

# Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ: место левофлоксацина

Л.И.Дворецкий

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

## Резюме

Основная причина обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью – развитие обострений, часто требующих не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации. Бактериальная инфекция – ведущая причина обострения ХОБЛ. Своевременная адекватная антимикробная терапия позволяет значительно улучшить прогноз пациентов. Одним из основных критериев выбора антибиотика являются знание спектра ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХОБЛ и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. В ситуациях с высоким риском антибиотикорезистентности предпочтительнее назначение защищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов. К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением ХОБЛ относится левофлоксацин. Его высокая клиническая и микробиологическая эффективность при обострении ХОБЛ была продемонстрирована в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких, респираторные фторхинолоны, левофлоксацин.

## *Antibiotic therapy of infectious exacerbations of COPD: a place of levofloxacin*

L.I.Dvoretzky

## Summary

The main reason for the treatment of COPD patients for medical care is the development of exacerbations requiring not only the appointment of additional therapy, but hospitalization as well. Bacterial infection is the main cause of COPD exacerbations. Timely and appropriate antimicrobial therapy can significantly improve the patients prognosis. In situations with a high risk of antibiotic resistance it is preferable to secure the use of penicillins or respiratory fluoroquinolones. Among today's promising drugs for the treatment of patients with acute exacerbation of COPD is levofloxacin. High clinical and microbiological efficacy of this drug during exacerbation of COPD was demonstrated in large randomized controlled trials.

**Key words:** COPD, COPD exacerbation, respiratory fluoroquinolones, levofloxacin.

## Сведения об авторе

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся периодически возникающими обострениями, частота которых увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Каждое обострение, с одной стороны, вносит свой вклад в прогрессирование ХОБЛ, а с другой – нарушает качество жизни пациента и является одной из частых причин обращений за неотложной медицинской помощью [1]. Основными причинами обострений ХОБЛ (до 80%) являются бактериальные и вирусные респираторные патогены [2, 3]. В остальных случаях обострения возникают вследствие неинфекционных факторов, включающих атмосферные поллютанты, декомпенсацию сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, нарушения ритма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая почечная недостаточность и др.), лекарственные воздействия, неадекватную базисную терапию заболевания [4, 5].

Инфекционное обострение ХОБЛ можно определить как декомпенсацию респираторного статуса больного вследствие превышения порога бактериальной нагрузки бронхиальной слизистой и проявляющуюся утяжелением клинической симптоматики, усилением бронхиальной обструкции и ухудшением качества жизни. Инфекционные обострения могут иметь место как у больных ХОБЛ, так и среди пациентов с хроническим бронхитом (ХБ), не сопровождающимся исходными нарушениями бронхиальной проходимости или исчезающими после купирования обострения. Поэтому в литературе принято говорить об обострениях ХОБЛ (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease – АЕСОРD) или об обострениях не-обструктивного ХБ (acute exacerbations of chronic bronchitis – АЕСВ). Независимо от нозологической формы и функционального состояния, и в той и другой ситуациях речь идет об усилении выраженности воспалительного процесса бронхиального дерева, об-

условленного инфекцией, что и определяет терапевтическую тактику. Фактически речь всегда идет о ХБ как о воспалительном процессе (инфекционном или неинфекционном) – в одних случаях в рамках ХОБЛ, в других – без признаков бронхиальной обструкции. С учетом изложенного в дальнейшем будет использоваться аббревиатура ХБ/ХОБЛ.

Накопленный материал в виде результатов клинических, микробиологических и других исследований дает основание выделить две концепции обострений ХБ/ХОБЛ. Первая концепция «падения–подъема» предусматривает значение степени бактериальной нагрузки респираторными патогенами в развитии обострения заболевания [6]. Согласно другой концепции в основе обострения заболевания лежит появление новых штаммов респираторных патогенов [7].

## Принятие решения о назначении антибактериальной терапии больным с обострением ХБ/ХОБЛ

Большой удельный вес бактериальной инфекции при обострениях ХОБЛ дает основание проводить в подобных случаях антибактериальную терапию (АТ). Однако вопрос о целесообразности и обоснованности назначения антибактериальных препаратов (АП) у данной категории пациентов до недавнего времени был отнюдь не риторическим, поскольку, как известно, многие обострения могут затихать и без назначения АП. В 2002 г. в одном из журналов в рубрике «Медицинские дебаты, основанные на доказательствах» была опубликована статья, в названии которой звучали вопрос и ответ: «Нужны ли антибиотики при обострении ХОБЛ? Нет» [8], что в известной мере отражало неоднозначность подхода к АТ при обострениях ХБ/ХОБЛ.

Полученные к настоящему времени результаты исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, позволили говорить о преимуществах АТ при инфекционных обострениях ХБ/ХОБЛ по сравне-

нию с плацебо [9, 10]. Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.Anthonisen и соавт. [11]: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех указанных критериев описывается как 1-й тип, двух из них – как 2-й тип, одного – как 3-й тип обострения заболевания. Следует подчеркнуть, что наибольшая эффективность АП была отмечена у больных с 1 и 2-м типом обострений ХБ по N.Anthonisen [11], т.е. в клинических ситуациях, наиболее соответствующих инфекционным обострениям заболевания.

В более поздних плацебо-контролируемых исследованиях было показано преимущество АТ перед плацебо в виде снижения летальности, неудач в лечении и гнойности мокроты на 77, 53 и 44% соответственно [12]. В большинстве исследований по лечению обострений ХБ/ХОБЛ полученные результаты расценивались как доказанный позитивный эффект АТ, превосходящий плацебо у данной категории пациентов [13].

### Выбор АП у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ

Принятие решения о назначении АТ больному с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ неизбежно в первую очередь ставит вопрос о выборе АП. Оптимальным следует считать АП, отвечающий следующим основным требованиям:

- Активность АП против этиологически значимых респираторных патогенов.
- Устойчивость АП к разрушающему действию β-лактамаз.
- Минимальный уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей обострений.
- Оптимальная фармакокинетика АП.
- Удобный режим дозирования АП.
- Безопасность и хорошая переносимость АП.

### Активность АП против ключевых бактериальных патогенов

Одним из основных критериев выбора первоначального АП является знание спектра ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХБ/ХОБЛ и веро-

ятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. С учетом этого АП прежде всего должен быть активным в отношении наиболее вероятных возбудителей обострения заболевания.

Спектр возбудителей инфекционных обострений ХБ/ХОБЛ хорошо известен и в большинстве ситуаций достаточно предсказуем. Основными респираторными патогенами, выделяемыми у больных с обострениями заболевания, являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, реже другие возбудители. По данным Н.В.Дубровской [14], преобладающими возбудителями обострений ХОБЛ являются *H. influenzae* (38%) и *H. parainfluenzae* (21%). Среди других микроорганизмов были выделены *S. pneumoniae* (13%), *Enterobacteriaceae* (13%), *St. aureus* (11%). Особенно актуальна этиологическая роль *H. influenzae* при обострении ХОБЛ у курильщиков.

В известной мере помощь в выборе оптимального АП может оказать стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения ХБ/ХОБЛ. Так, при легком обострении наиболее частыми этиологически 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 названных микроорганизмов снижается и увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, вплоть до *Pseudomonas aeruginosa*. В одном из исследований [15, 16] было показано, что по мере усиления выраженности бронхиальной обструкции у больных ХБ/ХОБЛ возрастает этиологическая роль грамотрицательных микроорганизмов группы *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa*. По некоторым данным, *P. aeruginosa* выделяется у 15% больных ХОБЛ [17]. Поскольку ключевым респираторным патогеном при обострениях ХБ/ХОБЛ является *H. influenzae*, продуцирующая β-лактамазу, то назначаемый АП должен быть устойчивым к разрушающему действию β-лактамаз. Частота β-лактамазпродуцирующих штаммов *H. influenzae* достигает у больных

Таблица 1. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к АП в РФ

Антибиотик	Устойчивые/ резистентные, %	Резистентные, %	Устойчивые/ резистентные, %	Резистентные, %	Устойчивые/ резистентные, %	Резистентные, %
	ПЕГАС-1 1999–2003 гг. (n=791)		ПЕГАС-2 2004–2005 гг. (n=913)		ПЕГАС-3 2006–2009 гг. (n=715)	
Пенициллин	7,8	1,9	6,9	1,2	9,1	2,1
Амоксициллин	0	0,1	0	0,3	0,4	0
Амоксициллин/клавуланат	0	0	0	0,3	0,4	0
Цефтриаксон/цефотаксим	1,4	0,4	0,9	1,1	0,4	0,6
Цефиксим	–	–	–	–	2,2	4,6
Цефтибутен	–	–	–	–	6,2	6,7
Азитромицин	0,5	7,6	0,2	6,2	0,9	6,4
Кларитромицин	0,5	7,5	0,3	6,1	1,6	5,7
<b>Левифлоксацин</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Моксифлоксацин	0,3	0	0,1	0	0	0
Ципрофлоксацин	–	–	–	–	6,4	1,4
Тетрациклин	2,4	24,9	4,8	24,8	3,1	21,5
Ко-тримоксазол	26,3	5,4	29,1	11,8	22,4	16,6

Таблица 2. Результаты исследований по оценке чувствительности *S. pneumoniae* к макролидам в РФ (% нечувствительных изолятов) [21].

	14- и 15-членные макролиды	16-членные макролиды. Клиндамицин
Регионы РФ, 2006–2009 гг.	6,4	4,3
Москва, 2004–2007 гг.	11,4	8,9
Москва, 2009–2013 гг.	26,0	20,0
Санкт-Петербург, 2010–2013 гг.	31,2	14,8

ХОБЛ с выраженной бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду –  $ОФВ_1 < 35\%$  от должных значений) 63% от всех бактериальных изолятов [15]. Устойчивостью к действию  $\beta$ -лактамаз обладают ингибиторозащищенные пенициллины, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

### Антибиотикорезистентность

При выборе АП у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ важно учитывать все факторы риска антибиотикорезистентности, к которым относятся пожилой возраст, коморбидность, частое назначение АП, пребывание в домах длительного проживания. Вероятность антибиотикорезистентности определяется также региональными особенностями. По данным широкомасштабного исследования, резистентность *S. pneumoniae* к левофлоксацину колеблется в различных географических регионах: Гонконг – 4,3%, Южная Корея – 2,9%, США – 1,8%, Мексика – 1,5%, Канада – 1,4%, Япония – 1,3%, Австралия – резистентные штаммы не выявлены [18]. Более поздние данные свидетельствуют о низком уровне резистентности *S. pneumoniae* к левофлоксацину в странах Южной Европы, особенно в Италии и Испании, достигающем 2–3% [19]. Частота выделения в Европе штаммов *H. influenzae*, резистентных к левофлоксацину, также невысока [20]. В России уровень пенициллинрезистентности *S. pneumoniae* не превышает 10%, причем существует перекрестная резистентность возбудителя к макролидам. В то же время сохраняется низкий уровень резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к респираторным фторхинолонам, в частности к левофлоксацину (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты оценки чувствительности *S. pneumoniae* к основным представителям 2 групп АП – макролидам и клиндамицину.

В период с 2004 по 2007 г. уровень устойчивости к макролидам (прежде всего к 14- и 15-членным) в Москве был почти в 2 раза выше, чем среднем по РФ. Наиболее существенные изменения в уровне устойчивости к макролидам произошли в последние годы: в Москве уровень устойчивости достиг 26%, в Санкт-Петербурге – 31%.

Несмотря на то что левофлоксацин используется в клинической практике на протяжении более 10 лет, не выявлено тенденции к росту резистентных к нему штаммов. Показано преимущество левофлоксацина перед азитромицином у больных с обострением ХБ/ХОБЛ с наличием резистентного к пенициллину и азитромицину *S. pneumoniae* [22].

Минимальная подавляющая концентрация всех макролидов в отношении *H. influenzae* существенно выше, чем в отношении грамположительных бактерий. Фармакодинамические расчеты свидетельствуют, что концентрации макролидных АП, создающиеся в очаге инфекции, недостаточны для эрадикации *H. influenzae* [23]. Эти данные подтверждают точку зрения Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) о том, что *H. influenzae* следует считать природноустойчивым микроорганизмом к макролидным АП и обосновывают скептическое отношение к многочисленным публикациям о низкой частоте устойчивости *H. influenzae* к макролидам [24].

В ситуациях с высоким риском антибиотикорезистентности предпочтительнее назначение защищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов.

### Фармакокинетика АП

Среди фармакокинетических параметров особое практическое значение приобретают биодоступность АП при приеме внутрь, накопление в бронхиальном секрете, период полувыведения, минимальное взаимо-

действие с другими медикаментами. Поскольку в большинстве случаев лечение обострений ХОБЛ проводится амбулаторно, то предпочтительнее назначение АП, имеющего высокую биодоступность при приеме внутрь.

Левофлоксацин обладает хорошей биодоступностью (99%) после приема внутрь, эквивалентной таковой при внутривенном введении [25].

У пожилых больных (средний возраст 62 года) после приема левофлоксацина в суточной дозе 500 мг в течение 5 дней концентрация препарата левофлоксацин в жидкостях, выстилающих эпителий и в альвеолярных макрофагах, полученных после диагностической бронхоскопии, в 2–6 раз превышает таковую в плазме [26].

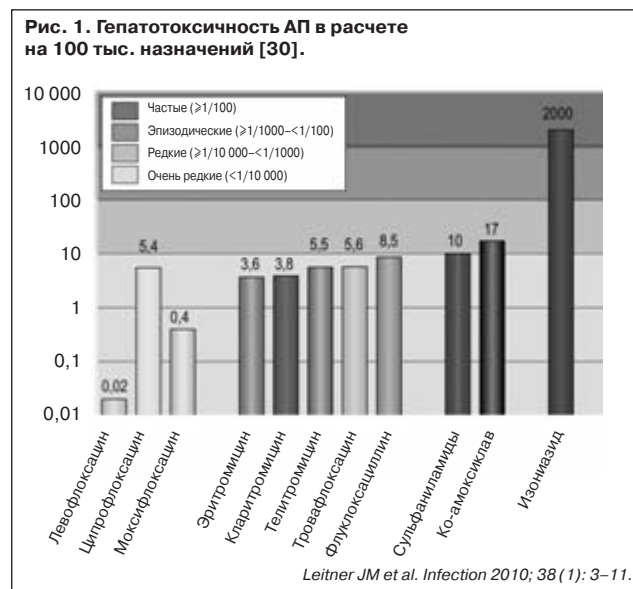
### Нежелательные побочные явления и безопасность АП

При назначении АП больным с обострением ХБ/ХОБЛ немаловажным является вопрос о его переносимости и безопасности. Среди респираторных фторхинолонов левофлоксацин является одним из самых безопасных АП [27]. Следует отметить, что в июле 2008 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендовало ограничить применение моксифлоксацина в форме таблеток при респираторных инфекциях (обострение ХБ, внебольничная пневмония, острый синусит) ввиду возможности развития серьезных побочных реакций со стороны печени, сердца, кожи. Принимая во внимание данное предупреждение столь авторитетной организации, при выборе АП среди респираторных фторхинолонов для лечения больных с обострением ХБ/ХОБЛ следует отдавать предпочтение левофлоксацину. При АТ пожилых больных с обострением ХБ/ХОБЛ необходимо иметь в виду большую чувствительность к развитию мышечно-суставного синдрома и удлинению интервала  $Q-T$ , особенно у лиц, получающих кортикостероиды [28].

Что касается макролидов, то при выборе АП этого класса следует иметь в виду риск кардиоваскулярных осложнений, особенно в отношении азитромицина и кларитромицина [29], а также нежелательные эффекты в виде гепатотоксичности. На рис. 1 представлены данные о частоте гепатотоксичности при использовании различных АП.

Как видно, левофлоксацин среди различных групп антибиотиков обладает минимальной гепатотоксичностью, опережая по низкой частоте как макролиды, так и другие фторхинолоны, в том числе моксифлоксацин.

Развитие нежелательных явлений на фоне АТ, а также неудобный режим дозирования АП снижают compla-



ентность больных, что влияет на результаты лечения. Имеются данные, что 54% американских пациентов не завершают предписанного врачом курса АТ, преждевременно прекращая лечение или уменьшая дозу АП по мере улучшения своего самочувствия. 56% больных не выполняют режима дозирования, что, вероятно, связано с необходимостью приема препарата более 2 раз в сутки. 82% пациентов предпочитают прием АП 1 или 2 раза в сутки, и только 5% выполняют назначение препарата в течение 2 нед [31]. Около 30% амбулаторных больных не выполняют врачебные назначения, причем режим приема АП нарушали 14,9% больных при однократном и 27% больных при трехкратном и более частом приеме препарата [32, 33]. С целью обеспечения высокой приверженности больных назначенный АП должен приниматься внутрь 1 раз в сутки. В режиме однократного приема используются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

### Сравнительная эффективность АП у больных с обострением ХБ/ХОБЛ

В европейском исследовании [34] клиническая эффективность левофлоксацина и антибиотика сравнения цефуроксима составляла 82,4 и 74% для больных ХБ, 78,9 и 73,1% – для ХБ в сочетании с одним фактором риска плохого ответа и 75 и 58,3% – для больных с двумя факторами риска плохого ответа. Бактериологическая эффективность в указанных группах была 77,2, 81 и 75% для левофлоксацина и 59,8, 54,2 и 31,6% – для цефуроксима соответственно. Исследователи подчеркивают более высокую эффективность левофлоксацина, особенно при наличии одного и более факторов риска, что следует учитывать при выборе АП у больных с риском плохого ответа на лечение. Полученные результаты обусловлены более высокой эрадикационной активностью левофлоксацина по сравнению с цефуроксимом аксетилем [35].

В открытом рандомизированном исследовании показана сравнимая клиническая эффективность и переносимость 10-дневного курса кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки), цефуроксима аксетила (250 мг 2 раза в сутки) и левофлоксацина (500 мг 1 раз в сутки) у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ [36]. Еще в одном более позднем исследовании была показана сравнимая эффективность левофлоксацина и цефуроксима (82,6 и 77,3% соответственно при отсутствии статистической достоверности), а также одинаково хо-

рошая переносимость обеих АП у больных с обострением ХБ/ХОБЛ [37].

Заслуживает внимания открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности левофлоксацина (500 мг/сут в течение 10 дней) и цефуроксима (250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) у 689 больных с обострением ХБ. Клиническая эффективность левофлоксацина и цефуроксима составляла 94,6 и 93,8% соответственно.

Ценность данного исследования заключалась в том, что оценивались не только ближайшие, но и отдаленные результаты лечения, в том числе длительность безрецидивного периода при наблюдении на протяжении 6 мес [38].

Завоевавший заслуженную популярность левофлоксацин был использован как эталонный АП для сравнения с ним других АП, в частности прюлифлоксацина, нового фторхинолона, активного против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *P. aeruginosa*, и предназначенного для лечения урологических инфекций и обострений ХБ [39]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом в параллельных группах исследовании оценивалась эффективность прюлифлоксацина (600 мг/сут 7 дней) в сравнении с левофлоксацином (500 мг/сут 7 дней) у больных с тяжелым обострением ХБ/ХОБЛ. Исследование включало 346 больных (172 – прюлифлоксацин, 174 – левофлоксацин). Оценивались как непосредственные результаты лечения (уменьшение одышки, интенсивности кашля, количества и гнойности мокроты), так и длительность безрецидивного периода. Благоприятный непосредственный клинический эффект был достигнут с одинаковой частотой у больных, получавших прюлифлоксацин и левофлоксацин (92,5 и 96,5% соответственно). Через 6 мес после окончания лечения у более 95% больных в обеих группах рецидива обострения не наблюдалось [40].

По данным Европейского центра по предупреждению и контролю заболеваний, респираторные фторхинолоны составили 10% от всех хинолонов, используемых амбулаторными больными в 17 странах. Кроме того, левофлоксацин и ципрофлоксацин оказались наиболее широко используемыми АП в Европе, где их назначение превышало 50% использования фторхинолонов во всех странах [41]. Группа экспертов по респираторным инфекциям рекомендует назначение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) больным с выраженной

Таблица 3. Выбор АП с учетом тяжести и наиболее вероятных возбудителей обострения ХОБЛ [42]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ <sub>1</sub>	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор АП
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	>50%	<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин Макролиды (азитромицин, кларитромицин)
		<i>M. catarrhalis</i>	
		<i>S. pneumoniae</i>	
		<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	>50%	<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин/клавуланат
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>H. influenzae</i>	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
		Энтеробактерии, грамотрицательные	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30%	<i>H. influenzae</i>	Ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью
		PRSP	
		Энтеробактерии, грамотрицательные	
		<i>P. aeruginosa</i> **	

Примечание. PRSP – пенициллинрезистентные *S. pneumoniae*.

\*Факторы риска: возраст 65 лет и старше, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (2 и более в год).

\*\*Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (более 4 за последний год).

бронхиальной обструкцией, коморбидностью, частыми обострениями заболевания, т.е. пациентам с факторами риска плохого ответа на АП [17]. В табл. 3 представлены рекомендации Российского респираторного общества по выбору АП у больных с обострением ХОБЛ.

В данной статье уместно привести данные плацебо-контролируемого исследования, в котором было показано, что снижение респираторной бактериальной нагрузки на 7-й день лечения левофлоксацином сопровождается уменьшением выраженности «нейтрофильного» воспаления бронхиальных слизистых у больных ХБ/ХОБЛ в стабильном состоянии и с высокой (более  $10^6$  КОЕ/мл) бактериальной нагрузкой [43]. Хотя полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения, они представляют интерес с точки зрения возможности использования не только антибактериальных свойств левофлоксацина, но и его влияния на бронхиальное воспаление при ХОБЛ с последующим улучшением функциональных показателей, симптомов заболевания, качества жизни пациентов, а возможно, и профилактикой обострений.

### Оценка эффективности АП у больных с обострением ХБ/ХОБЛ

Существенное значение при ведении больных с обострением ХБ/ХОБЛ приобретает методология оценки эффективности АП. В большинстве проведенных клинических исследований эффективность АП оценивалась на основании динамики клинических симптомов обострения заболевания, в частности критериев, предложенных в свое время N.Anthonisen [11], – интенсивности кашля, одышки, объема отделяемой мокроты и ее гнойности. Однако наиболее важным результатом АТ является не столько наступление ремиссии, которая при обострениях ХОБЛ может, как известно, наблюдаться и спонтанно, сколько ее полноценность и продолжительность, обеспечивающие качество жизни пациента. Поэтому истинная эффективность того или иного АП при обострении ХБ/ХОБЛ в конечном счете должна определяться на основании длительного мониторинга больных после купирования обострения заболевания. При этом основными критериями эффективности АП следует считать следующие:

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

Нами было проведено исследование, целью которого была оценка клинической и бактериологической эффективности левофлоксацина и макролидов (азитромицин и кларитромицин) у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ на основании клинического мониторинга больных на протяжении 1 года [44]. При длительном мониторинге средняя продолжительность безрецидивного периода у больных, леченных левофлоксацином или макролидами, составляла 289,1 дня и 164,9 дня соответственно ( $p < 0,05$ ). На рис. 2 представлены результаты длительного мониторинга больных после купирования инфекционного обострения ХБ/ХОБЛ.

Как видно, к концу мониторинга, продолжавшегося на протяжении года, более 1/2 больных, леченных левофлоксацином, находились в фазе ремиссии, в то время как среди получавших макролиды ремиссия сохранялась менее чем у 20% пациентов. Кроме того, после-

Рис. 2. Результаты клинического мониторинга больных с обострением ХБ/ХОБЛ после лечения левофлоксацином и макролидами.

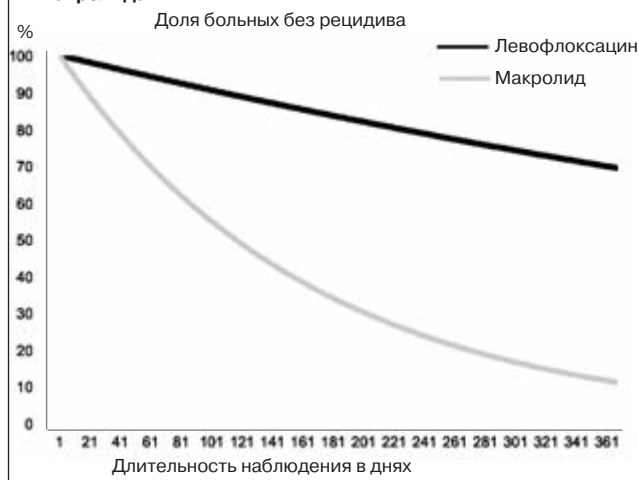
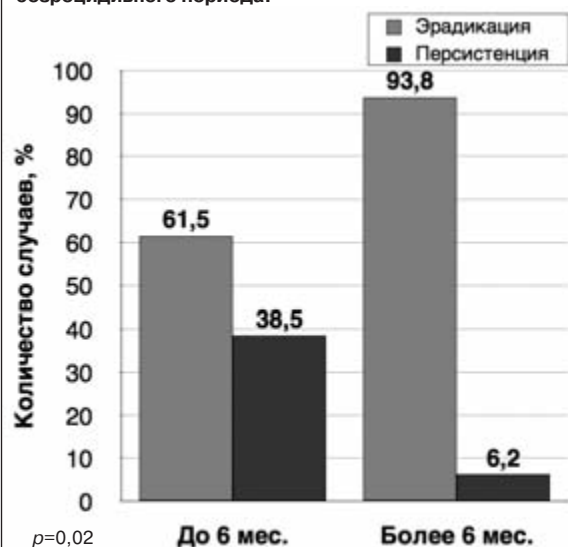
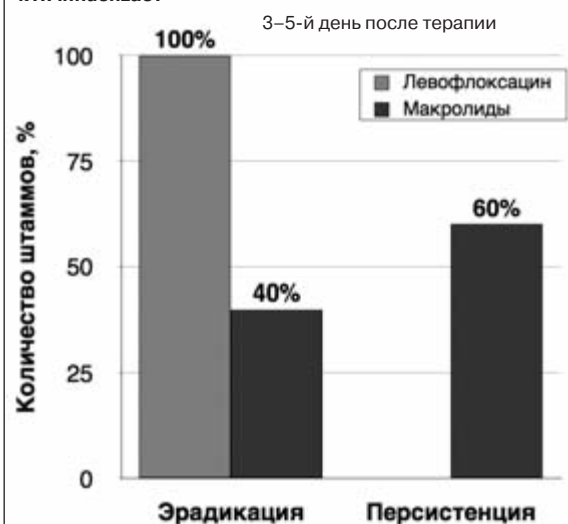


Рис. 3. Число больных с микробной эрадикацией и персистенцией в зависимости от длительности безрецидивного периода.



Н.В.Дубровская, 2005.

Рис. 4. Бактериологическая эффективность АТ у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ по отношению к *H. influenzae*.



Н.В.Дубровская, 2005.

дующие обострения заболевания у больных, леченных левофлоксацином, были менее тяжелые, протекали без декомпенсации сопутствующей патологии и практически не требовали госпитализации. Так, 1-й тип обострений по *N.Antbonisen* среди больных, леченных левофлоксацином и макролидами, регистрировался в 7,1 и 43% случаев соответственно. Такой эффект левофлоксацина обусловлен его выраженной эрадикационной способностью по отношению к этиологически значимым возбудителям обострений ХБ/ХОБЛ. О роли микробной эрадикации в длительности безрецидивного периода свидетельствуют данные бактериологического исследования мокроты больных с обострением ХБ/ХОБЛ на фоне АТ. Так, среди больных, у которых очередное обострение регистрировалось на протяжении первых 6 мес после окончания АТ, эрадикация и персистенция микроорганизмов отмечалась у 61,5 и 38,5% больных соответственно. В то же время, если очередное обострение возникало в сроки от 6 до 12 мес, т.е. при более продолжительном безрецидивном периоде, то персистенция респираторных патогенов наблюдалась всего лишь у 6,2% пациентов (рис. 3).

Особое значение в длительности безрецидивного периода приобретает эрадикация *H. influenzae* – ключевого респираторного патогена у данной категории пациентов (рис. 4).

Таким образом, эффективность АП при лечении обострений ХБ/ХОБЛ определяется его эрадикационной способностью. Имеется зависимость между степенью микробной эрадикации и длительностью безрецидивного периода заболевания. При полной эрадикации возбудителя время, требующееся для достижения в последующем количества микроорганизмов выше порога клинической манифестации, оказывается более длительным, что обеспечивает более продолжительный 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. Кроме того, неполная эрадикация и персистенция респираторных патогенов способствует селекции резистентных штаммов. С учетом изложенного назначение адекватного АП следует рассматривать не только как способ купирования текущего, но и профилактики последующих обострений ХБ/ХОБЛ.

Обеспечение длительного безрецидивного периода благодаря полноценной эрадикации возбудителя имеет целый ряд преимуществ в виде снижения потребности в АП, сокращения визитов к врачу, уменьшения частоты госпитализаций по поводу тяжелых обострений ХБ/ХОБЛ. Это в свою очередь позволяет снизить сум-

марные расходы на лечение и ведение больного ХБ/ХОБЛ (рис. 5).

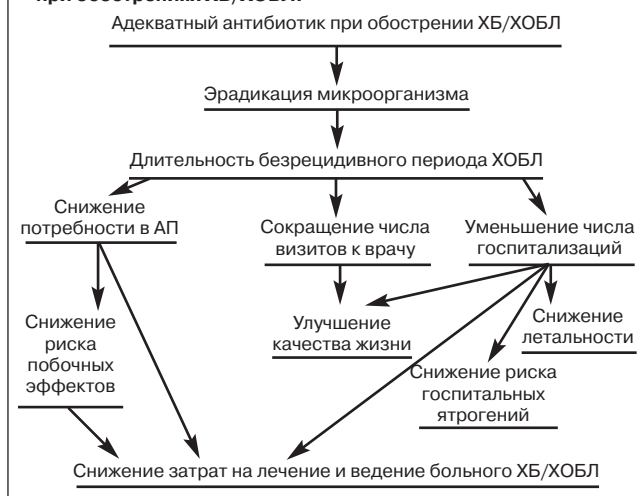
С учетом изложенного левофлоксацин является оптимальным антибиотиком по соотношению эффективности/безопасности и обладает следующими преимуществами при лечении пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей:

- минимальная резистентность респираторных патогенов;
- высокая эрадикационная способность по отношению к этиологически значимым микроорганизмам;
- значительное сокращение количества обострений ХБ/ХОБЛ за год по сравнению с традиционной противомикробной терапией;
- высокая биодоступность (99%) при приеме внутрь;
- минимальное влияние на гепатобилиарную систему [30];
- привлекательный фармакоэкономический профиль: на рынке РФ появился левофлоксацин – Левостар (Актавис) с доступной стоимостью.

#### Литература

1. 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.
2. Строчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2007.
3. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl. 2): s380–5.
4. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–21.
5. Veeramachaneni SB, Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD* 2006; 3: 109–15.
6. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl. 36): 9–19.
7. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465–71.
8. Hirschman JV. Do acute exacerbations of chronic bronchitis need to be treated with antibiotics. *Curr Treat Options Infect Diseases* 2002; 4: 381.
9. Allegra L, Grassi C, Grossi E, Pozzi E. Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica. *Ital J Chest Dis* 1991; 45: 138–48.
10. Saint S, Bent S, Vittinghof E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957–60.
11. Antbonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
12. Ram F, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2CD004403.
13. Blasi F, Ewig S, Torres A, Huchon G. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 361–9.
14. Дубровская Н.В. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2005.
15. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–8.
16. Canton R, Lode H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: s115–27.
17. Torres A, Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Exp Opin Pharmacother* 2012; 13 (8): 1203–12.
18. Canton R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (6): 944–52.
19. Campa de la AG, Ardanuy C, Balsalobre L et al. Changes in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-valent conjugate vaccination. Spain. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 905–11.
20. Ubukata K. Mechanisms of beta-lactam and quinolone resistance in *Haemophilus influenzae*. *Nippon Rinsbo* 2012; 70 (2): 247–50.

**Рис. 5. Преимущества назначения адекватного АП при обострениях ХБ/ХОБЛ.**



21. Сидоренко С.В., Волкова М.О., Калиногорская О.С. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*: клиническое значение и тенденции распространения. *Вестн. практич. врача*. 2014; 2: 9.
22. Charlene Laino. Antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *The 100th International Conference of the American Thoracic Society*. ORLANDO, FL. 2004. Abstr. A47. Poster E28.
23. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *International journal of infectious diseases IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2003; 7 (Suppl. 1): s13–20.
24. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Рос. практич. рекомендации*. М., 2014.
25. Levaquin (levofloxacin tablets, oral solution, injection): US Prescribing Information. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. Raritan (NJ), 2008.
26. Capitano B, Mattoes HM, Shore E et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 2004; 125 (3): 965–97.
27. European Medicines Agency, press-release: EMA recommends restricting the use of oral moxifloxacin-containing medicines. London, 2008. EMEA/CHMP/382927/2008; <http://www.emea.europa.eu>
28. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy vs. that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (1): 73–81; Erratum in: *Clin Infect Dis* 2006; 42 (9): 1350.
29. Grandy JK. Clinical update: Macrolides and cardiovascular death. *J Pharmacy Pharmaceutical Sciences* 2013; 1 (2): 14–8.
30. Leitner JM et al. *Infection* 2010; 38 (1): 3–11.
31. Niederman MS. What are the benefits of antibiotics in acute exacerbations of COPD? 13th ERS Annual Congress. Vienna, 2003.
32. Pecbere J, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 245–53.
33. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (3): 531–6.
34. Peifer G, Veyssier P, Zuck P. Efficacy of levofloxacin (LVF) in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) in patients with risk factors. *Eur Resp J* 2003; 22 (Suppl. 45): 3558A.
35. Shab PM, Maesen FP, Dolmann A et al. Levofloxacin vs. cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529–39.
36. Weiss LR. 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: 1414–25.
37. Kolasani BP, Ditya S, Kandavalli S. Efficacy and safety of levofloxacin and cefuroxime axetil in acute exacerbation of chronic bronchitis: A comparative study. *Int J Pharmacol and Clin Sci* 2013; 2: 1–8.
38. Petitpretz P, Choné C, Trémolières F. Investigator Study Group. Levofloxacin 500 mg once daily vs. cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 52–9.
39. Grassi C, Salvatori E, Rosignoli MT et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin vs. ciprofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respiration* 2002; 69: 217–22.
40. Blasi F, Schaberg T, Centanni S et al. Prulifloxacin vs. levofloxacin in the treatment of severe COPD patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2013.
41. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): out patient quinolone use in Europe (1997–2009). N. Adriaenssens, S. Coenen, A. Versporten et al. behalf of the ESAC Project Group.
42. Чучалин А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014.
43. Silva R, Bajadbel M, Monteiro W et al. Effect of levofloxacin on neutrophilic airway inflammation in stable COPD: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International J COPD* 2014; 9: 179–86.
44. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудинина С.А. и др. Левфлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 1: 20–7.

