

С.Н.Авдеев¹, Г.Е.Баймаканова¹, Е.Н.Гайдар², Г.Л.Игнатова³, И.В.Лещенко^{4,5}, А.Г.Чучалин¹

Эффективность и безопасность гемифлоксацина при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких: открытое проспективное мультицентровое исследование

1 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва;

2 – отделение пульмонологии клинической больницы г. Ростова;

3 – кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии УГМАДО, Челябинск;

4 – Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург;

5 – Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург

S.N.Avdeev, G.E.Baimakanova, E.N.Gaidar, G.L.Ignatova, I.V.Leshchenko, A.G.Chuchalin

Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: open prospective multicentre study

Summary

Objective: to study the clinical and antibacterial efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE COPD) hospitalized into pulmonology departments. Study design: open non-comparative prospective study. Settings: 25 different pulmonology centres in Russia. A total of 222 patients with AE COPD (156 males and 66 females, mean age 56,4 ± 11,9 years) were included in the study. The majority of patients (70.3 %) were classified as I type Anthonisen of AE COPD. All patients received oral gemifloxacin (Factive®, Veropharm, Russia) 320 mg once daily for 7 days. Clinical and bacteriological outcomes and treatment safety were assessed at the end of therapy (7–8 days of study) and at follow-up (14–16 days of study). At the end of therapy (7–8 days) statistically significant improvements were noted in all symptoms of AE COPD (improvement of cough, dyspnea, sputum volume and purulence). No clinical improvement was seen in 5.6 % of patients, so the clinical success rate of gemifloxacin therapy was 94.4 %. Sputum cultures were performed in 73.0 % of patients and in 60.4 % of them respiratory pathogens were isolated. The leading pathogens were *Streptococcus pneumoniae* (37.7 %) and *Haemophilus influenzae* (27.8 %). Eradication and presumed eradication of all pathogens were 69.4 % and 26.9 %, respectively. The bacteriological success rate of gemifloxacin therapy was 96.3 %. A total of 15 patients reported adverse events (AEs), most frequent AEs was diarrhea (4.7 %). All AEs were no severe and transitory, and did not require the withdrawal of antibiotic therapy. Oral gemifloxacin had high clinical and bacteriological efficacy in hospitalized patients with AE COPD. The treatment with gemifloxacin was generally well tolerated and was convenient to patients.

Резюме

Изучали клиническую, бактериологическую эффективность и переносимость гемифлоксацина при лечении больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров. Дизайн исследования: открытое, несравнительное, проспективное. В нем участвовали 25 пульмонологических центров России, исследуемую группу составили 222 пациента с обострением ХОБЛ (156 мужчин и 66 женщин, средний возраст – 56,4 ± 11,9 года). 70,3 % из них были отнесены к I типу обострения по Anthonisen. Пациентам назначали антибактериальный препарат гемифлоксацин (Фактив®, "Верофарм", Россия) по 1 капсуле (320 мг) внутрь в течение 7 дней. Оценка клинической, микробиологической эффективности и переносимости терапии проводилась через 7–8 и 14–16 дней от начала лечения. К 7–8-му дню исследования отмечались статистически значимое уменьшение кашля, одышки, снижение объема и степени "гнойности" мокроты. Основные исходы лечения больных ХОБЛ: без изменений состояние осталось у 3,6 %, т. е. клиническая эффективность терапии гемифлоксацином составила 94,4 %. Посев мокроты был выполнен у 73,0 % больных, и у 60,4 % пациентов были выделены патогенные микроорганизмы. Ведущими возбудителями были *Streptococcus pneumoniae* (37,7 %) и *Haemophilus influenzae* (27,8 %). Эрадикация и предполагаемая эрадикация микроорганизмов были достигнуты у 69,4 и 26,9 % больных соответственно. Бактериологическая эффективность терапии гемифлоксацином составила 96,3 %. Побочные явления были у 15 пациентов, наиболее часто – диарея (4,7 %). Все побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препарата. В исследовании показана высокая эффективность антибактериального препарата гемифлоксацина в терапии госпитализированных больных с обострением ХОБЛ. Он хорошо переносится больными и удобен для приема.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности современного общества. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет ~ 4 % в структуре общей летальности [1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и гос-

питализации [2]. Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Частые обострения при ХОБЛ снижают качество жизни пациентов [3] и, возможно, способствуют более быстрому прогрессированию заболевания [4]. Более того, тяжелое обострение, приводящее к острой дыхательной недостаточности (ОДН), является основной причиной смерти больных ХОБЛ [5].

Бактериальная инфекция считается ведущей причиной обострений ХОБЛ. По данным нескольких исследований, бактериальные патогены выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ, чаще всего выделяют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [7]. При тяжелой ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [8–10]. Своевременная адекватная антимикробная терапия у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ позволяет значительно улучшить прогноз [11]. Однако начальная антимикробная терапия назначается на эмпирической основе, т. к. первые результаты микробиологических исследований получают лишь через 24–48 ч от забора материала. Поэтому эмпирическая терапия должна быть основана на местных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам [7].

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением хронического бронхита относятся респираторные фторхинолоны [12]. В отличие от лекарственных средств более ранних поколений (офлоксацина, ципрофлоксацина) респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к наиболее частому возбудителю инфекций нижних дыхательных путей — *S. pneumoniae* [13]. Кроме того, они имеют удобный режим дозирования — 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных к проводимой терапии [14].

Гемифлоксацин — новый антибактериальный препарат из группы фторхинолонов, обладает широким спектром бактерицидного действия на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы [15, 16]. Гемифлоксацин нарушает процессы репликации, репарации и транскрипции бактериальной ДНК посредством ингибирования ферментов ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, необходимых для роста бактерий. Среди всех известных фторхинолонов гемифлоксацин обладает самой высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, в том числе и резистентным к ципрофлоксацину [17]. Гемифлоксацин также активен и в отношении атипичных микроорганизмов — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila* [15, 16]. Проведенные исследования по изучению эффективности гемифлоксацина у пациентов с внебольничной пневмонией показали хорошую переносимость препарата, а также его благоприятный фармакокинетический профиль, высокую клиническую и бактериологическую эффективность [18–20].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической, бактериологической эффективности и переносимости гемифлоксацина при лечении больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое, несравнительное, проспективное. В исследовании должны были участ-

ствовать не менее 200 пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров. Больным назначали антибактериальный препарат гемифлоксацин (Фактив®, "Верофарм", Россия) по 1 капсуле (320 мг) внутрь. Планируемая длительность антибактериальной терапии составляла 7 дней. Помимо этого, все пациенты получали стандартную общую терапию обострения ХОБЛ: бронхолитики, глюкокортикостероиды, кислород и др.

Исследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинской декларацией, действующим законодательством РФ, а также принципами Качественной клинической практики (GCP).

Пациенты

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины от 40 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ;
- установленный диагноз ХОБЛ средней и тяжелой степени, согласно рекомендациям GOLD (отношение объема форсированного выдоха за 1-ю с к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) < 70 %_{долж.}, ОФВ₁ < 80 %_{долж.}) [1];
- наличие как минимум 1 признака обострения ХОБЛ [21]: усиление одышки, увеличение продукции мокроты, увеличение "гнойности" мокроты;
- согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- лечение другими антибактериальными препаратами в период настоящего обострения;
- необходимость парентерального назначения антибиотиков;
- сопутствующие заболевания (бронхолегочные: бронхиальная астма, муковисцидоз, эмпиема легких, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, выраженная мальабсорбция, хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования);
- признаки другой бактериальной инфекции, требующей дополнительного приема антибиотиков, помимо обострения ХОБЛ;
- эпилепсия или повышенная судорожная готовность;
- беременность и лактация;
- прием антацидов или других лекарственных средств, по мнению исследователя, замедляющих всасывание гемифлоксацина;
- непереносимость фторхинолонов;
- неспособность соблюдения пациентом условий протокола (по мнению исследователя).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии (7–8-й дни лечения) и в отдаленные сроки после окончания терапии

(14–16-й дни госпитализации) с учетом рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [22]. Клиническую эффективность считали высокой при исчезновении всех симптомов и объективных признаков инфекции, их возвращении к исходному уровню (до обострения), достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии. Оценка клинических симптомов (кашель, количество мокроты, одышка) во время визитов проводилась по 4-балльной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная выраженность симптома. Помимо клинических показателей учитывались данные лабораторных анализов крови в динамике.

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Порция мокроты, имеющая визуальную наибольшую "гноюность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только в образцах мокроты, удовлетворявших критериям *Murray–Washington* – < 10 эпителиальных клеток и > 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$), исследовали наличие культур микроорганизмов [23]. Среди выделенных микроорганизмов рассматривались только потенциально патогенные бактерии, к непотенциально патогенным бактериям относили *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, коагулазонегативные стафилококки [24]. Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц > 10^6 /мл (> 10^5 /мл – при выделении *S. pneumoniae*) [25].

Микробиологическую эффективность лечения анализировали по окончании антибиотикотерапии (7–8-й дни лечения), согласно критериям Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [22]. Эрадикацию и предполагаемую эрадикацию считали положительным результатом. Персистенцию, предполагаемую персистенцию, рецидив, суперинфекцию и необходимость назначения альтернативной или дополнительной антибиотикотерапии в связи с резистентностью микроорганизма к гемифлоксацину рассценивали как неудовлетворительный результат.

Нежелательные явления

Пациенты, участвовавшие в исследовании, были проинструктированы о необходимости сообщать о развитии любых нежелательных явлений (НЯ). Под НЯ понимались любые клинически значимые признаки, вновь возникшие на фоне проводимой терапии: жалобы больного, изменение объективного статуса и т. д. Помимо этого, учитывались изменения количества эозинофилов в периферической крови и некоторых биохимических параметров относительно исходного уровня: общего белка, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина,

креатинина, электролитов (K^+ , Na^+), а также изменения на электрокардиограмме. Особое внимание было обращено на исследование кардиотоксичности исследуемого препарата (удлинение интервала QT).

Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean* \pm *SD*. Достоверность различий одноименных количественных показателей внутри группы определялась посредством критериев Стьюдента, Уилкоксона и ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows*, *StatSoft, Inc.*

Результаты

Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 25 пульмонологических центров России. Всего были отобраны 264 больных, однако при анализе заключительных протоколов 42 пациента были исключены (основные причины – нарушение критериев включения и исключения и пропуск больными 2-го и 3-го визитов). Таким образом, исследуемую группу составили 222 пациента с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологические отделения стационаров. Они соответствовали всем критериям включения и исключения и полностью завершили период наблюдения. В исследовании приняли участие 156 мужчин и 66 женщины, средний возраст – $56,4 \pm 11,9$ года; большинство (60,0 %) больных были актуальными курильщиками (табл. 1). При оценке тяжести обострений ХОБЛ по критериям *Anthonisen* [21] у большинства больных (70,3 %) диагностирован I тип обострения (т. е. наличие всех 3 кардинальных признаков), у 27,9 % – II тип и всего у 1,8 % – III тип

Таблица 1
Характеристика больных

Параметры	n (%) или $M \pm t$	ДИ	Range (min–max)
Пол, муж. / жен.	156 / 66	–	–
Возраст, лет	$56,4 \pm 11,9$	54,9–58,0	20–82
Курение, n (%)	130 (60)	–	–
Рост, см	169 ± 8	168–170	143–192
Вес, кг	74 ± 13	72–76	49–122
Тип обострения ХОБЛ (по <i>Anthonisen</i>)			
I, n	156	–	–
II, n	62	–	–
III, n	4	–	–
ЧСС, мин ⁻¹	86 ± 12	84–87	56–140
ЧДД, мин ⁻¹	22 ± 3	21–22	14–32
Кашель, баллы	$2,1 \pm 0,5$	2,0–2,1	1–3
Объем мокроты, баллы	$1,8 \pm 0,6$	1,7–1,9	0–3
Гнойность мокроты, баллы	$0,8 \pm 0,4$	0,8–0,9	0–1
Одышка, баллы	$1,8 \pm 0,7$	1,7–1,9	0–3

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений.

обострения. Длительность заболевания составила $14,1 \pm 6,2$ года, продолжительность антибактериальной терапии у большинства (92,3 %) пациентов – 7,0 дня.

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Практически у всех больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии гемифлоксацином наступало клиническое улучшение. К 7–8-му дню исследования регистрировались статистически значимое уменьшение кашля, одышки, снижение объема и степени "гнойности" мокроты (табл. 2). Кроме того, достоверно уменьшались тахипноэ и тахикардия (табл. 2). Динамика всех приведенных показателей была еще более выраженной к 14–16-му дню наблюдения.

На фоне терапии гемифлоксацином у больных с обострением ХОБЛ происходили достоверные положительные изменения маркеров системного воспаления: снизился уровень СОЭ и лейкоцитов крови, уменьшилась доля больных с повышенными значениями С-реактивного белка (СРБ), как показано в табл. 3.

В табл. 4 приведены основные исходы лечения больных ХОБЛ: без изменений состояние осталось у 11 (5,6 %) больных, т. о., клиническая эффектив-

Таблица 2
Динамика симптомов и признаков обострения ХОБЛ

Признак	Исходно (n = 222)	7–8-й дни (n = 215)	14–16-й дни (n = 196)	p (ANOVA)
ЧСС, мин ⁻¹	86 ± 12	78 ± 8	76 ± 7	< 0,001
ЧД, мин ⁻¹	22 ± 3	19 ± 2	18 ± 2	< 0,001
Одышка, баллы	1,8 ± 0,7	1,1 ± 0,7	0,7 ± 0,7	< 0,001
Гнойность мокроты, баллы	0,8 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,0 ± 0,1	< 0,001
Объем мокроты, баллы	1,8 ± 0,6	1,1 ± 0,6	0,5 ± 0,6	< 0,001
Кашель, баллы	2,1 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,8 ± 0,6	< 0,001

Таблица 3
Динамика лабораторных показателей

Показатель	Исходно (n = 220)	7–8-й дни (n = 180)	p
Гемоглобин, г/л	138 ± 16	136 ± 15	NS
СОЭ, мм/ч	20 ± 12	14 ± 9	< 0,001
Лейкоциты, клеток × 10 ⁹ /л	10,0 ± 2,8	8,1 ± 2,2	< 0,01
Повышение уровня СРБ, %	67	51	< 0,01

Примечание: NS – недостоверное различие.

Таблица 4
Клинический ответ на терапию в конце исследования

Исход лечения, n = 197	n	%
Без изменений	11	5,6
Улучшение	158	80,2
Выздоровление	28	14,2
Ухудшение	0	0
Летальный исход	0	0

Таблица 5
Этиологическая структура обострений ХОБЛ

Возбудитель	n	%
Выполнен анализ мокроты	162	73,0
Высеян возбудитель	134	60,4
<i>S. pneumoniae</i>	61	37,7
<i>H. influenzae</i>	45	27,8
<i>S. aureus</i>	14	8,6
<i>K. pneumoniae</i>	12	7,4
<i>P. aeruginosa</i>	2	1,2

Таблица 6
Микробиологический ответ на терапию в конце лечения

Возбудитель	Эрадикация, n	Предполагаемая эрадикация, n	Эрадикация, с последующей колонизацией, n	Персистенция, n
<i>S. pneumoniae</i>	41	18	–	2
<i>H. influenzae</i>	33	10	1	1
<i>S. aureus</i>	11	3	–	–
<i>K. pneumoniae</i>	8	4	–	–
<i>P. aeruginosa</i>	–	1	–	1
Все патогены	93	36	1	4

ность антибактериальной терапии гемифлоксацином составила 94,4 %.

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Посев мокроты был выполнен у 162 (73,0 %) больных, и у 134 (60,4 %) пациентов были выделены патогенные микроорганизмы. Ведущим возбудителем был *S. pneumoniae* (37,7 %), реже встречались *H. influenzae* (27,8 %), *Staphylococcus aureus* (8,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (7,4 %) и *P. aeruginosa* (1,2 %) (табл. 5).

К концу периода терапии была выявлена высокая бактериологическая эффективность гемифлоксацина. Эрадикация и предполагаемая эрадикация патогенных микроорганизмов была достигнута у 93 (69,4 %) и 36 (26,9 %) больных соответственно (табл. 6). Персистенция возбудителей обнаружена у 5 больных (*P. aeruginosa* – 1, *H. influenzae* – 1, *S. pneumoniae* – 2) и у 1 больного – эрадикация с последующей колонизацией (*H. influenzae*) (табл. 6). Таким образом, бактериологическая эффективность терапии гемифлоксацином составила 96,3 %.

Побочные эффекты антибактериальной терапии

При лечении гемифлоксацином НЯ были отмечены у 15 пациентов, наиболее частыми были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности диарея (табл. 7). Все побочные реакции были легкими и транзиторными, ни в одном случае не потребовалась отмена препарата. Изменения биохимических показателей и ЭКГ, в том числе интервала QT, отмечены не были. Переносимость препарата была признана отличной у 83 %, хорошей – у 13 % больных.

АНТИБИОТИК
XXI
ВЕКА
ПЕРВЫЙ

Иллюстрация: Алексей Савин

Самый безопасный современный фторхинолон

- Короткий курс терапии – 5 дней
- Пероральный прием 1 раз в сутки
- Отсутствие резистентности на территории РФ
- Обеспечивает более 6 месяцев без обострения ХОБЛ

veropharm 
ФАКТИВ

Гемифлоксацин, мезилат
таблетки 320 мг №5 и №7

107023 Россия, Москва
Барабанный переулок, 3

3, Barabanniy per.
107023 Moscow, Russia

Tel.: (495) 792-53-30
Fax: (495) 792-53-28

E-mail: info@veropharm.ru
www.veropharm.ru

Таблица 7
Побочные эффекты

Побочные эффекты, n = 149	n	%
Нарушения ЖКТ	7	4,7
Носовые кровотечения	1	0,7
Анемия	1	0,7
Эозинофилия крови	1	0,7
Боли в сухожилиях конечностей	1	0,7
Слабость	2	1,3
Сыпь	1	0,7
Стоматит	1	0,7

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Все участники исследования отметили удобную форму назначения данного препарата.

Обсуждение

Проведенное открытое несравнительное исследование продемонстрировало, что терапия препаратом гемифлоксацин высокоэффективна у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ: его клиническая эффективность по окончании терапии составила 94,4 %, а бактериологическая – 96,3 %. Гемифлоксацин хорошо переносился больными, не было отмечено развития серьезных побочных реакций.

Фторхинолоны достаточно широко используются при терапии обострений хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ. Препараты данного класса обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способность к высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте, высокая биодоступность (70–95 %) и возможность назначения в 1–2 приема [12]. Все фторхинолоны высоко активны в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, другим грамотрицательным бактериям и внутриклеточным патогенам [12]. Основным недостатком фторхинолонов ранних генераций (офлоксацина и цiproфлоксацина) является их невысокая активность по отношению к *S. pneumoniae*. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин) лишены данного недостатка и характеризуются высокой антипневмококковой активностью, в т. ч. и против мультирезистентных штаммов [13]. Длительный период полувыведения этих лекарственных средств и постбиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки.

Получены данные, что при обострениях ХБ и ХОБЛ новые фторхинолоны, по сравнению с антимикробными препаратами других классов, имеют более высокую микробиологическую эффективность и лучший профиль безопасности. Метаанализ *I.I. Siempos et al.*, основанный на 19 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов, фторхинолонов и амоксициллина / клавуланата при лечении больных с бактериальным

обострением ХБ [26]. Данный метаанализ показал, что клиническая эффективность антимикробной терапии практически не различалась в группах пациентов, получавших макролиды и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и макролиды. Однако микробиологическая эффективность оказалась достоверно ниже у больных, принимавших макролиды, по сравнению с больными, получавшими фторхинолоны (отношение шансов – 0,47; 95%-ный ДИ – 0,31– 0,69). У больных, принимавших фторхинолоны, по сравнению с пациентами, получавшими макролиды, реже наблюдались рецидивы обострения ХБ в течение ближайших 26 нед. после окончания антибиотикотерапии.

Во многих лабораторных исследованиях была показана высокая активность гемифлоксацина *in vitro* против штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих и не продуцирующих β -лактамазы [27–30]. Хотя *H. influenzae* является основным патогеном при обострении ХОБЛ, *S. pneumoniae* здесь – также существенный этиологический фактор [6]. Важным достоинством гемифлоксацина является его высокая активность по отношению к *S. pneumoniae* (самая высокая среди всех известных фторхинолонов) [16]. В последние годы увеличивается число штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к левофлоксацину [31, 32], и появляется все больше сообщений о связанной с этим клинической неэффективностью препарата [33–36]. Кроме того, также описаны и штаммы *H. influenzae*, резистентные к левофлоксацину [30], поэтому для уменьшения роста антибиотикорезистентности микроорганизмов предложено использовать самые мощные антибактериальные препараты в пределах каждого класса [37].

В исследовании *S. Sethi et al.* частота бактериальной эрадикации у больных с обострением ХБ, получавших терапию гемифлоксацином, в отдаленные сроки терапии составила 100 % для *H. influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, 83,3 % – для *M. catarrhalis*, 75,0 % – для *S. pneumoniae* и *S. aureus* [38]. Значения минимальных подавляющих концентраций (МПК), наблюдаемые в исследовании *S. Sethi et al.*, подтверждают превосходную активность гемифлоксацина *in vitro* против основных первичных респираторных патогенов *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *S. aureus* [38]. Для всех данных бактерий значения МПК₉₀ были $\leq 0,06$ мг/мл. Действие гемифлоксацина на первичные респираторные патогены *in vitro* было продемонстрировано также в других исследованиях, в которых сравнивали гемифлоксацин с β -лактамами и макролидами [27, 39–41].

Полученные нами данные (клиническая эффективность препарата по окончании терапии – 94,4 %) согласуются с результатами других недавно проведенных исследований по изучению клинической эффективности терапии гемифлоксацином при обострении ХОБЛ и ХБ: 86,8 % [42], 85,4 % [43], 91,5 % [44] и 93,2 % [45]. Более того, сегодня обсуждается возможность использования гемифлоксацина в виде терапии короткими курсами – в течение 5 дней [16].

Изучению эффективности 5-дневных курсов гемифлоксацина при обострении ХБ и ХОБЛ были посвящены 2 РКИ. В 1-м РКИ *S.Sethi et al.* проводили сравнение эффективности 5-дневной терапии гемифлоксацином в дозе 320 мг в сутки и 7-дневной терапии левофлоксацином в дозе 500 мг в сутки [38]. В исследовании участвовали 360 пациентов старше 40 лет с обострением ХБ. Среди всех участников исследования (*intention to treat* – ИТТ) клиническая эффективность в отдаленные сроки терапии (14–21-й дни) составила для гемифлоксацина 85,2 %, для левофлоксацина – 78,1 %. Клиническая эффективность для пациентов, завершивших исследование по протоколу (*per protocol* – РР), в группе гемифлоксацина составила 88,2 %, в группе левофлоксацина – 85,1 %. В сроки 28–35 дней от начала терапии клиническая эффективность (РР) была 83,7 % для гемифлоксацина и 78,4 % – для левофлоксацина, различие между группами составило 5,26 % (95%-ный ДИ – 3,83–14,34). Таким образом, при обострении ХБ клиническая эффективность терапии гемифлоксацином в течение 5 дней сравнима с таковой для терапии левофлоксацином в течение 7 дней, а в отдаленные сроки клиническая эффективность терапии гемифлоксацином даже выше, чем терапии левофлоксацином.

В РКИ *R.Wilson et al.* изучалась клиническая и бактериологическая эффективность гемифлоксацина в дозе 320 мг в сутки в течение 5 дней, в сравнении со ступенчатой терапией цефтриаксоном (1 г в сутки) и цефуросимом (1 000 мг в сутки) в течение 10 дней, у взрослых пациентов с обострением ХБ [42]. В исследовании участвовали 274 больных с обострением ХБ, госпитализированных в стационар, у большинства из них (> 90 %) ОФВ₁ составлял < 50 %_{долж.}, а количество обострений в год – около 4. Клиническая эффективность антибактериальной терапии в отдаленные сроки (21–28-й дни) у пациентов РР составила 86,8 % для гемифлоксацина и 81,3 % – для цефтриаксона / цефуросима (различие между группами – 5,5 %, 95%-ный ДИ – 3,9–14,9). У ИТТ клинический ответ имел место в 82,6 и 72,1 % случаев соответственно (различие между группами – 10,5 %, 95%-ный ДИ – 0,7–20,4). Средняя длительность пребывания в стационаре была 9 дней в группе гемифлоксацина и 11 дней – в группе цефтриаксона / цефуросима ($p = 0,04$). Обе схемы лечения хорошо переносились пациентами, и выраженность и тип побочных эффектов в обеих группах не различались.

Необходимо также обратить внимание, что и в нашем исследовании, и в работе *R.Wilson et al.* таблетированная форма антибактериального препарата была использована у госпитализированных больных ХОБЛ. Терапия гемифлоксацином *per os* у госпитализированных больных оказалась не только высокоэффективной, но и позволила снизить дополнительные расходы на парентеральное назначение лекарств в стационаре. Снижение длительности госпитализации больных на фоне терапии гемифлоксацином [42] также является выгодным экономическим аспектом в лечении госпитализированных больных [46].

Терапия гемифлоксацином в целом хорошо переносится больными. В настоящем исследовании частота НЯ составила ~ 10 %, наиболее частыми из них были симптомы со стороны ЖКТ. Все случаи НЯ были незначительными или умеренно выраженными и не требовали медикаментозной коррекции. По данным проведенных исследований, самыми частыми побочными эффектами при приеме гемифлоксацина являются головная боль, диарея и тошнота [38]. Частота появления сыпи при приеме гемифлоксацина составляет ~ 0,5 % [38]. Изменения продолжительности интервала QT не были выявлены ни у одного больного. Эти данные согласуются с объединенным анализом клинических испытаний безопасности применения гемифлоксацина у 137 пациентов, в которых также не было обнаружено никаких существенных различий в продолжительности интервала QT по сравнению с 122 пациентами контрольной группы [47].

Заключение

Выявлена высокая эффективность антибактериального препарата гемифлоксацин в терапии госпитализированных больных с обострением ХОБЛ: его клиническая эффективность по окончании лечения составила 94,4 %, бактериологическая – 96,3 %. Препарат хорошо переносится больными, незначительно взаимодействует с другими лекарственными средствами, не требует подбора дозы – каждый из этих факторов улучшает комплаенс пациентов к терапии. Эти свойства могут способствовать снижению резистентности микроорганизмов, что в настоящее время является актуальной задачей.

Список участников исследования

С.Н.Авдеев (Москва), Г.Е.Баймаканова (Москва), Т.Ш.Бетанели (Самара), Л.Д.Бриль (Саратов), В.Т.Бурлачук (Воронеж), А.А.Визель (Казань), Е.Н.Гайдар (Ростов), В.И.Гельвих (Краснодар), Л.П.Гольгрейм (Кемерово), М.Ю.Гольдин (Рязань), И.С.Добротина (Нижний Новгород), И.К.Еремеева (Ростов), С.В.Зеленый (Красноярск), Г.Л.Игнатова (Челябинск), Л.М.Куделя (Новосибирск), Л.Е.Кулешева (Брянск), И.В.Лещенко (Екатеринбург), Е.В.Ливерко (Тюмень), Т.Н.Литвинова (Ростов), Н.В.Позднякова (Смоленск), Е.С.Попова (Волгоград), Н.А.Поляков (Ярославль), С.Е.Романова (Ижевск), Р.Н.Стешенко (Саратов), Н.Г.Форсикова (Ставрополь), Р.Б.Хасанова (Пермь), А.Г.Чучалин (Москва).

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Available on: www.goldcopd.com
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (suppl. 41): 46s–53s.
3. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and

- lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1997; 52: 43–47.
 6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108 (suppl. 3): 43s–52s.
 7. Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A. Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds. *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002. 427–449.
 8. Fagon J.-Y., Chastre J., Trouillet J.-L. et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
 9. Soler N., Torres A., Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
 10. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
 11. Nouira S., Marghli S., Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020–2025.
 12. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Therap.* 2006; 19: 11–19.
 13. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
 14. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.* 1994; 6: 592–599.
 15. Yoo B.K., Triller D.M., Yong C.-S., Lodise T.P. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone approved for treatment of respiratory infections. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1226–1235.
 16. Blondeau J.M., Tillotson G. Role of gemifloxacin in the management of community-acquired lower respiratory tract infections. *Internat. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31: 299–306.
 17. 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: 51–57.
 18. 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.
 19. 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 pneumoniae: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin. Therapeut* 2002; 24: 1915–1936.
 20. 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: 708–720.
 21. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
 22. Beam T.R. Jr., Gilbert D.N., Lunin C.M., European Working Party. European guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. Munich: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993.
 23. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
 24. Cabello H., Torres A., Celis R. et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1137–1144.
 25. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
 26. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1127–1137.
 27. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N., and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 229–246.
 28. Rittenhouse S., McCloskey L., Broskey J. et al. In vitro antibacterial activity of gemifloxacin and comparator compounds against common respiratory pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45 (suppl. S1): 23–27.
 29. McCloskey L., Moore T., Niconovich N. et al. In vitro activity of gemifloxacin against a broad range of recent clinical isolates from the USA. *J. Antimicrob. Chemother* 2000; 45 (suppl. S1): 13–21.
 30. Biedenbach D.J., Jones R.N. Five-year analysis of Haemophilus influenzae isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones: prevalence results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 46: 55–61.
 31. Zhanel G.G., Palatnick L., Nichol K.A. et al. Antimicrobial resistance in respiratory tract Streptococcus pneumoniae isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 1867–1874.
 32. Karlowsky J.A., Draghi D.C., Thornsberry C. et al. Antimicrobial susceptibilities of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated in two successive respiratory seasons in the US. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 20: 76–85.
 33. Davidson R., Cavalcanti R., Brunton J.L. et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 520–521.
 34. Urban C., Rahman N., Zhao X.L. et al. Fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae associated with levofloxacin therapy. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 794–798.
 35. Nazir J., Urban C., Mariano N. et al. Levofloxacin resistant Haemophilus influenzae in a long-term care facility. In: Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA, September 27–30, 2002. San Diego; 2002. 96. C2–647.
 36. Anderson K.B., Tan J.S., File Jr. T.M. et al. Emergence of levofloxacin-resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 376–381.
 37. Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoro-

- quinolone studies. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (suppl. 3): S147–S156.
38. *Sethi S., Fogarty C., Fulambarker A.* A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2004; 98: 697–707.
39. *Blondeau J.* A review of clinical trials with fluoroquinolones with an emphasis on new agents. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000; 9: 383–413.
40. *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 the United States in 1999–2000. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 19: 33–37.
41. *Jones R.N., Biedenbach D.J.* Comparative activity of garenoxacin (BMS 284756), a novel desfluoroquinolone, tested against 8,331 isolates from community-acquired respiratory tract infections North American results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999–2001). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 45: 273–278.
42. *Wilson R., Langan C., Ball P. et al.*, Gemifloxacin 207 Clinical Study Group. 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: 242–249.
43. *Wilson R., Schentag J.J., Ball P.*, 068 Study Group. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin. Ther.* 2002; 24: 639–652.
44. *Ball P., Wilson R., Mandell L.A. et al.* Efficacy of gemifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J. Chemother.* 2001; 13: 288–298.
45. *File Jr. T.M., Sclemmer B., Garau J. et al.* Gemifloxacin versus amoxicillin / in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Chemother.* 2000; 12: 314–325.
46. *Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N. et al.* Treatment costs of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 1999; 21: 576–591.
47. *Cupo M., Pypstra R., Young C.* Safety of gemifloxacin in adult patients with respiratory and urinary tract infections. Seventh Conference of the Federation of Infection Societies, Manchester, U.K., 29 November-1 December 2000. Abstr. P28.

Поступила 22.01.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085.23