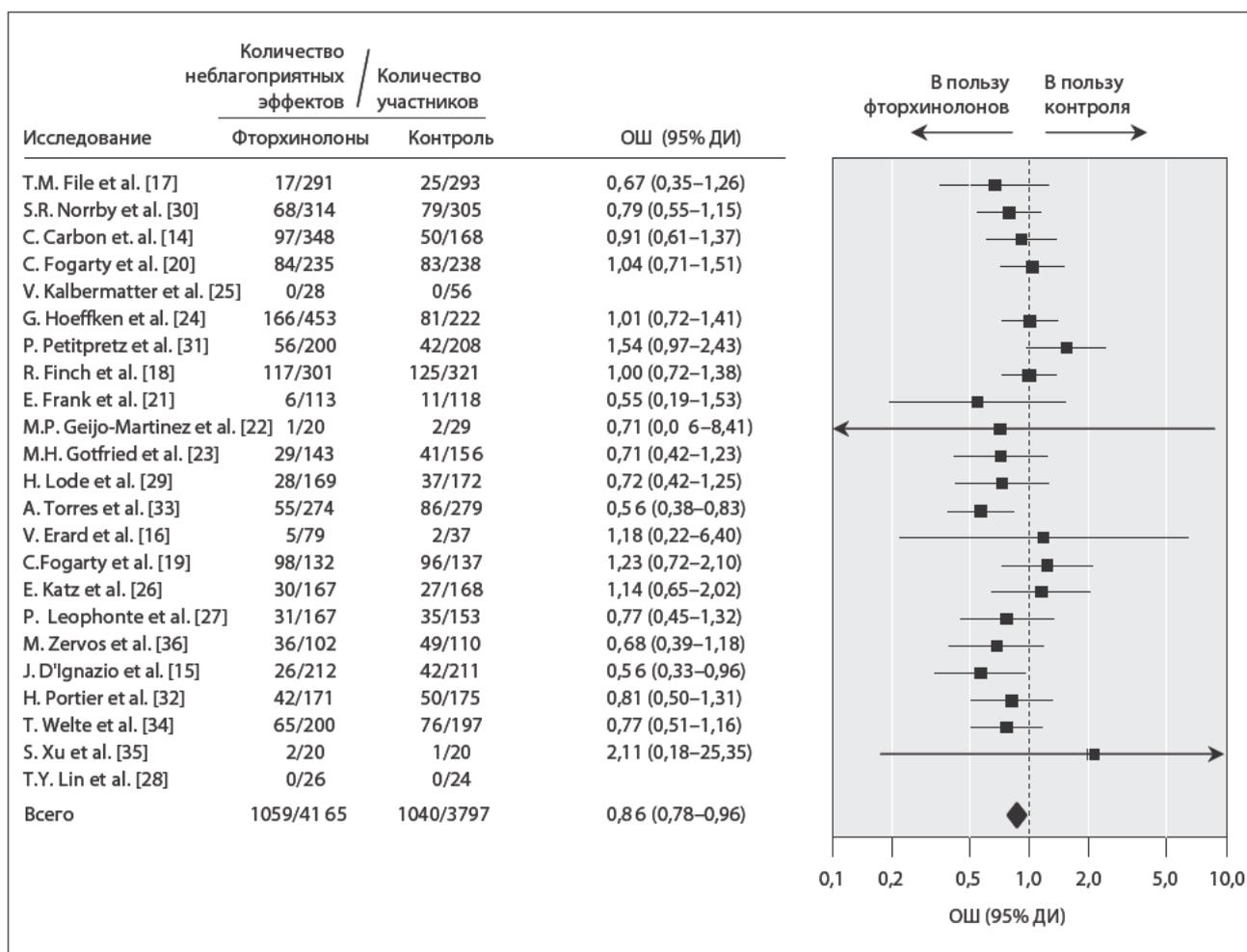


Рис. 4. ОШ для неблагоприятных исходов после терапии фторхинолонами у пациентов с пневмонией в ИТТ-популяции. Проверка неоднородности: $\chi^2=22,81$; $p=0,30$; $I^2=12,3\%$. Оценка общего эффекта: $z=2,72$; $p=0,007$.

ного тракта. В 13 исследованиях представлены данные о рецидивирующих инфекциях [14–17, 20, 24, 28–32, 34]. В отношении такого исхода не было различий между фторхинолонами и антибиотиками сравнения (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,59–1,63).

Обсуждение

Мы не нашли различий в показателях смертности между пациентами с ВП, получавшими фторхинолоны, и теми, кто получал комбинацию β-лактама и макролида или один из этих антибиотиков. И наоборот, успешность лечения клинически оцениваемой популяции и ИТТ-популяции была значительно выше среди пациентов, получавших фторхинолоны. Этот эффект был более выражен среди пациентов с тяжелой формой пневмонии (абсолютная разница в успешности лечения 9%). Мы также обнаружили, что фторхинолоны были более эффективны, чем антибиотики сравнения, если их назначали в стационаре или исходное лечение назначали внутривенно. Исследования, не спонсируемые фармацевтическими компаниями, показали значительно более высокую успешность лечения пациентов, получавших фторхинолоны, по сравнению с другими оцениваемыми антибиотиками. Фторхинолоны были также ассоциированы с меньшей частотой неблагоприятных исходов. Тем не менее в предыдущих метаанализах показано, что фторхинолоны были ассоциированы либо с большим количеством неблагоприятных исходов, либо с различиями в токсичности не сообщалось [39–43].

Сведения, полученные в нашем метаанализе об общей успешности лечения, были сходны с таковыми метаанализа, опубликованного в 2002 г. [44]. Однако только в 3 исследованиях из включенных в метаанализ изучали эффектив-

ность фторхинолонов, рекомендованных соответствующим Руководством 2007 г. Кроме того, авторы метаанализа 2002 г. утверждали, что данные о смертности были недоступны, а дифференцировку легкой, средней и тяжелой форм пневмонии не проводили и не анализировали данные о пневмонии с бактериемией.

Относительно низкая смертность, описанная в отдельных исследованиях, подтверждает мнение, что пациенты, включенные в подобные исследования, не относились к группе высокого риска смерти [45]. К тому же большинство включенных исследований не предоставляют данных о смертности и не сфокусированы на тяжелой форме пневмонии. Это ограничило нашу возможность сделать выводы об эффективности лечения у наиболее тяжелых пациентов. В двух нерандомизированных исследованиях представлены противоположные выводы; в одном продемонстрированы преимущества левофлоксацина, а в другом — комбинации β-лактама и макролида [46, 47].

Возможное объяснение более успешного лечения в группах фторхинолонов может заключаться в нулевой исходной резистентности выделенных патогенных микроорганизмов к фторхинолонам по сравнению с более высокими уровнями резистентности к β-лактамам и особенно к макролидам. Однако в исследованиях, включенных в наш анализ, в основном рассматривали изоляты *S. pneumoniae*. Влияние начального соответствующего лечения пневмококковой пневмонии с помощью β-лактамов остается спорным [48].

В исследовании Tracking Resistance in the United States Today (TRUST) сообщается, что хотя изоляты *S. pneumoniae*

были высокорезистентны к пенициллину и азитромицину (15–44% согласно возрастной группе пациентов, у которых они были выделены), резистентность к цефтриаксону и амоксициллину клавуланату была ниже (1–10%) и минимальной для левофлоксацина (0–1,3%) [49, 50]. Другие исследования продемонстрировали сходные результаты [51–54]. Для сравнения, резистентность изолятов *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis* была выше к ампициллину (19–98%), но минимальной (0–0,2%) к другим антибиотикам [49, 50]. Тем не менее резистентность к фторхинолонам может увеличиться в будущем, и это может повлиять на исходы лечения [55].

Назначение фторхинолонов было связано с более успешным лечением среди пациентов с тяжелой формой пневмонии. Разнообразие определений тяжелой формы пневмонии в отдельных исследованиях и использование шкалы тяжести пневмонии Pneumonia Severity Index Scale как меры определения может ограничить наши результаты [38]. Использование шкалы CURB-65 (спутанность сознания, азот мочевины, частота дыхания, артериальное давление, возраст >65) может быть более подходящим методом оценки тяжести пневмонии [56].

Фторхинолоны были более эффективными, чем комбинированная терапия, но при монотерапии не было отмечено различий. Это может быть связано с тем, что исследования, в которых использовали комбинированную терапию, включали в основном пациентов с более тяжелыми формами пневмонии и, как указано выше, фторхинолоны были более эффективны, чем β-лактамы или макролиды у пациентов с пневмонией средней/тяжелой степени тяжести. Также тяжелая форма пневмонии была критерием исключения в большинстве исследований, в которых сравнивали фторхинолоны с монотерапией.

Для пациентов с пневмонией и бактериемией, вероятно, фторхинолоны не обладали преимуществами в эффективности по сравнению с β-лактамами или макролидами. Во включенных исследованиях у нас не было возможности разделить больных с пневмонией и бактериемией на тяжелую и нетяжелую формы ВП. Комбинированная терапия с макролидами, а не фторхинолонами, была связана с более низкой смертностью среди пациентов с пневмонией и бактериемией [57–61]. Обзор данных по пневмококковой пневмонии с бактериемией, включавшей также пенициллин-резистентные штаммы, в лечении которой использовали левофлоксацин, позволил установить, что 91% этих пациентов продемонстрировал успешную клиническую реакцию на лечение, а смертность была ниже 1% [62].

Нами было установлено, что фторхинолоны, принимаемые перорально, были не более эффективны, чем β-лактамы и макролиды, принимаемые таким же способом. Это противоречит данным о благоприятном фармакокинетическом профиле фторхинолонов [63, 64]. Пероральный прием в основном использовали у пациентов с более легкими формами пневмонии, для которых ожидалась более высокая успешность лечения. В этих исследованиях доза левофлоксацина была субоптимальной (500 мг вместо 750 мг или более, как рекомендовано в настоящее время), что могло повлиять на результат. Для сравнения, фторхинолоны были более эффективны у пациентов, нуждавшихся в госпитализации или внутривенном лечении, подтверждая, что они могут быть предпочтительным антибиотиком в таких ситуациях. Тем не менее разнообразие критериев, которые использовали для решения вопроса о стационарном лечении или внутривенном применении препарата и в исследованиях, включенных в наш метаанализ, может ограничить распространяемость наших результатов.

Ограничения

Основным ограничением нашего метаанализа было сравнительно низкое качество включенных исследований. Только 8 из них были двойными слепыми. Мы провели анализ чувствительности, который включал только исследования высокого качества или двойные слепые. Этот анализ показал, что фторхинолоны были не более эффективны, чем антибиотики сравнения для лечения пневмонии. В эти высококачественные исследования были включены пациенты с более легкими формами пневмонии.

Еще одним ограничением было включение только тех исследований, в которых изучали фторхинолоны, рекомендованные Руководством Infectious Diseases Society of America 2007 г. [1]. В результате 39 исследований не были включены в окончательный анализ.

Наконец, не были собраны данные о дополнительной терапии, которая могла улучшить исходы у пациентов с тяжелой формой пневмонии (например, гидрокортизон, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [65].

Мы не представили данных об общей продолжительности лечения или о продолжительности внутривенной терапии. Эти исходы являются предметом отдельной оценки исследователей с позиций необходимости дополнительного лечения антибиотиками, поскольку оптимальная продолжительность лечения пневмонии не была изучена надлежащим образом [66]. Кроме того, в исследованиях, которые включали пациентов с пневмонией легкой/средней степени тяжести, продолжительность лечения была предопределена. Также в недавно завершенных метаанализах показано, что продолжительность лечения не связана с клиническими исходами пациентов с пневмонией легкой/средней степени тяжести [67].

Выводы

Результаты нашего метаанализа свидетельствуют, что фторхинолоны полезны в лечении ВП. В частности, эти препараты можно рассматривать при более тяжелых формах пневмонии, а также у пациентов, нуждающихся в госпитализации и исходном внутривенном лечении. Мы не обнаружили различий в показателях смертности для подвергшихся оценке антибактериальных режимов, хотя данные о смертности пациентов с тяжелой формой пневмонии не были доступны в исследованиях, включенных в анализ. Необходимы хорошо спланированные РКИ, в которых бы изучали пациентов с тяжелой ВП или без бактериемии.

Конфликт интересов

Заявлений о конфликте интересов не было.

Участники

Konstantinos Vardakas и Matthew Falagas задумали и разработали метаанализ. Konstantinos Vardakas, Ilias Siempos, Alexandras Grammatikos, Zoe Athanassa и Ioanna Korbila принимали участие в поиске литературы, отборе материалов в исследование и выборке данных. Konstantinos Vardakas выполнил анализ и написал первую версию рукописи. Все авторы провели последующую рецензию статьи и приняли окончательный вариант рукописи, утвержденный для публикации.

Уведомления

Мы благодарим Dr. Veronique Erard и Dr. Patrick Petitpretz за предоставление дополнительных необходимых данных.

Финансирование

Для этого исследования не было получено внешнего финансирования.

Список литературы находится в редакции