

# Применение препарата Таваник (левофлоксацин) в реальной клинической практике в России у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (исследование TAUREL)

С.В.Яковлев

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока вследствие бронхиальной обструкции, неуклонно прогрессирующим течением, в котором выделяют периоды ремиссии и обострения. Надежные и точные эпидемиологические данные по распространенности ХОБЛ отсутствуют. Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ страдают от 4 до 15% взрослого населения [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевание ежегодно становится причиной смерти более 2,75 млн человек [3]. Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года [4, 5]. Как показали недавно проведенные исследования, именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [6, 7].

Инфекции являются причиной обострений ХОБЛ в 50–80% случаев и от своевременности и адекватности назначения антибиотиков во многом зависит скорость прогрессирования заболевания. По мере расширения арсенала антибактериальных препаратов (АБП) основной проблемой для клиницистов при лечении больных с обострением ХОБЛ становится выбор оптимального антибиотика, отвечающего современным требованиям эффективности и безопасности. В настоящее время для лечения больных с инфекционным обострением ХОБЛ обычно рекомендуются β-лактамы, макролиды или респираторные фторхинолоны.

В этиологической структуре обострения ХОБЛ доминируют два возбудителя – *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, однако у пациентов с тяжелым течением обострения ХОБЛ, выраженной бронхиальной обструкцией и наличием бронхоэктазов круг потенциальных возбудителей расширяется (энтеробактерии, стафилококки, синегнойная палочка), что требует назначения антибиотиков широкого спектра. Сложности антибактериальной терапии больных ХОБЛ объясняются не только широким кругом потенциальных возбудителей, но и распространением в популяции антибиотикорезистентных микроорганизмов. В России в последние годы актуальна проблема устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам, стали регистрироваться устойчивые штаммы к цефалоспорином III поколения.

Многочисленные контролируемые исследования обычно демонстрируют одинаковую клиническую эффективность разных антибиотиков при обострении хронического бронхита, хотя сравниваемые препара-

ты могут существенно отличаться по уровню активности в отношении наиболее типичных возбудителей заболевания. В частности, макролидные антибиотики, широко применяемые при обострении ХОБЛ, характеризуются очень слабой природной активностью против гемофильной палочки (ответственной за 1/2 всех случаев обострения хронического бронхита) и существенно уступают по этому показателю β-лактамам и фторхинолонам. Эффективность аминопенициллинов, обычно рекомендуемых для лечения легких случаев обострения ХОБЛ, может существенно снижаться в случае более тяжелых обострений и выраженной бронхиальной обструкции, так как препараты не обладают природной активностью против энтеробактерий и синегнойной палочки, значение которых в этих случаях возрастает [8]. У наиболее тяжелых и проблемных пациентов с обострением ХОБЛ (коморбидность, выраженная бронхиальная обструкция) наиболее перспективными и эффективными антибиотиками являются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), характеризующиеся высокой природной активностью против всех актуальных возбудителей ХОБЛ при минимальном уровне устойчивости.

Клинические рекомендации по антибактериальной терапии обострений ХОБЛ обычно основаны на результатах рандомизированных исследований, проведенных в процессе регистрации антибиотика. Однако в такие исследования обычно включаются нетяжелые пациенты с относительно благоприятным прогнозом. Большинство протоколов регистрационных исследований исключает больных с серьезной сопутствующей патологией, тяжелым обострением, получавших предшествующую антибактериальную терапию; в некоторых исследованиях лимитирован возраст пациентов. То есть в исследованиях обычно не анализируются случаи заболевания с более серьезным прогнозом и те клинические ситуации, при которых можно ожидать этиологическую роль возбудителей с более высоким уровнем антибиотикорезистентности. В большинстве проведенных ранее клинических исследований эффективность антибиотиков при обострении ХОБЛ оценивалась на основании динамики клинических симптомов обострения заболевания, в частности на основании критериев, предложенных N.Anthonisen. С учетом анализа указанных критериев практически во всех сравнительных исследованиях было показано отсутствие значимых различий в эффективности β-лактамов, макролидов и респираторных фторхинолонов.

Однако наиболее важным результатом антибактериальной терапии является не столько наступление ремиссии, которая при обострениях ХОБЛ может, как известно, наблюдаться спонтанно, сколько ее полноцен-

ность и продолжительность, обеспечивающие качество жизни больного ХОБЛ. Поэтому истинная эффективность того или иного антибиотика при обострении ХОБЛ в конечном счете должна определяться на основании длительного мониторинга больных после купирования обострения.

Учитывая сказанное, мы спланировали исследование эффективности и безопасности препарата Таваник у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ в реальной клинической практике, т.е. не ограничивая исследователей при включении пациентов по тяжести заболевания и выраженности бронхиальной обструкции.

Целью настоящего исследования было изучить клиническую эффективность препарата Таваник у больных с инфекционным обострением ХОБЛ, оценить длительность периода ремиссии и частоту госпитализаций при наблюдении за пациентами в течение 12 мес после окончания терапии.

## **Материал и методы**

### **Пациенты**

В исследование включались амбулаторные пациенты с документированным диагнозом инфекционного обострения ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения, не требующие госпитализации.

Критерии включения:

- Пациенты женского и мужского пола 18 лет и старше.
- Пациенты с ранее установленным диагнозом ХОБЛ.
- Пациенты с частотой обострения два и более за последний год.
- Пациенты, которым врач назначил левофлоксацин (Таваник) 500 мг/сут в течение минимум 5 дней с возможностью последующего наблюдения в течение 12 мес.
- Пациенты, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения:

- Гиперчувствительность в анамнезе к фторхинолонам.
- Любые сопутствующие заболевания или состояния, не позволяющие оценить результаты проводимого лечения.
- Пациенты, уже включенные в другие научные проекты или клинические исследования.
- Необходимость стационарного лечения.
- Первичный или вторичный иммунодефицит.
- Наличие рентгенологических признаков пневмонии.

Пациенты могли досрочно прекратить участие в исследовании по собственному решению, в любое время и по любой причине, или по решению исследователя.

### **Дизайн исследования**

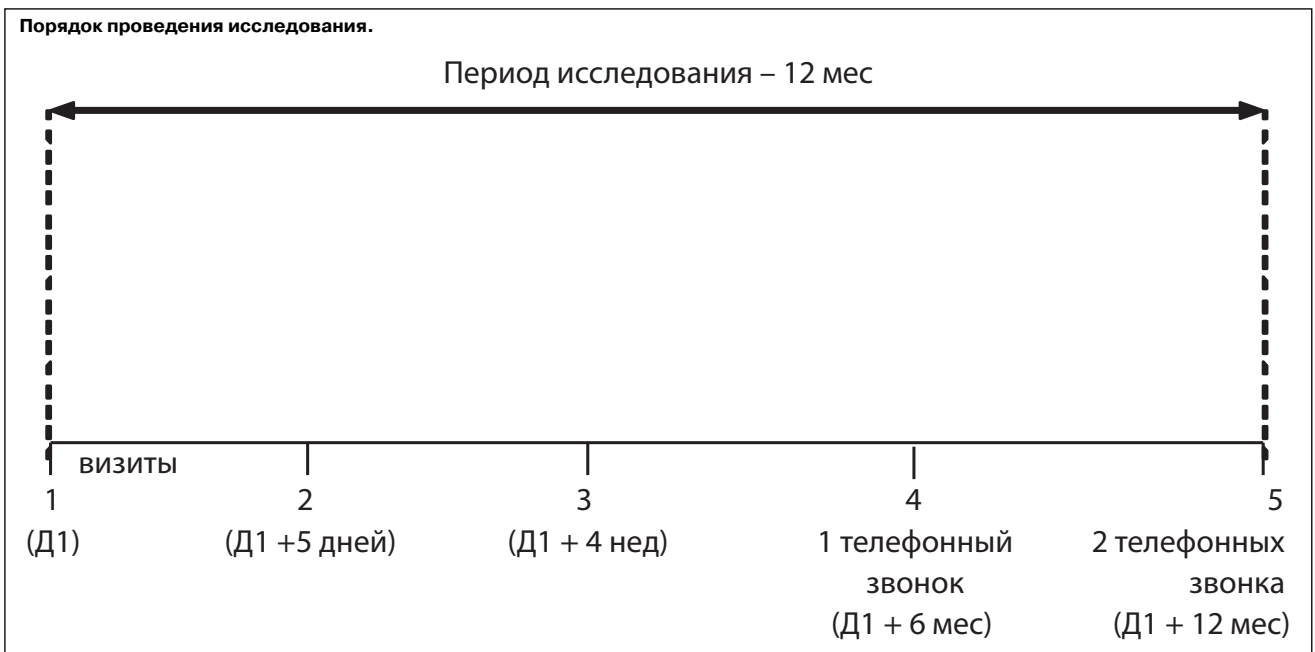
Данное исследование было проведено как открытое несравнительное многоцентровое проспективное в 54 амбулаторных центрах в 24 городах Российской Федерации.

Продолжительность наблюдения за пациентами после включения в исследование составляла 12 мес.

Порядок проведения исследования представлен на рисунке.

### **Мероприятия во время визитов**

Визит 1: сбор анамнеза, оценка симптомов заболевания, соответствие критериям включения/исключения, физикальное исследование (частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура), исследование объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), общий анализ крови, рент-



генография легких, подписание информированного согласия.

Визит 2 (через  $5 \pm 1$  день после начала лечения): оценка симптомов заболевания, физикальное исследование, исследование ОФВ<sub>1</sub>, сопутствующая терапия, оценка нежелательных явлений (НЯ), первичная оценка эффективности лечения и принятие решения об окончании или продолжении антибактериальной терапии Таваником.

Визит 3 (через  $28 \pm 7$  дней после начала лечения): оценка симптомов заболевания, физикальное исследование, исследование ОФВ<sub>1</sub>, сопутствующая терапия, оценка НЯ, окончательная оценка эффективности лечения.

Визит 4 (телефонный звонок через  $6 \text{ мес} \pm 7$  дней после начала лечения): опрос пациента об имевших место новых обострениях ХОБЛ, принимаемых АБП, количестве и длительности больничных листов, госпитализаций.

Визит 5 (телефонный звонок через  $12 \text{ мес} \pm 7$  дней после начала лечения): опрос пациента об имевших место новых обострениях ХОБЛ, принимаемых АБП, количестве и длительности больничных листов, госпитализаций.

### Исследуемый препарат

Таваник (левофлоксацин), таблетки для приема внутрь 500 мг. Суточная доза составляла 500 мг, однократно в сутки. Рекомендованная длительность терапии – 5 дней.

При необходимости исследователь мог принять решение о продлении терапии препаратом Таваник до 10 дней.

### Сопутствующая терапия

Исследователи регистрировали все лекарственные препараты, которые были назначены пациенту. Ограничений по сопутствующей терапии не было, за исключением АБП. В случае назначения пациенту какого-либо АБП, кроме препарата Таваник, в течение 4 нед после включения в исследование результат лечения оценивался как неэффективность.

### Оценка результатов лечения

Первичная оценка: клиническая эффективность во время визита 2 (через 5 дней после начала терапии).

Вторичная оценка:

- Клиническая эффективность во время визита 3 (через 1 мес после начала терапии).

- Количество и характер новых обострений ХОБЛ в течение 1 года после включения пациента в исследование.
- Количество госпитализаций в течение 1 года после включения пациента в исследование.

### Оценка клинической эффективности терапии препаратом Таваник

При оценке результатов лечения на основании рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противомикробных препаратов были использованы следующие критерии:

- Клиническое улучшение (на 5-й день терапии): положительная динамика основных симптомов инфекции и физикальных признаков (одышка, кашель, количество и характер мокроты, температура тела) при отсутствии потребности в смене антибактериальной терапии.
- Выздоровление (через 1 мес после начала лечения): исчезновение симптомов и признаков инфекционного обострения ХОБЛ, нет потребности в дополнительном назначении АБП.
- Отсутствие эффекта: отсутствие положительной клинической динамики, необходимость в назначении дополнительных АБП. Если после окончания лечения (до визита 3) пациенту по какой-либо причине был назначен любой системный антибиотик, то результат лечения оценивался как «отсутствие эффекта».

Невозможно оценить: результат лечения не попадает в категорию «выздоровление», или «улучшение», или «отсутствие эффекта», или продолжительность терапии исследуемым препаратом была менее 48 ч.

### Оценка безопасности

НЯ регистрировались исследователем во время визитов 2 и 3.

НЯ были закодированы по словарю MedDRA (Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности). НЯ были разделены по системам и органам (SOC) и предпочтительным терминам (PT). При расчете числа пациентов, имевших НЯ, пациенты, у которых было одно и то же НЯ несколько раз в течение исследования, учитывались только один раз. При анализе НЯ была приведена описательная статистика по количеству пациентов, имевших хотя бы одно НЯ.

**Таблица 1. Характеристика пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ, включенных в исследование препарата Таваник (M±o)**

Показатель	Категория	Значение
Пол	Мужской	301 (61,4%)
	Женский	187 (38,2%)
	Нет данных	2 (0,4%)
Возраст, лет	Средний	56,3±11,1
	Минимум	20,1
	Медиана	56,3
	Максимум	96,9
Курение	Да	291 (59,4%)
	Нет	199 (40,6%)
Длительность курения, годы	Средняя	28,8±11,5
	Минимум	1,0
	Медиана	30,0
	Максимум	61,0
Количество сигарет в день	Среднее	19,6±7,9
	Минимум	1,0
	Медиана	20,0
	Максимум	40,0
Длительность ХОБЛ, годы	Средняя	7,7±6,2
	Минимум	0,8
	Медиана	6,9
	Максимум	58,9
Температура, °C	<37,0	59 (12,0%)
	37,0–37,4	262 (53,5%)
	37,5–38,0	150 (30,6%)
	>38,0	17 (3,5%)
Бронхиальная обструкция	Да	439 (89,6%)
	Нет	50 (10,2%)
	Нет данных	1 (0,2%)

**Таблица 2. Характеристика предшествующего обострения ХОБЛ у включенных в исследование пациентов**

Показатель	Категория	Значение
Длительность последнего обострения, дни	Средняя	16,4±7,6
	Минимум	3,0
	Медиана	15,0
	Максимум	75,0
Кашель	Умеренный	161 (32,9%)
	Сильный	329 (67,1)
Объем мокроты, мл	5–15	138 (28,2%)
	15–30	239 (48,8%)
	>30	111 (22,7%)
Характер мокроты	Слизисто-гнойная	303 (61,8%)
	Гнойная	182 (37,1%)
	Нет данных	5 (1,0%)
Частота дыхания в 1 мин	<20	109 (22,2%)
	20–24	315 (64,3%)
	25–30	62 (12,7%)
	>30	4 (0,8%)

### Обеспечение качества данных

Спонсор данного исследования несет ответственность за все обоснованные шаги для гарантии надлежащего качества проведения исследования в плане этических аспектов, соблюдения протокола, полноту и валидность данных, описанных в индивидуальной регистрационной карте. Таким образом, основной обязанностью мониторов исследования являлось оказание помощи исследователям и спонсору в поддержании высокого уровня клинического, научного, техническо-

**Таблица 3. Основные показатели инфекционного обострения ХОБЛ у пациентов, получавших 5 дней терапии препаратом Таваник**

Показатель	Категория	Значение (n)	
		абс.	%
Температура, °C	<37,0	412	84,1
	37,0–37,4	70	14,3
	37,5–38,0	6	1,2
	Нет данных	2	0,4
ОФV <sub>1</sub>	>50%	334	68,2
	<50%	118	24,1
	Нет данных	38	7,8
Кашель	Умеренный	70	95,9
	Сильный	16	3,3
	Нет данных	4	0,8
Объем мокроты, мл	5–15	358	73,1
	15–30	98	20,0
	>30	12	2,4
	Нет данных	22	4,5
Характер мокроты	Слизисто-гнойная	424	86,5
	Гнойная	6	1,2
	Нет данных	60	12,2
Частота дыхания в 1 мин	<20	367	74,9
	20–24	121	24,7
	>30	1	0,2
	Нет данных	1	0,2

го и официального стандартов качества во всех аспектах исследования.

В ходе исследования монитор контактировал с исследователем письменно или по телефону на предмет проверки проведения, соблюдения требований протокола исследования и внезапно возникающих проблем.

### Статистическая обработка результатов

Обработку данных осуществляли методами вариационной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: число пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, экстремальные значения. Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты.

Популяция для анализа безопасности (SAF) представляет собой всех больных, которые приняли хотя бы одну дозу левофлоксацина (Таваник) 500 мг.

Популяция в зависимости от назначенного лечения (ТГ) состоит из всех больных, которые получили хотя бы одну дозу левофлоксацина (Таваник), при включении имели пригодные для оценки показатели и у которых получен по крайней мере один результат после исходного уровня.

Анализ безопасности был основан на популяции безопасности, анализ эффективности – на популяции в зависимости от назначенного лечения.

### Результаты

#### Характеристика пациентов

В исследование были включены 490 пациентов (301 мужчина и 187 женщин), получивших хотя бы одну дозу препарата Таваник и вошедших как в популяцию эффективности, так и безопасности. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст обследованных пациентов составил 56,3 года, длительность ХОБЛ – 7,7 года. Сопутствующая терапия была назначена 463 (94,5%) из 490 пациентов. Самыми частыми препаратами в соответствии с АТС-классификацией (анатомо-терапевтическая и химическая классификация) были муколитики – 56,1% пациентов, симпатомиметики (в комбина-

**Таблица 4. Оценка эффективности терапии через 5 дней и 1 мес после начала терапии препаратом Таваник**

Визит	Показатель	Значение (n)	
		абс.	%
2 (через 5 дней после начала лечения)	Клиническое улучшение	485	99,0
	Отсутствие эффекта	5	1,0
	Завершение терапии препаратом Таваник	403	82,2
	Потребность в продлении терапии препаратом Таваник до 10 дней	80	16,3
	Нет данных	7	1,4
3 (через 1 мес после начала лечения)	Выздоровление	480	98,0
	Отсутствие эффекта	10	2,0

**Таблица 5. Оценка новых обострений ХОБЛ у включенных в исследование пациентов**

Показатель	Категория	Значение
Визит 4 (6 мес после начала исследования)		
Новое обострение ХОБЛ	Нет	439 (89,6%)
	Да	48 (9,8%)
	Нет данных	3 (0,6%)
Время возникновения обострения после окончания терапии, дни	Среднее	104,9 ± 53,0
	Минимум	5,0
	Медиана	100,0
	Максимум	323,0
Визит 5 (12 мес после начала исследования)		
Новое обострение ХОБЛ	Нет	404 (82,4%)
	Да	82 (16,7%)
	Нет данных	4 (0,8%)
Время возникновения обострения после окончания терапии, дни	Среднее	226,2 ± 95,1
	Минимум	10,0
	Медиана	250,0
	Максимум	345,0

ции) – 48,4%, холиноблокаторы – 27,1%, селективные β<sub>2</sub>-адреномиметики – 22,9%, отхаркивающие препараты – 12,2%, глюкокортикоиды – 11,8%, производные ксантина – 11,4%.

Большинство пациентов характеризовались коморбидностью. Наиболее часто отмечены сердечная недостаточность (26,9% пациентов), сахарный диабет (20,4%), хронический пиелонефрит (19,8%), хроническая почечная недостаточность (19,0%); другие сопутствующие заболевания диагностированы у 40,4% пациентов.

### Характеристика предшествующего обострения ХОБЛ

Средняя длительность последнего обострения составила 16,4±7,6 дня, сильный кашель отмечался у 329/490 (67,1%) пациентов. Объем мокроты у большинства пациентов – 239/490 (48,8%) – составлял 15–30 мл, при этом чаще всего – 303/490 (61,8%) пациентов – мокрота имела слизисто-гнойный характер. Частота дыхания в 1 мин у большинства пациентов – 315/490 (64,3%) – составила 20–24 раза (табл. 2).

### Клиническая эффективность

После 5 дней терапии препаратом Таваник у большинства пациентов достигнут отчетливый клинический эффект, характеризовавшийся снижением или нормализацией температуры тела, уменьшением выраженности основных симптомов инфекционного обострения ХОБЛ и выраженности бронхиальной обструкции (табл. 3).

К 5-му дню лечения у 98,4% пациентов температура была ниже 37,5°C, у 74,9% – отсутствовала одышка, у 68,2% –

значение ОФВ<sub>1</sub> > 50%. Только у 3,3 и 1,2% пациентов сохранялся сильный кашель и отмечалась гнойная мокрота.

Результаты лечения препаратом Таваник, оцененные во время визитов 2 и 3, представлены в табл. 4.

Клиническая эффективность лечения обострений ХОБЛ препаратом Таваник наблюдалась у 99% пациентов в ранние сроки наблюдения (5-й день) и сохранялась на высоком уровне (98%) при итоговой оценке через 1 мес.

Большинство пациентов (82,2%) получили короткий 5-дневный курс терапии препаратом Таваник, продление курса терапии до 10 дней потребовалось у 16,3% пациентов. Средняя длительность лечения препаратом Таваник у обследованных пациентов составила 5,8 дня.

### Оценка обострений ХОБЛ в течение 1 года

Оценка новых обострений ХОБЛ у включенных в исследование пациентов и завершивших курс лечения препаратом Таваник проводилась 2 раза (телефонный опрос) в сроки через 6 и 12 мес после начала исследования. Через 6 мес новое обострение ХОБЛ зарегистрировано у 9,8% пациентов, через 12 мес – у 16,7%. Среднее время возникновения нового обострения ХОБЛ составило 226,2 дня после окончания терапии. Результаты длительного наблюдения за включенными в исследование пациентами представлены в табл. 5.

### Оценка госпитализаций и больничных листов в результате нового обострения ХОБЛ

После 1-го телефонного звонка (6 мес) 10/490 (2,0%) пациентов сообщили о госпитализации из-за обострения ХОБЛ, средняя ее длительность составила 14,4±2,5 дня. После проведения 2-го телефонного звонка (12 мес) 8/490 (1,6%) пациентов сообщили о госпитализации, средняя длительность которой составляла 15,3±3,1 дня.

После 1-го телефонного звонка было установлено, что 15/490 (3,1%) пациентов получали больничные листы из-за обострений ХОБЛ, среднее число выданных больничных листов составляло 4,3±6,2. После 2-го телефонного звонка число пациентов с больничными листами составило 40/490 (8,2%) и среднее количество выданных больничных листов – 4,3±6,2.

### Оценка безопасности и переносимости

В ходе исследования не относящиеся к серьезным НЯ зарегистрированы у 1 (0,2%) из 490 пациентов. У данного пациента 56 лет отмечено развитие диареи, связанной с исследуемым препаратом. Тяжесть НЯ была легкой, диарея прекратилась через 12 дней на фоне симптоматической терапии.

Летальных случаев или других серьезных НЯ в ходе исследования зафиксировано не было.

### Обсуждение

Проведенное многоцентровое исследование TAUREL показало высокую клиническую эффективность препарата Таваник при лечении пациентов в реальной клинической практике с инфекционным обострением ХОБЛ. Итоговая клиническая эффективность препарата Таваник у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ составила 98%.

Полученные результаты являются закономерными и вполне согласуются с данными, полученными в ранее проведенных клинических исследованиях. Респираторные фторхинолоны, к которым относится левофлоксацин (Таваник), по своим антимикробным свойствам (широкий спектр, активность против всех потенциальных возбудителей обострений ХОБЛ) и минимальному уровню устойчивости среди респираторных патогенов имеют потенциальное преимущество по сравнению с другими антибиотиками, рекомендуемыми для лечения данной патологии (пенициллины, цефалоспорины, макролиды).

В ранее проведенном крупном постмаркетинговом исследовании препарата Таваник в России в 2002–2003 гг. (116 медицинских учреждений в 25 городах) также документирована высокая клиническая эффективность препарата при обострении ХОБЛ [9]. На фоне лечения выздоровление отмечено у 614 (93,0%) из 616 пациентов.

В исследовании, проведенном в Германии, клиническая эффективность Таваника у больных с обострением ХОБЛ оказалась практически такой же (98%), как в нашем исследовании [10]. Высокая клиническая эффективность левофлоксацина при ХОБЛ документирована и в сравнительных исследованиях с другими фторхинолонами: клиническая эффективность левофлоксацина и моксифлоксацина составила 94 и 91% и 94 и 94% соответственно [11]; клиническая эффективность левофлоксацина и гемифлоксацина была также высокой и одинаковой – 85 и 88% [12].

В последние годы в клинических исследованиях при ХОБЛ основное внимание уделяется долговременным эффектам антибиотиков, т.е. длительности безрецидивного периода после лечения обострения. Показано, что в случае более длительной ремиссии улучшается долговременный прогноз пациентов и тормозится прогрессирование ХОБЛ. Сравнительная оценка левофлоксацина и кларитромицина по длительности достигаемого периода ремиссии приводится в работе H.Lode и соавт. [13]. В двойном слепом исследовании 511 пациентов с обострением ХОБЛ получали левофлоксацин в течение 7 дней или кларитромицин в течение 10 дней. Клиническая эффективность двух режимов терапии была одинаковой, однако бактериологическая эффективность левофлоксацина оказалась выше (96 и 82%). В течение 1 года наблюдения за пациентами медиана длительности безрецидивного периода составила 100,5 и 95 дней в группе левофлоксацина и кларитромицина, различия недостоверны. Однако следует подчеркнуть, что в указанное исследование были включены только 28% пациентов с существенным нарушением бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub> < 50%), при этом именно в этой подгруппе больных отмечена тенденция к более длительному безрецидивному периоду при применении левофлоксацина.

Ранее нами также было проведено изучение сравнительной эффективности левофлоксацина (препарат Таваник) и кларитромицина у больных с обострением ХОБЛ и влияния антибиотиков на долговременный прогноз [14]. 29 пациентов получали левофлоксацин внутрь в дозе 500 мг/сут в течение 5 дней, 20 пациентов – кларитромицин внутрь в дозе 1 г/сут в течение 7 дней. Клиническая эффективность лечения обострения ХОБЛ, оцененная через 30 дней, составила 96,6 и 90% на фоне левофлоксацина и кларитромицина, при этом эрадикация основного возбудителя – *H. influenzae* наблюдалась достоверно чаще на фоне левофлоксацина – в 100 и 30% соответственно. В течение последующих 12 мес наблюдения за пациентами новое обострение ХОБЛ отмечено у 53,6% больных, получавших левофлоксацин, и у 88,9% – кларитромицин, при этом средняя длительность периода ремиссии была достоверно дольше после лечения левофлоксацином (соответственно 289±90 и 165±112 дней). Результаты исследования показали, что более выраженная бактериологическая эффективность левофлоксацина сопровождается более длительной ремиссией у больных ХОБЛ.

Таким образом, разные постмаркетинговые исследования левофлоксацина показывают примерно сходные результаты, свидетельствующие о высокой и стабильной в течение последних 10 лет клинической эффективности левофлоксацина при обострении ХОБЛ. Проведенное исследование TAUREL и наше раннее исследование левофлоксацина [14] показали практически одинаковый результат по длительности безрецидивного периода после излечения пациентов с обострением ХОБЛ – в среднем соответственно 226,2 и 289,0 дня. В исследова-

нии TAUREL новое обострение ХОБЛ в течение 12 мес после лечения Таваником зарегистрировано только у 16,7% пациентов, при этом следует подчеркнуть, что в исследовании включались пациенты, имевшие ранее как минимум два обострения ХОБЛ в течение года.

В проведенном исследовании TAUREL документированная высокая клиническая эффективность Таваника при обострении ХОБЛ с достижением длительного периода ремиссии сопровождалась важным медико-экономическим результатом – низкой частотой госпитализаций пациентов в результате новых обострений ХОБЛ. В течение 12 мес после проведенного лечения Таваником были госпитализированы только 18 (3,6%) пациентов, что расценивается как очень низкий показатель для больных с хронической бронхо-легочной патологией. Клинико-экономический анализ результатов, полученных в исследовании TAUREL, опубликован нами ранее [15]. Он показал, что лечение обострений ХОБЛ оригинальным левофлоксацином (Таваником) приводит к снижению стоимости фармакотерапии обострений ХОБЛ за 12 мес на 11,1%.

Сходные результаты по снижению частоты госпитализаций после лечения левофлоксацином по сравнению с другими режимами антибактериальной терапии ХОБЛ приводятся в испанском исследовании [16].

Полученные результаты высокой клинической эффективности левофлоксацина (Таваник) при обострении ХОБЛ с сохранением стабильного результата и отсутствием рецидивов в течение 12 мес свидетельствуют, что препарат Таваник является одним из самых эффективных антибиотиков у таких пациентов и может рассматриваться в качестве средства 1-й линии терапии, особенно в случаях проблемных пациентов с ХОБЛ, выраженной бронхиальной обструкцией и частыми обострениями в анамнезе.

#### Литература

1. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54 (13): 1408–13.
2. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982–94.
3. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization, Geneva, Switzerland.
4. Fein A, Fein AM. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6 (2): 122–6.
5. Snider GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (5): 678–83.
6. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–22.
7. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
8. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–80.
9. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Яковлев В.П. Левофлоксацин при внебольничных респираторных инфекциях: результаты многоцентрового постмаркетингового исследования в России. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2003; 5 (5–6): 145–9.
10. Lode H, Eller J, Roscher K. Sputum colour as marker for clinical success in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis treated with levofloxacin. 14th ECCMID, Prague, 2004. *Clin Microbiol Inf* 2004; 10 (Suppl. 3): 457.
11. Urueta J, Ariza H, De Brito J et al. Safety and efficacy of moxifloxacin vs levofloxacin in the treatment of AECB. 11th ECCMID, Istanbul, 2001, *Clin Microbiol Inf* 2001; 7 (Suppl. 1): 864.
12. Selbi S, Fogarty C, Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with AECB. *Respir Med* 2004; 98 (8): 697–707.
13. Lode H, Eller J, Linnhoff M. Levofloxacin versus claritromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur Resp J* 2004; 24: 947–53.
14. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Яковлев С.В. и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 7 (1): 5–8.
15. Яковлев С.В., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ оригинального левофлоксацина при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких. *Клин. фармакол. и тер.* 2012; 21 (2): 91–6.
16. Ruiz-González A, Giménez A, Gómez-Arbonés 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 (1): 117–21.