

Л.И.Дворецкий, А.Ю.Стрекачев

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА.
КАКОЙ АНТИБИОТИК ЯВЛЯЕТСЯ ОПТИМАЛЬНЫМ?**

ММА им. И.М.Сеченова

Дискуссии о пользе и оправданности антибактериальной терапии (АТ) при обострениях хронического бронхита (ХБ) трансформировались в проблему выбора оптимального антибактериального препарата (АП) среди широкого арсенала современных антимикробных средств, эффективность которых имеет различную степень доказательности. После получения убедительных доказательств о преимуществах АТ у больных обострением ХБ по сравнению с плацебо [1] появились многочисленные публикации результатов исследований сравнительной эффективности различных АП у данной категории пациентов.

**Принятие решения о назначении
антибактериальной терапии**

В клинической практике важно уметь определять показания к назначению АП больному обострением ХБ. Основанием для назначения АТ данной категории пациентов является диагностика инфекционного характера обострения, отвечающего критериям *Anthonesen N.R. et al.* [2] — наличие 3 основных признаков: увеличение объема мокроты, увеличение ее "гнойности" и усиление одышки (I тип обострения). Показанием для назначения АП может быть также наличие двух из вышеприведенных признаков (II тип обострения), но обязательным признаком при этом должна быть гнойная мокрота. Действительно, у амбулаторных больных ХБ имеется тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов [3].

При принятии решения о назначении АП больным обострением ХБ принципиально важным следует считать цель АТ, которая должна заключаться в эрадикации возбудителя [4].

Такой подход отвечает количественной концепции "падения и подъема" [5], согласно которой инфекционное обострение ХБ представляет собой воспалительный процесс нижних дыхательных путей, вызываемый микроорганизмами, концентрация которых превышает определенный количественный порог. При достижении порогового количества микроорганизмов происходит клиническая манифестация обострения. У больных с наличием многих модифицирующих факторов количество бактерий, вызывающих обострение, может быть невелико и не достигает критического порога (низкая бактериальная нагрузка).

Такие обострения с невысокой бактериальной нагрузкой обозначаются как слизистые с низкой вероятностью инфекционной природы. С другой стороны, при отсутствии модифицирующих факторов для появления клинических симптомов обострения требуется значительно большее количество микроорганизмов (высокая бактериальная нагрузка). В этих ситуациях обычно наблюдаются очевидные клинические и лабораторные признаки бактериальной инфекции (гнойная мокрота, большое число микроорганизмов в мокроте, высокая концентрация маркеров воспаления), что позволяет обозначать их как гнойные или инфекционные обострения. С позиций практикующего врача разграничение этих 2 типов обострения представляется важным, поскольку позволяет обосновать терапевтическую тактику. При наличии многих модифицирующих факторов и низкой микробной нагрузке АП могут зачастую оказываться неэффективными, но приобретают значительные преимущества у больных с отсутствием модифицирующих факторов и высокой бактериальной нагрузкой.

Появление у больного гнойной мокроты или усиление ее "гнойности" наряду с увеличением объема экспекторации свидетельствует о высокой бактериальной нагрузке, превышающей порог клинической манифестации обострения, и позволяет расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХБ.

Количественная гипотеза "падения и подъема" позволяет объяснить клиническое значение бактериальной инфекции в частоте и характере обострений, различном ответе на АТ у больных, продолжительности и качестве ремиссии, риске возникновения рецидивов.

Согласно обсуждаемой гипотезе, при полной эрадикации возбудителя время, требующееся для достижения в последующем количества микроорганизмов выше порога клинической манифестации, оказывается более длительным, что обеспечивает более продолжительную ремиссию и длительный безрецидивный период. В случаях неполной эрадикации микроорганизмов назначение АП лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные (рис. 1). С учетом вышеизложенного, назначение адекватного АП следует расценивать не только как способ купирования текущего, но и как профилактику последующих обострений ХБ.

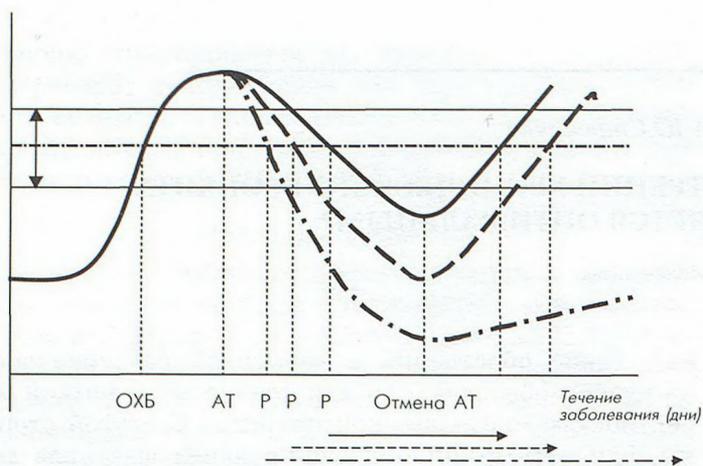


Рис. 1. Гипотеза "падения" и "подъема" обострений хронического бронхита (Miravittles M., 2003, с некоторыми модификациями)

ОХБ — обострение хронического бронхита; AT — антибактериальная терапия; P — ремиссия; горизонтальные стрелки — время наступления обострения в зависимости от степени эрадикации микроорганизма на фоне AT; вертикальная двойная стрелка — порог клинической манифестации обострений хронического бронхита, изменяющийся под влиянием различных факторов.

Выбор антибактериального препарата для лечения обострения ХБ

Проблема выбора адекватного АП имеет не только медико-социальное значение в связи с высокой заболеваемостью ХБ, частыми обострениями, трудопотерями и инвалидизацией, но приобретает также и фармакоэкономические аспекты с учетом довольно высокой стоимости современных АП, а следовательно, с необходимостью их обоснованного и рационального использования на основании доказательных рекомендаций.

При выборе оптимального АП основными ориентирами для практического врача являются:

- спектр антимикробной активности препарата;
- фармакокинетика/фармакодинамика;
- уровень региональной резистентности микроорганизмов;
- тяжесть обострения ХБ;
- данные об эффективности различных АП с позиций доказательной медицины и адекватной оценки.

Активность АП против этиологически значимых микроорганизмов при обострениях ХБ

Одним из основных критериев выбора первоначального АП у больных обострением ХБ является знание спектра микроорганизмов, в основном вызывающих развитие обострений, и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации.

По современным представлениям, инфекция является причиной обострения ХБ приблизительно у 80 % больных, причем бактериальная инфекция лежит в основе обострений ХБ в 40–50 % [6]. Основ-

ными возбудителями при некоторых географических вариациях являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. К более редким этиологически значимым бактериальным агентам относятся *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosae*. Около 40 % всех случаев обострений ХБ вызываются вирусами, среди которых основное значение имеют вирусы гриппа А и В, риновирусы, коронавирусы.

В последнее время опубликованы результаты целого ряда исследований, посвященных этиологической роли *C. pneumoniae* в развитии обострений ХБ. Частота выявления *C. pneumoniae* с помощью использования различных методов у больных обострениями ХБ колеблется в широких пределах — от 4–5 % до 30 % и более, что обусловлено, по-видимому, различной чувствительностью и специфичностью используемых методов исследования [7, 8, 9].

Имеются доказательства, полученные с помощью РСР персистирующей колонизации *C. pneumoniae* респираторных слизистых, что сопровождается ухудшением функциональных показателей [8]. Частота хламидийной инфекции у больных ХОБЛ выше, чем в сопоставимых по возрасту контрольных лиц [7]. Полагают, что хроническая хламидийная инфекция вносит свой вклад в развитие бронхиального воспаления, вызываемого табачным дымом и другими патогенными факторами внешней среды с последующим формированием необратимых патологических изменений бронхов с развитием бронхиальной обструкции. Кроме того, хламидийная инфекция может predispose к колонизации респираторных слизистых другими микроорганизмами, играющими важную роль в развитии обострений и прогрессировании ХБ (Blasi, 1997).

По данным нашего исследования, проведенного совместно с Н.В.Дубровской и соавт., среди 30 больных обострением ХБ выделена группа пациентов (10 чел.) с наличием антихламидийных IgM-антител, у которых выявлены некоторые клинические особенности течения заболевания. Так, больные с наличием IgM-антител были более старшего возраста, у них отмечались более высокие показатели температуры тела, большая продолжительность обострения и менее быстрый ответ на АТ.

Частота обнаружения *C. pneumoniae* у больных обострением ХБ и некоторые особенности течения обострения у данной категории пациентов дает основание включать в эмпирическую терапию АП с антихламидийной активностью. В то же время при отсутствии эффекта от АТ обострений ХБ β-лактамами следует учитывать вероятность клинического значения *C. pneumoniae* при обострениях ХБ.

Таким образом, этиологически значимые микроорганизмы при обострении ХБ требуют назначения АП, максимально перекрывающих весь возможный этиологический спектр, в т. ч. и атипичных возбудителей.

С этих позиций оптимальными препаратами следует считать макролиды и респираторные фторино-

лоны нового поколения (моксифлоксацин, левофлоксацин).

У большинства больных ХБ эффективны макролиды, несмотря на регистрируемую к ним резистентность *S. pneumoniae* и низкую природную чувствительность *H. influenzae*. Высказывается предположение, что данный эффект может быть частично обусловлен противовоспалительной активностью макролидов. Среди макролидов используются главным образом азитромицин и кларитромицин, обладающих наибольшей активностью по отношению к *H. influenzae* — основного этиологически значимого микроорганизма при обострениях ХБ. Наибольшей антигемофильной активностью среди всех макролидов обладает азитромицин, в то время как активность кларитромицина в отношении *H. influenzae* возрастает вследствие синергизма с его метаболитом 14-гидроксикларитромицином.

Фармакокинетика и фармакодинамика АП

Основными требованиями к АП для лечения обострений ХБ являются концентрация препарата в бронхиальном содержимом, период полувыведения, отсутствие взаимодействия с другими медикаментами. Поскольку реальная этиологическая роль *S. pneumoniae* — внутриклеточный микроорганизм, при обострениях ХБ важным свойством препарата следует считать концентрацию его внутри клетки. Способностью накапливаться в высокой концентрации в клетках обладают макролиды и фторхинолоны. Концентрация макролидов в моноцитах, нейтрофилах, макрофагах и фибробластах превышает таковую в сыворотке в десятки (а для азитромицина — в сотни) раз.

Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин) характеризуются оптимальными фармакокинетическими свойствами — практически полной биодоступностью при приеме внутрь, высокой концентрацией внутри клеток и в бронхиальном содержимом, длительным периодом элиминации, обеспечивающем удобное дозирование препарата, отсутствием клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Тяжесть обострения ХБ

Поскольку АТ обострений ХБ носит эмпирический характер, при выборе оптимального АП целесообразна стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения. При легком обострении наиболее частыми клинически значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae* (нетипируемые и некапсулированные формы), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. При более тяжелых обострениях (выраженная дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), требующих нередко госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес вышеназванных микроорганизмов снижается и увеличивается доля *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы, грам-негативных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

Факторы риска колонизации *P. aeruginosa* при обострении ХБ включают частые назначения АП (не менее 4 раз за последний год), тяжесть обострений (ОФВ₁ ниже 30 % от должного), выделение данного микроорганизма при предыдущих обострениях или колонизация в стабильном периоде заболевания.

Препаратами первого ряда у больных нетяжелыми обострениями ХБ являются амоксициллин или амоксициллин/клавулановая кислота, макролиды новых поколений (азитромицин, кларитромицин). При тяжелых обострениях предпочтительнее цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим) или 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон в/в), респираторные фторхинолоны. Наличие и учет факторов риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, позволяет обосновать назначение АП с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, цефтазидим, цефипим) [10].

Антибиотикорезистентность

Важным свойством АП, назначаемого больным обострением ХБ, является минимальный уровень резистентности к нему основных этиологически значимых микроорганизмов. Особое значение микробная резистентность приобретает у больных с факторами риска (пожилой возраст, предшествующая терапия АП, наличие тяжелой сопутствующей патологии и др.). Наиболее реальна резистентность *S. pneumoniae* к пенициллинам и макролидам (перекрестная резистентность), а также рост частоты штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазу.

В одном из исследований [11] у больных обострением ХБ, леченных АП (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, ципрофлоксацин, макролиды), отмечена более низкая частота рецидивов на протяжении 14 дней после стихания обострения, по сравнению с больными, не получавшими АП. В то же время оказалось, что среди пациентов, леченных амоксициллином, частота рецидивов выше, чем у больных, не получавших АП, что, по мнению исследователей, может быть связано с высоким риском развития устойчивости возбудителей к β-лактамам, которая составляет для *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* 34, 30 и 32 % соответственно. К другим назначаемым в исследовании АП резистентность *S. pneumoniae* была ниже 10 %, за исключением эритромицина (уровень резистентности 12 %) и триметоприм-сульфаметоксазола (уровень резистентности 18 %).

По данным *M. Niederman* [12], до 40 % *S. pneumoniae* оказываются пенициллинорезистентными, причем в 26,5 % отмечается промежуточная резистентность, а в 17,5 % — высокий уровень резистентности. Наряду с этим, продукция β-лактамаз *H. influenzae* была выявлена в 37 % изолированных штаммов, а *M. catarrhalis* достигала 95 %.

Если действие β-лактамаз, продуцируемых *H. influenzae*, может быть преодолено назначением защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавулановая кислота), то резистентные *S. pneumoniae*

оказываются нечувствительными к защищенным пенициллинам. Имеются, однако, данные, что амоксициллин/клавуланат оказывается эффективен в отношении *S. pneumoniae* с низкой чувствительностью к пенициллину. Такая активность обусловлена оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата, позволяющими создавать высокую МПК для резистентного *S. pneumoniae*. Особенно данный эффект выражен при использовании амоксициллин/клавуланата в дозе 875/125 мг.

В настоящее время регистрируется невысокий уровень резистентности к респираторным фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин), в связи с чем назначение этих препаратов следует считать оправданным при обострениях ХБ, особенно в ситуациях с высокой вероятностью антибиотикорезистентности.

Вместе с тем следует помнить и об опасности развития резистентности к респираторным фторхинолонам в случаях их частого, нерационального использования у больных обострением ХБ. Так, уже сообщалось о выделении 10 резистентных к левофлоксацину штаммов *S. pneumoniae* у больных обострением ХБ [12]. Основными причинами формирования лекарственной резистентности к фторхинолонам является их нерациональное назначение. Среди 100 больных, леченных в стационаре фторхинолонами, у 81 не было должных показаний к их назначению (отсутствие инфекции, возможность назначения других АП). Среди 19 больных, у которых имелись показания к назначению фторхинолонов, только в одном случае использовались адекватные дозы и длительность терапии [12].

Данные сравнительных исследований эффективности АП при лечении обострений ХБ

При выборе оптимального АП у больных обострением ХБ следует учитывать результаты сравнительных исследований на основании адекватной оценки эффективности и учета различных факторов, влияющих на эффективность АП. Оценка эффективности АП приобретает важное методологическое значение при проведении многоцентровых клинических исследований, целью которых является изучение антибактериальной активности, последующей регистрации АП и обоснованных доказательных рекомендаций к дальнейшему использованию его в клинической практике. От того, насколько клиническое исследование будет соответствовать современным требованиям, в частности используемым критериям оценки эффективности, будет зависеть обоснованность рекомендаций к назначению исследуемого АП больным обострением ХБ и использования соответствующих методов оценки эффективности назначенного АП в клинической практике.

С позиции значения микробной эрадикации при АТ, оценка эффективности назначенного АП должна основываться не столько на купировании клинических симптомов обострения, сколько на обеспечении

длительного безрецидивного периода и качества достигнутой ремиссии. Такой подход представляется важным для клинициста, поскольку эффективность назначенного АП, а, следовательно, и рекомендации относительно дальнейшего его применения в соответствующих ситуациях определяется главным образом отдаленными результатами.

На результаты эффективности АП при обострении ХБ могут оказывать влияние различные факторы, отражающие некоторые особенности клинической ситуации. Такими факторами, негативно влияющими на результаты АТ обострений ХБ, являются следующие:

- возраст больных старше 65 лет;
- длительность течения ХБ более 10 лет;
- наличие более 2 обострений ХБ в течение предшествующего обострению года;
- наличие бронхиальной обструкции (ОФВ₁ менее 60 % от должного);
- сопутствующая сердечная патология;
- предшествующая терапия глюкокортикоидами.

Учет вышеуказанных факторов при выборе АП у больных обострением ХБ позволяет назначить препарат, более адекватный данной ситуации, особенно если были получены доказательные данные не только о его непосредственных, но и об отдаленных эффектах.

В многочисленных исследованиях сравнительной эффективности АП наиболее многообещающими оказались респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), обладающие улучшенной фармакокинетикой, широким спектром активности, включающим в себя основные этиологически значимые микроорганизмы при инфекционных обострениях ХБ, низким уровнем резистентности к ним микроорганизмов. Среди респираторных фторхинолонов в нашей стране зарегистрированы моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин.

У 401 больного обострением ХБ проведено сравнительное исследование эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина (400 мг в день) и азитромицина (500 мг в 1-й день и 250 мг в течение 4 дней). Эффективность и безопасность назначаемых антибиотиков была одинаковой, однако в группе больных, получавших моксифлоксацин, отмечалось более быстрое разрешение симптомов заболевания и возвращение к повседневной активности. На 3-й день лечения большее количество больных отмечало значительное улучшение и возвращение к трудовой деятельности [13]. В другом исследовании [14], в котором также изучалась сравнительная клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина и азитромицина, эрадикация этиологически значимых микроорганизмов на 3-й день лечения была выше в группе больных, получавших моксифлоксацин.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании [15] изучалась клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина (400 мг однократно в сутки в течение 5 дней) и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки в течение

7 дней) у больных обострением ХБ [8]. Основными патогенами, выделенными из мокроты, были *H. influenzae* (37 %), *S. pneumoniae* (31 %), *M. catarrhalis* (18 %). При одинаковой клинической эффективности обеих препаратов бактериологическая эффективность при назначении моксифлоксацина и кларитромицина достигалась у 77 % и 62 % больных соответственно. В приведенном исследовании показано, что динамика клинических симптомов обострения оказывается менее чувствительным признаком при сравнительной оценке эффективности АП, чем бактериологическое исследование мокроты.

Немаловажным фактором, определяющим преимущество нового АП при прочих равных условиях, следует считать стоимость лечения обострения. При этом следует учитывать, что стоимость АП не всегда эквивалентна стоимости лечения, поскольку фармакоэкономические показатели оцениваются с точки зрения стоимость/эффективность.

При фармакоэкономической оценке обострений ХБ показано, что неэффективность АТ с необходимостью последующей госпитализации больных значительно увеличивает стоимость лечения. В то же время при снижении частоты неэффективности на 50 % стоимость лечения обострения снижается на 33 % [13].

В одном из исследований [16], в котором впервые сравнивали эффективность моксифлоксацина (400 мг/сут 5 дней) с парентеральными цефалоспоридами (цефтриаксон в/м 1 г/сут 7 дней) были показаны фармакоэкономические преимущества моксифлоксацина при сопоставимой клинической и бактериологической эффективности обоих АП. Клинический эффект при лечении моксифлоксацином и цефтриаксоном наблюдался у 90,6 % и 89,0 %, а бактериологический — у 94,1 % и 90,7 % больных соответственно. Частота микробной эрадикации составляла 91,7 % и 93,3 % соответственно. При дальнейшем наблюдении за больными в течение 6 мес. рецидив в группе больных, получавших моксифлоксацин, зарегистрирован в 23,3 %, в то время как при лечении цефтриаксоном — у 28,3 % ($p > 0,05$). Отмечена также более низкая стоимость лечения при лечении моксифлоксацином (из-за менее частых госпитализаций). Стоимость лечения включала в себя стоимость препарата, госпитализации обследований, визитов больных, сопутствующей терапии. Непрямые расходы на лечение заключались в днях потери трудоспособности. Лечение моксифлоксацином позволило уменьшить затраты на лечение на 226,57 евро и на 448,23 евро на больного.

В другом исследовании 7 223 больных обострением ХБ лечили моксифлоксацином в течение 5 дней (67 %) или 6–7 дней (20,7 %). Результаты сравнивали с эффективностью предшествующего лечения макролидами. По данным врачебной оценки, у 75,9 % больных отмечалось излечение, а у 22,3 % — улучшение. У 75 % больных наблюдалось улучшение состояния в течение первых 3 дней лечения, а у 94,9 % больных — в течение 5 дней. Средний срок наступле-

ния ремиссии на фоне лечения моксифлоксацином составлял 6,2 дня. Свыше 70 % врачей отметили более быстрое наступление ремиссии при лечении моксифлоксацином, чем при предшествующей терапии макролидами. 97,8 % больных расценивали переносимость моксифлоксацина как "очень хорошую" или "хорошую" [17]. Несмотря на большое число наблюдаемых больных, дизайн данного исследования полностью отвечает требованиям доказательной медицины и, кроме того, оценивался лишь ближайший клинический эффект (темпы регресса клинической симптоматики, сроки наступления ремиссии). Тем не менее исследователям удалось продемонстрировать эффективность 5-дневных курсов моксифлоксацина и его хорошую переносимость, что существенно для амбулаторного лечения больных обострением ХБ с точки зрения высокой комплайентности.

В многоцентровом исследовании IMPAC сравнивалось время наступления ремиссии у больных обострением ХБ на фоне лечения моксифлоксацином и другими АП (амоксцилин/клавуланат, цефуросим, кларитромицин, азитромицин). Моксифлоксацин вызывал регресс клинических симптомов обострения быстрее, чем препараты сравнения. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании моксифлоксацин впервые использовался при лечении среднетяжелых и тяжелых обострений ХБ [18].

В течение 2001–2002 г. 252 испанских врача общей практики оценивали темпы регрессии основных симптомов обострения ХБ (увеличение объема мокроты, ее гнойности и усиление одышки). При эмпирическом назначении моксифлоксацина (400 мг/сут в течение 5 дней), амоксициллин/клавуланата (625 мг 3 раза в сутки 10 дней) и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки 10 дней). В исследование, обозначенное как EFEMAP-исследование, было включено 1 456 больных. К 3-му дню после назначения АТ моксифлоксацина, амоксициллин/клавуланата и кларитромицина исчезновение клинических симптомов обострения наблюдалось у 20, 9,6 и 6,5 %, а через 5 дней — у 49, 26,5 и 30 % соответственно ($p < 0,001$). Через 10 дней от начала АТ число больных с ремиссией было одинаковым в исследованных группах [19].

В большом постмаркетинговом исследовании эффективности и переносимости моксифлоксацина (400 мг/сут 5 дней) у 7 936 больных обострением ХБ [20]. Участвующие в исследовании врачи представили следующие результаты: излечение — 75,9 %, улучшение — 21,0 %, отсутствие эффекта — 1,2 %, отсутствие оценки — 1,8 %.

Недостатком большинства представленных исследований, касающихся оценки эффективности АП, в т. ч. и респираторных фторхинолонов при обострении ХБ является отсутствие или недостаточная длительность наблюдения за больными после ликвидации обострения. Между тем АП не может считаться оптимальным, если его эффективность оценивается только на основании непосредственного клинического эффек-

та без учета продолжительности и качества ремиссии. Именно длительность ремиссии, частота и сроки наступления очередных обострений, необходимость последующих назначений антибиотиков, госпитализация больных по поводу основного заболевания отражают качество жизни больных, достигнутое на фоне лечения, а, следовательно, и эффективность использованного АП.

Поэтому истинная эффективность антибиотиков при обострении ХБ должна определяться на основании длительного мониторинга больных после купирования обострения. Основными критериями эффективности АП следует считать:

- сроки наступления и частоту последующих обострений ХБ;
- тяжесть последующих обострений (декомпенсация сопутствующей патологии, дыхательная недостаточность, необходимость госпитализации и т. д.);
- потребность в назначении АП;
- качество жизни больных после купирования обострения ХБ;
- затраты на лечение, связанное с наступившим обострением.

Недавно проведено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в двух параллельных группах исследование сравнительной эффективности моксифлоксацина (400 мг/сут. в течение 5 дней) и стандартных АП (амоксциллин — 500 мг 3 раза в сут. 7 дней, цефуроксим аксетил — 250 мг дважды в сут. 7 дней и кларитромицин — 500 мг дважды в сут. 7 дней) при обострении ХБ (*MOSAIC*-исследование) — [21]. В исследовании *MOSAIC* были получены следующие результаты:

- 5-дневный курс лечения моксифлоксацином способствовал более быстрому наступлению ремиссии по сравнению с 7-дневным курсом стандартной терапии;
- преимущества моксифлоксацина были выявлены у больных с различными неблагоприятными прогностическими факторами (число предшествовавших обострений ХБ в предыдущий год, возраст больных, наличие и выраженность бронхиальной обструкции, длительность заболевания ХБ, наличие сопутствующей легочной и сердечной патологии);
- моксифлоксацин способствовал более эффективной бактериологической эрадикации, по сравнению с препаратами сравнения;
- потребность в назначении антибиотиков при обострениях ХБ в последующем была больше у больных в группах сравнения;
- интервалы между очередным обострением ХБ были больше в группе больных, леченных моксифлоксацином, чем при лечении стандартными АП.

В данном исследовании моксифлоксацин оказывал более выраженный непосредственный клинический эффект, в том числе у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также бактериологический эффект (более эффективная микробная эрадикация). Существенным оказалось большая продол-

жительность и качество ремиссии после лечения моксифлоксацином по сравнению с препаратами сравнения.

Дизайн *MOSAIC*-исследования, использованные критерии оценки эффективности с учетом различных факторов, влияющих на результаты лечения, длительный период наблюдения за больными позволяет считать полученные результаты наиболее достоверными.

Нами было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности моксифлоксацина и макролидов с акцентом на оценку продолжительности и качества ремиссии у больных обострением ХБ [22]. 29 больных получали моксифлоксацин однократно в суточной дозе 400 мг внутрь в течение 5 дней. 31 больной получали различные макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин) — (МР) в течение 7 дней. Средний возраст больных в обеих группах составлял 58,1 и 57,3 года, длительность ХБ — 10,8 и 11,8 лет соответственно. Число обострений ХБ в предыдущие годы было одинаковым в исследованных группах больных. После окончания лечения больные наблюдались на протяжении 12 мес.

Скорость снижения основных симптомов заболевания была значительно выше у пациентов, получавших моксифлоксацин. Ремиссия была получена в группе моксифлоксацина и МР у 96,6 % и 93,5 % больных соответственно. Минимальный срок очередного обострения ХБ после окончания лечения в группе моксифлоксацина был 107 дней, в то время как среди больных, получавших МР — 14 дней. При последующем наблюдении за больными обострения ХБ через 6 и 12 мес., требующие назначения АП, зарегистрированы у 3,6 % и 15,4 % в группе, леченной моксифлоксацином. В то же время среди больных, получавших различные МР частота обострений ХБ, потребовавших назначения АП, через 6 и 12 мес. составляла 17,2 % и 44,0 % соответственно. Средняя продолжительность безрецидивного периода у больных, леченных МР была на 49 дней выше, чем после лечения МР (рис. 2).

Следует также отметить, что скорость снижения основных симптомов заболевания была значительно выше у пациентов, получавших моксифлоксацин, в сравнении с группой макролидов (рис. 3).

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты рандомизированных многоцентровых исследований сравнительной эффективности АП при лечении обострений ХБ, в т. ч. и собственные наблюдения свидетельствуют о целом ряде преимуществ респираторного фторхинолона моксифлоксацина, которые могут быть сведены к следующим:

- высокая активность против основных этиологически значимых микроорганизмов, в т. ч. и атипичных возбудителей при обострениях ХБ;
- активность против штаммов, резистентных к β-лактамам и макролидам;
- эффективность у больных с высоким риском плохого ответа на АТ;



Рис. 2. Частота инфекционных обострений хронического бронхита через 6 и 12 мес. после окончания лечения моксифлоксацином или макролидами

- сравнимая эффективность коротких (5-дневных) курсов АТ;
- удобство применения (прием внутрь, короткие курсы) и хорошая переносимость;
- длительность безрецидивного периода;
- фармакоэкономические преимущества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; 273: 957–960.
2. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
3. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
4. Dagan R., Rlugman K.P., Craig W.A., Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in the respiratory tract is an important aim of antimicrobial therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47: 129–140.
5. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease when are bacteria important? *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 36): 9–19.
6. Anzueto A.R., Schaberg N. Acute exacerbations of chronic bronchitis. Science Press Ltd.; 2003.
7. Blasi F. Atypical pathogens in respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 171–181.
8. Blas F. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis. *Thorax* 2002; 57: 672–676.
9. Erkan L., Uzun O., Katar D. et al. Infective etiology of acute exacerbation of COPD (AECOPD). *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): P3200.
10. Balter M.S., LaForge G., Low D.E. et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can. Respir. J.* 2003; 10 (suppl. B): 3B–32B.
11. Adams S.G., Melo J., Luther M., Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.

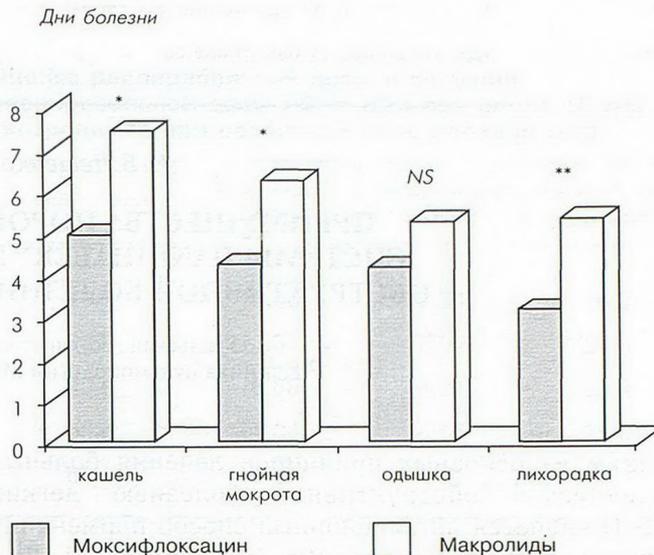


Рис. 3. Скорость снижения основных симптомов заболевания на фоне лечения моксифлоксацином и макролидами

* — $P < 0.01$; ** — $P < 0.001$; NS — статистически недостоверно

12. Kreis S.R., Herrera N., Golzar N., Fuller H.D. et al. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *JCOM* 2000; 7 (12): 33–37.
13. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H. et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin versus azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2000; 94: 1029–1034.
14. Wilson R., Kubin R., Ballin I. et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 501–513.
15. Grassi C., Casali L., Curti E. et al. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J. Chemother.* 2002; 14: 597–608.
16. Bauer T., Landen H. Rapid resolution of symptoms with moxifloxacin therapy in 7223 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Comparison with prior macrolid treatment. *Clin. Drug Invest.* 2002; 22: 641–651.
17. Miravittles M., Murio C., Guerro T. et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123: 784–791.
18. Miravittles M., Ilor C., Naberan K. et al. Effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Clin. Drug Invest.* 2004; 24: 63–72.
19. Landen H., Bauer T. Efficacy, onset of action and tolerability of moxifloxacin in patients with community-acquired pneumonia: results of postmarketing surveillance study. *Clin. Drug Invest.* 2001; 21: 801–811.
20. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953–964.
21. Yakovlev S., Dvoretzky L., Nonikov V. et al. Comparative assessment of moxifloxacin and macrolides in acute exacerbation of chronic bronchitis: clinical efficacy and influence on the long-term prognosis. *ECCMID*; 2004.

Поступила 24.09.04