

А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова, Г.С.Нуралиева

Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности левофлоксацина при обострении ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, G.E.Baymakanova, G.S.Nuralieva

An open non-comparative trial of efficacy and safety of levofloxacin in acute exacerbation of COPD

Summary

The trial was aimed to evaluation of clinical and microbiological efficacy, safety and tolerability of levofloxacin in patients with moderate to severe acute exacerbation of COPD. There was an open, non-randomised prospective study involving 20 patients with acute exacerbation of COPD (16 males, 4 females, the average age, 63.1 ± 8.6 yrs; smoking history, 36.2 ± 14.3 pack/yrs). The drug was administered in the daily dose of 500 mg during 7 days (in 18 patients) or 1 000 mg during 14 days (in 2 patients with *Paeruginosa* isolated from sputum). Clinical and microbiological efficacy and tolerability were evaluated in 3, 7 and 14 days of the antimicrobial therapy. Clinical improvement in 3 days of the therapy was noted in 15 patients (75 %) and in 7 days in 19 patients (95 %). Significant improvement was found in lung function parameters (FEV_1 , from 40.5 ± 14.7 % pred. to 52.0 ± 18.6 % pred.; $p = 0.0001$; FVC, from 68.3 ± 21.3 % pred. to 77.6 ± 15.0 % pred.; $p = 0.005$). During the therapy, blood hemoglobin level ($p = 0.013$) and leukocytes count ($p = 0.001$) have decreased. Eradication and supposed eradication of pathogens were obtained in 81.8 % of the cases. The drug tolerability was considered as excellent in 85 % of the patients and good in 15 % of the patients. Adverse events were rare, mild and transitional and did not require withdrawal of the drug. Therefore, levofloxacin is an effective antimicrobial drug for treatment of moderate to severe acute exacerbation of COPD; clinical efficacy was 95 % and microbiological efficacy was 82 %. The drug is well tolerated and has a convenient dosing regimen.

Резюме

Цель исследования — оценить клиническую и микробиологическую эффективность, безопасность и переносимость левофлоксацина у больных с обострением ХОБЛ средней и тяжелой степени. В открытое нерандомизированное проспективное исследование включено 20 больных с обострением ХОБЛ — 16 мужчин, 4 женщины (средний возраст $63,1 \pm 8,6$ года) со стажем курения $36,2 \pm 14,3$ пачек / лет. Препарат назначали в дозе 500 мг в сутки в течение 7 дней (18 пациентов), больным, из мокроты которых выделены штаммы *P. aeruginosa*, — 1 000 мг в сутки 14 дней (2 пациента). Оценка переносимости и клинической и микробиологической эффективности терапии проводилась через 3, 7 и 14 дней от ее начала. Клиническое улучшение к 3-му дню терапии отмечено у 15 больных (75 %), к 7-му дню — у 19 больных (95 %). Достоверные положительные изменения у больных наблюдались в показателях ФВД (повышение $ОФВ_1$ с $40,5 \pm 14,7$ до $52,0 \pm 18,6$ %; $p = 0,0001$; повышение ФЖЕЛ с $68,3 \pm 21,3$ до $77,6 \pm 15,0$ %; $p = 0,005$). На фоне проводимой терапии отмечалось снижение уровня гемоглобина ($p = 0,013$) и лейкоцитов крови ($p = 0,001$). Эрадикация и предполагаемая эрадикация возбудителя наблюдались в 81,8 % случаев. Переносимость препарата была признана отличной у 85 % больных, хорошей — у 15 %. Побочные реакции были редкими, легкими и транзиторными и не требовали отмены препарата. Левофлоксацин является эффективным антибиотиком для терапии обострений ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения: его клиническая эффективность по окончании терапии составила 95 %, микробиологическая — 82 %. Препарат хорошо переносится больными, отмечен удобный режим дозирования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) широко распространена в современном обществе и является одной из ведущих причин летальности [1]. Основной причиной обращения пациентов с ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации [2]. Частые обострения у больных ХОБЛ приводят к снижению качества жизни [3] и, возможно, более быстрому прогрессированию заболевания [4]. Более того, тяжелое обострение, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является главной причиной смерти больных ХОБЛ [5].

Бактериальная инфекция считается ведущей причиной обострений хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ. По данным ряда исследований, бактериальные патогены выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ, чаще всего выделяют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella*

catarrhalis [6, 7]. У больных с тяжелой ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [8–10]. Своевременная адекватная антимикробная терапия позволяет значительно улучшить прогноз у таких пациентов [11].

К современным перспективным препаратам для терапии обострений хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ относятся респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). В отличие от препаратов более ранних поколений (офлоксацина, ципрофлоксацина), они обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae* [12]. При этом респираторные фторхинолоны высоко активны и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, а левофлоксацин рекомендован и для терапии инфекции *P. aeruginosa* [1]. Кроме того, удобен режим их дозирования: они применяются 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных [13].

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина при обострении ХОБЛ была продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [14–22]. В связи с появлением первого отчетственного дженерика левофлоксацина нами было проведено исследование его клинической и микробиологической эффективности, безопасности и переносимости у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

Пациенты

Критерии включения:

- установленный диагноз ХОБЛ средней и тяжелой степени согласно рекомендациям GOLD [1]: $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70 \%_{\text{долж.}}$, $\text{ОФВ}_1 < 80 \%_{\text{долж.}}$;
- мужчины и женщины от 40 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ;
- ≥ 2 признаков ХОБЛ по *Anthonisen* I-II [23] — усиление одышки, повышение продукции мокроты, увеличение гнойности мокроты;
- согласие участвовать в клиническом исследовании.

Критерии исключения:

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

По дизайну исследование было открытым несравнительным проспективным. Планировалось включить в него 20 пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара. Всем больным назначали левофлоксацин по 1 капсуле 500 мг внутрь; длительность антибактериальной терапии составляла 7 дней. В случае обнаружения в мокроте микроорганизма *P. aeruginosa* препарат назначался по 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Помимо этого, все пациенты получали стандартную общую терапию обострения ХОБЛ (бронхолитики, глюкокортикостерои-

ды, кислород и др.). Оценка клинической, микробиологической эффективности и переносимости терапии проводилась через 3, 7 и 14 дней от ее начала.

Оценка клинической эффективности

Симптомы обострения ХОБЛ (кашель, продукция мокроты, одышка) оценивали исходно, на 3-й, 7-й и 14-й дни от начала исследования. Оценка клинических симптомов (кашель, количество мокроты, одышка) во время визитов проводилась по 4-балльной шкале: 0 — нет симптома, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — сильная выраженность.

Клиническую эффективность оценивали по окончании антибиотикотерапии (7-й и 14-й дни от начала исследования) с учетом рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [24]. Клинический эффект считали высоким при исчезновении всех симптомов и объективных признаков инфекции, их возвращении к исходному уровню (до обострения), достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии. Дополнительным критерием достаточности антибиотикотерапии было уменьшение количества лейкоцитов крови и улучшение функциональных показателей.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась путем анализа кривой "поток—объем" на спироанализаторе *FlowScreen* (*Erich Jaeger*, Германия) перед началом антимикробной терапии и на 7-й день исследования. При анализе спирометрии использовались показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Результаты оценивали в сопоставлении с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [25].

Оценка бактериологической эффективности

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Порция мокроты, имеющая визуально наибольшую "гнойность", окрашивалась по *Граму*, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murray—Washington* — менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$) — исследовали на культуры микроорганизмов [26]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям NCCLS [27].

Микробиологическую эффективность лечения оценивали по окончании антибиотикотерапии (на 7-й день), используя критерии Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [24]. Эрадикацию, предполагаемую эрадикацию и колонизацию расценивали как положительный результат. Персистенцию, предпола-

гаемую персистенцию, рецидив, суперинфекцию и необходимость назначения альтернативной или дополнительной антибиотикотерапии в связи с резистентностью микроорганизма к левофлоксацину рассматривали как неудовлетворительный результат.

Оценка нежелательных явлений

Под нежелательными понимались любые неблагоприятные явления, наблюдаемые у пациентов во время приема антибиотика. Они оценивались по витальным функциям пациента и любым клинически значимым изменениям лабораторно-инструментальных обследований. Определялась степень тяжести нежелательных явлений (легкая, средняя, тяжелая) и ее связь с исследуемым препаратом.

Оценка переносимости

Переносимость антибиотикотерапии оценивалась однократно по окончании исследования по следующей шкале: отличная — отсутствие побочных эффектов; хорошая — легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства; удовлетворительная — умеренные побочные эффекты, необходимо назначение препарата для их устранения; плохая — выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Статистический анализ

Все данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий одноименных количественных показателей внутри группы определялись при помощи парного t-критерия *Student* и критерия *Wilcoxon*. Кроме того, для оценки различий показателей внутри группы использовался тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.*

Результаты исследования

Пациенты

Исследуемую группу составили 20 пациентов, госпитализированных в стационар клинического отдела НИИ пульмонологии в мае–сентябре 2006 г. Все они удовлетворяли критериям включения и исключения. В исследовании приняли участие в основном пожилые люди (средний возраст — $63,10 \pm 8,58$ года), большинство больных (90,0 %) курили. Длительность заболевания составила $11,5 \pm 5,8$ года (табл. 1).

Среди исследуемых преобладали пациенты с тяжелой стадией ХОБЛ (60,0 %), одинаково часто встречались больные со среднетяжелой и крайне тяжелой стадиями (по 20,0 %). Частота обострения болезни в год до 1 раза была у 3 больных, 1–2 раза в год — у 12, а ≥ 3 раз в год — у 5 пациентов. Из 20 больных ХОБЛ 17 имели сопутствующую патологию, из них 15 — по 2–4 сопутствующих заболевания. Среди сопутствующей патологии наиболее часто

Таблица 1

Характеристика больных (начало исследования)

Параметры	Значения
Мужчины / женщины	16 / 4
Средний возраст, лет	$63,10 \pm 8,58$
Стаж курения, пачек / лет	$36,20 \pm 14,26$
Длительность ХОБЛ, лет	$11,50 \pm 5,76$
Частота обострения ХОБЛ	$2,4 \pm 1,3$
Кашель, баллы	$2,10 \pm 0,45$
Мокрота, баллы	$2,00 \pm 0,32$
Одышка, баллы	$2,65 \pm 0,59$
ОФВ ₁ , %	$40,52 \pm 14,66$
SpO ₂ , %	$91,60 \pm 3,39$
ЧДД, мин ⁻¹	$22,10 \pm 2,10$
ЧСС, мин ⁻¹	$92,05 \pm 10,93$
Средняя t, °C	$36,80 \pm 0,35$
АДс, мм рт. ст.	$139,00 \pm 19,71$
АДд, мм рт. ст.	$81,50 \pm 8,13$

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — насыщение артериальной крови кислородом, ЧСС — частота сердечных сокращений, АДс — систолическое артериальное давление, АДд — диастолическое артериальное давление.

встречались ишемическая болезнь сердца (60,0 %) и артериальная гипертензия (55,0 %).

Ни один из 20 пациентов не выбыл из исследования из-за развития побочных эффектов. Продолжительность антибактериальной терапии у 18 больных составила 7,0 дней, а у 2 больных, у которых из мокроты были выделены штаммы *P. Aeruginosa*, — 14 дней. Исследуемые находились в стационаре в течение $10,5 \pm 2,9$ дня.

Оценка клинической эффективности

Практически у всех больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии левофлоксацином произошло клиническое улучшение. К 3-му и 7-му дням исследования наблюдались статистически значимое уменьшение кашля и одышки и снижение продукции мокроты

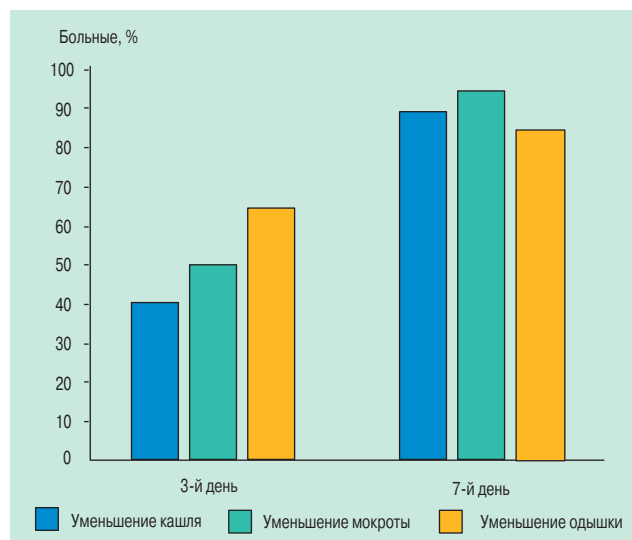


Рисунок. Изменение симптомов обострения ХОБЛ

Таблица 2
Динамика симптомов обострения ХОБЛ

Симптомы	1-й день	3-й день	7-й день	14-й день	p ANOVA
Одышка, баллы	2,65 ± 0,59	2,00 ± 0,46	1,90 ± 0,45	1,50 ± 0,42	0,003
Кашель, баллы	2,10 ± 0,45	1,75 ± 0,44	1,06 ± 2,34	1,00 ± 1,01	0,022
Продукция мокроты, баллы	2,00 ± 0,32	1,50 ± 0,51	1,00 ± 0,04	0,81 ± 0,32	0,007

(рисунок). Динамика основных клинических симптомов представлена в табл. 2. Клиническое улучшение к 3-му дню терапии отмечалось у 15 (75 %), к 7-му — у 19 (95 %) и к 14-му дню — у 19 пациентов (95 %). Таким образом, клиническая эффективность антибактериальной терапии левофлоксацином составила 95 %.

На фоне терапии левофлоксацином у больных ХОБЛ наблюдались достоверные положительные изменения функциональных показателей: повышение ОФВ₁ с 40,5 ± 14,7 до 52,0 ± 18,6 %, $p = 0,0001$; повышение ФЖЕЛ с 68,3 ± 21,3 до 77,6 ± 15,0 %, $p = 0,005$; повышение ЖЕЛ с 66,5 ± 20,2 до 79,6 ± 15,2 %, $p = 0,003$. Кроме того, снижался уровень гемоглобина (с 144,9 ± 20,1 до 137,8 ± 15,4 г/л; $p = 0,013$) и лейкоцитов крови (с 10,0 ± 3,3 до 8,0 ± 1,9 клеток × 10⁹/л; $p = 0,001$).

Оценка бактериологической эффективности

Из мокроты пациентов выделили 11 патогенных штаммов. Ведущим возбудителем был *S. pneumoniae*, он был высеян в диагностически значимых титрах у 5 пациентов, реже встречались *H. influenzae* (2 больных), *M. catarrhalis* (1 больной) и *S. aureus* (1 больной). В 2 случаях в мокроте обнаружены штаммы *P. aeruginosa*, что потребовало увеличить дозу препарата до 1 000 мг/сут.

К концу терапии была отмечена высокая бактериологическая эффективность левофлоксацина. Эрадикация и предполагаемая эрадикация патогенных микроорганизмов наблюдалась в 81,8 % случаев (9 из 11 штаммов), при этом в 100 % случаев достигнута эрадикация *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. У 1 больного выявлена персистенция *P. aeruginosa* (при этом у него отмечено снижение титра возбудителей от 10⁷ до 10³ КОЕ/мл), и у 1 пациента — персистенция *S. aureus* (табл. 3).

Побочные эффекты и переносимость препарата

Таблица 3
Микробиологический ответ на терапию в конце исследования

Возбудитель	Эрадикация (n)	Предполагаемая эрадикация (n)	Персистенция (n)
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	–
<i>H. influenzae</i>	1	1	–
<i>M. catarrhalis</i>	1	–	–
<i>S. aureus</i>	–	–	1
<i>P. aeruginosa</i>	–	1	1
Все патогены	5	4	2

При лечении левофлоксацином побочные явления наблюдались у 3 пациентов (диарея — 1, тошнота — 1, сухость во рту — 1). Все реакции были легкими и транзиторными, ни в одном случае не потребовалась отмена препарата. Изменений биохимических показателей и ЭКГ не было. Переносимость препарата была признана отличной у 85 %, хорошей — у 15 % больных. Все исследуемые отметили удобную форму назначения.

Обсуждение

Проведенное нами открытое несравнительное нерандомизированное исследование продемонстрировало, что терапия левофлоксацином эффективна у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения: его клиническая эффективность по окончании лечения составила 95 %, а микробиологическая — 82 %. Препарат хорошо переносился пациентами, не развивались серьезные побочные реакции.

Фторхинолоны достаточно широко используются при терапии обострений ХБ и ХОБЛ. Препараты данного класса обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способностью к высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте, высокой биодоступностью (70–95 %) и возможностью назначения в 1–2 приема [12, 28]. Все они проявляют высокую активность по отношению к *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, другим грамотрицательным бактериям, в том числе *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин и левофлоксацин), внутриклеточным патогенам [12, 28]. Главный недостаток фторхинолонов ранних генераций (офлоксацин и ципрофлоксацин) — невысокая активность по отношению к *S. pneumoniae*. Препараты новой генерации (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) лишены этого недостатка и характеризуются высокой антипневмококковой активностью, в том числе против мультирезистентных штаммов [29]. Длительный период полувыведения и постбиотический эффект позволяют назначать их 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 РКИ, был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов, фторхинолонов и амоксициллина / клавуланата при лечении больных с бактериальным

обострением ХБ [30]. Данное исследование показало, что клиническая эффективность антимикробной терапии практически не различалась у групп пациентов, получавших макролиды и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и макролиды. Однако она оказалась достоверно ниже у больных, принимавших макролиды, по сравнению с пациентами, получавшими фторхинолоны (отношение шансов (ОШ) — 0,47; 95%-ный доверительный интервал (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. Более высокая частота развития побочных реакций отмечена при использовании амоксициллина / клавуланата по сравнению с фторхинолонами (ОШ — 1,36; 95%-ный ДИ — 1,01–1,85).

Эффективность левофлоксацина при обострении ХБ и ХОБЛ достаточно хорошо изучена в крупных проспективных исследованиях. В мультицентровом открытом исследовании, проведенном в России, клиническая эффективность препарата в дозе 500 мг/сут в течение 7 дней при обострении ХБ (704 пациента) составила 97,5 % [31], что сопоставимо и с результатами нашего исследования. По данным различных РКИ у больных с обострением ХБ и ХОБЛ клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина была сравнима с цефуроксимом [14, 17, 18], цефаклором [15], азитромицином [19], гемифлоксацином [20], моксифлоксацином [22], а микробиологическая эффективность превосходила таковую у кларитромицина [21]. В открытом РКИ *A. Ruiz-Gonzalez et al.* сравнивались долгосрочные эффекты терапии левофлоксацином в дозе 500 мг в сутки в течение 10 дней и стандартной терапии (кларитромицин, цефуроксим, амоксициллин / клавуланат) в течение 10 дней у 116 пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделение неотложной терапии [32]. Группы больных ХОБЛ не различались между собой по летальности, числу повторных обострений, функциональным показателям, качеству жизни и продолжительности периода, свободного от обострений. Однако потребность в стационарном лечении при терапии левофлоксацином была достоверно меньше, чем при стандартной (33,6 и 65,8 %, $p = 0,02$). Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о возможности снижения числа госпитализаций, благодаря применению левофлоксацина при обострениях ХОБЛ.

К преимуществам левофлоксацина относится низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов при его использовании. В то время как во всем мире, в том числе и в России, отмечается тревожная тенденция повышения доли респираторных патогенов (в первую очередь, *S. pneumoniae*), устойчивых к пенициллину и макролидам, антибиотикорезистентность к новым фторхинолонам пока низка [33, 34]. По данным многоцентровых проспективных

исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II, проведенных в России в 1999–2005 гг., все изученные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину, независимо от их резистентности к другим антимикробным препаратам [34]. Для левофлоксацина минимальные подавляющие концентрации МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,5 мг/л и 1,0 мг/л соответственно.

Несомненным достоинством левофлоксацина является возможность его использования при осложненном обострении ХБ и осложненном обострении ХБ с факторами риска инфекции *P. aeruginosa* [1, 35], то есть практически у большинства таких больных, госпитализированных в стационар, что и было продемонстрировано в нашем исследовании. Установлено, что левофлоксацин в дозе 750 мг в сутки обладает достаточной активностью по отношению к синегнойной палочке [36]. У 2 больных с инфекцией *P. aeruginosa* мы использовали несколько большую дозу (1 000 мг в сутки), и при этом было достигнуто клиническое улучшение.

Привлекательной особенностью терапии левофлоксацином является его хорошая переносимость. В большинстве исследований этого препарата нежелательные явления встречались редко, носили транзиторный характер и не требовали его отмены [31]. Левофлоксацин характеризуется минимальным влиянием на интервал QT и, следовательно, минимальной вероятностью аритмогенных эффектов [37].

Выводы

Антибактериальный препарат левофлоксацин является эффективным антибиотиком для терапии обострений ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения: его клиническая эффективность по окончании терапии составляет 95 %, микробиологическая — 82 %. Флорацид хорошо переносится больными, не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата. Препарат удобен для приема и высоко оценивается больными.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2006 report is 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. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. и антимикроб. Химиотер.* 2005; 7 (3): 245–254.
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. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
13. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.* 1994; 6: 592–599.
14. De Abate C.A., Russel M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir. Care* 1997; 42: 206–213.
15. Habib M.P., Russell M., De Abate C.A., et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Infect. Dis. Clin. Practice* 1998; 7: 1–9.
16. Davies B.I., Maesen F.P. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 83–90.
17. Shah P.M., Maesen F.P., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 529–539.
18. Weiss L.R. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1414–1425.
19. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S., Treadway G. Efficacy and Safety of Azithromycin vs Levofloxacin in the Outpatient Treatment of Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772–777.
20. 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
21. Lode H., Eller J., Linnhoff A., Ioanas M. The evaluation of therapy-free interval in COPD patients study group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 947–953.
22. Urueta-Robledo J., Ariza H., Jardim J.R. et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: The Latin American Cohort. *Respir Med* 2006; 100: 1504–1511.
23. 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.
24. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. (eds.) with modifications by a European Working Party. Guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drugs. Published for: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease; 1993.
25. Quanjer Ph. H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
26. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (vol. 17). Philadelphia, PA: NCCLS; 1997; 1: M57–M100.
28. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19 (suppl. 1): 11–19.
29. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
30. 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.
31. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Фесенко О.В. Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита. *Пульмонология* 2002; 4: 71–78.
32. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbones X. et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 117–121.
33. Антибиотикорезистентность в России: Возбудители внебольничных инфекций. Available on <http://www.antibiotic.ru>.
34. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. и антимикроб. Химиотер.* 2006; 8 (1): 33–47.
35. Martinez F.J., Grossman R.F., Zadeikis N. et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 1001–1010.
36. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against Pseudomonas aeruginosa? *Chemotherapy* 2001; 47: 239–242.
37. Owens R.C. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 301–319.

Поступила 10.10.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-036.12-085.33