

Таким образом, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты могут приводить к тяжелым обострениям БА, особенно аспириновой. Следует избегать их применения у пациентов, страдающих БА. Особенно важно информировать пациентов об опасности применения безрецептурных анальгетиков-антипиретиков, содержащих аспирин и НПВП, а также о возможном содержании салицилатов в продуктах питания. С целью купирования лихорадки и болей умеренной интенсивности пациентам с БА следует рекомендовать парацетамол с соблюдением мер предосторожности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–196.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997.
3. Чучалин А.Г., Астафьева Н.Г., Генне Н.А. и др. Диагностика и лечение аспириновой астмы. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002. 209–229.
4. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma. In: Holgate S.T. et al. Eds., Asthma: Physiology, immunology and treatment. London: Academic Press; 1993. 3–25.
5. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 985–998.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2002.
7. Hedman J., Kaprio J., Poussa T. et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. Int. J. Epidemiol. 1999; 2: 717–722.
8. Holgate S., Dahlen S.-E. SRS-A to leukotrienes. London: Blackwell House; 1997.
9. Jenkins C. Recommending analgesics for people with asthma. Am. J. Ther. 2000; 7: 55–61.
10. Lee T.H. Mechanism of aspirin sensitivity. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 34–36.
11. Mastalerz L., Sanak M., Szczeklik A. Serum interleukin-5 in aspirin-induced asthma. Clin. Exp. Allergy 2001; 31: 1036–1040.
12. Nasser S.M., Lee T.H. Leukotrienes in aspirin-sensitive asthma. In: Eicosanoids, aspirin and asthma. New York: Marcel Dekker; 1998. 317–336.
13. Nizankowska E., Bestynska-Krypel A., Cmiel A. et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15: 863–869.
14. Picado C., Castillo J.A., Montserrat J.M. et al. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. Ibid. 1989; 2: 127–129.
15. Robinson D.S., Campbell D., Barnes P.J. Addition of leukotriene agonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo controlled trial. Lancet 2001; 357: 2007–2011.
16. Sampson A. Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. In Difficult asthma. London: Martin Dunitz Ltd; 1999. 127–145.
17. Sanak M., Sampson A.P. Biosynthesis of cystenyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma. Clin. Exp. Allergy 1999; 29: 306–313.
18. Speer F. Aspirin allergy: a clinical study. South. Med. J. 1975; 68: 314–318.
19. Stevenson D.D., Lewis R.A. Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 788–790.
20. Stevenson D.D., Simon R.A. Sensitivity to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Allergy principles and practice. St. Louis: Mosby; 1998. 1225–1234.
21. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. Eur. Respir. J. 1990; 3: 588–593.
22. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J. Clin. Immunol. 1999; 104: 5–13.
23. Szczeklik A., Nizankowska E., Mastalerz L. et al. Analgetics and asthma. Am. J. Ther. 2002; 9 (3): 232–243.
24. Vives R., Canto G., Rosado A. et al. NSAIDs intolerance: clinical and diagnostic aspects. Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (suppl.4): 53–54.

Поступила 12.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–036.17

*Л.И.Дворецкий, С.В.Яковлев, В.Е.Нонинов, А.Ю.Стрекачев, Н.В.Дубровская*

### МОКСИФЛОКСАЦИН УЛУЧШАЕТ ДОЛГОВРЕМЕННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

ММА им. И.М.Сеченова; ЦКБ УД Президента РФ, Москва

Половина случаев обострения хронического бронхита связана с бактериальной инфекцией и требует назначения антибактериальных препаратов. В плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого столетия, убедительно показано, что антибиотики имеют преимущество по сравнению с плацебо, приводят к более быстрому исчезновению симптомов обострения, укорачивают сроки выздоровления [1,9].

Для лечения обострений хронического бронхита обычно рекомендуются 3 группы препаратов:

- бета-лактамы — амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор),
- макролиды — эритромицин, кларитромицин или азитромицин,
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин).

Многочисленные контролируемые исследования обычно демонстрируют одинаковую клиническую эффективность различных антибиотиков при обострении хронического бронхита, хотя сравниваемые препараты могут существенно различаться по уровню активности в отношении наиболее типичных возбудителей заболевания. В частности, макролидные антибиотики, широко применяемые при хроническом бронхите, характеризуются очень слабой активностью против гемофильной палочки (ответственной за половину всех случаев обострения хронического бронхита) и существенно уступают по этому показателю бета-лактамам и фторхинолонам. Среди антибиотиков, рекомендуемых для лечения хронического бронхита, наиболее активны *in vitro* против гемофильной палочки фторхинолоны (МПК<sub>90</sub> < 0,05 мкг/мл) — табл.1 [5].

Закономерен вопрос, действительно ли различия в активности антибиотиков *in vitro* имеют реальное клиническое значение?

С современных позиций доказательной медицины основным критерием клинической эффективности препаратов являются результаты контролируемых сравнительных исследований. Однако при внебольничных респираторных инфекциях, в частности при обострении хронического бронхита, результаты контролируемых клинических исследований не могут служить обоснованием для рекомендаций по выбору антибиотика, так как чувствительность таких исследований в выявлении различий между препаратами крайне низка. Это в первую очередь связано с тем,

что при обострении хронического бронхита уровень спонтанного выздоровления (без антибиотиков) достаточно высокий (более 90%) и для того, чтобы выявить клинически значимые различия между антибиотиками, требуется включить в исследование очень большое количество пациентов (несколько тысяч), что нереально в практической медицине.

Еще одна причина лимитации контролируемых исследований в выявлении различий между антибиотиками — чрезмерная "жесткость" протоколов по критериям включения пациентов в исследование: как правило, из большинства исследований исключают больных с серьезной сопутствующей патологией, тяжелым обострением, в некоторых исследованиях лимитирован возраст пациентов, т. е. в исследованиях обычно не анализируются случаи заболевания с более серьезным прогнозом и клинические ситуации, при которых можно ожидать этиологическую роль возбудителей с более высоким уровнем антибиотико-резистентности.

Несмотря на кажущуюся равноценную эффективность антибиотиков при хроническом бронхите, мнение экспертов и клинический опыт практических врачей все же позволяют выделить более эффективные антибиотики для лечения обострения хронического бронхита по сравнению с другими. Результаты опроса врачей поликлиник об эффективности различных антибиотиков при хроническом бронхите показали превосходство бета-лактамов по сравнению с макролидами (наши данные). В другом исследовании 75% врачей и 79% пациентов отметили отчетливое превосходство моксифлоксацина по сравнению с макролидами (эритромицин, азитромицин, кларитромицин или рокситромицин) при обострении хронического бронхита [2].

Какие же объективные критерии следует учитывать при оценке эффективности антибиотиков при обострении хронического бронхита?

Исследования последних лет позволили установить отчетливую связь между бактериологическим успехом лечения обострения хронического бронхита и долговременным прогнозом ХОБЛ. Эрадикация возбудителя при хроническом бронхите является наиболее важным фактором благоприятного долговременного прогноза [8]. Установлено, что эрадикация *Haemophilus influenzae* из бронхиального секрета при обострении заболевания способствует замедлению прогрессирования структурных изменений в бронхах, восстановлению активности факторов местной защиты легких, удлинению сроков ремиссии заболевания [6,7]. В некоторых исследованиях установлены различия в бактериологической эффективности антибиотиков при обострении хронического бронхита. Например, в работе *DeAbate и соавт.* [4] было показано, что клиническая эффективность моксифлоксацина и азитромицина при инфекционном обострении хронического бронхита была одинаковой, однако лечение моксифлоксацином сопровождалось существенно более высоким уровнем эрадика-

Таблица 1

**Сравнительная активность антибактериальных препаратов *in vitro* в отношении 2948 клинических штаммов *H.influenzae* [5]**

Антибиотик	МПК <sub>50</sub> , мкг/мл	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл
Амоксициллин	0,5	>16	0,12—>16
Амоксициллин/ клавуланат	0,5	1	0,12—8
Цефаклор	4	8	0,5—64
Цефуроским	0,5	2	0,12—>32
Цефиксим	0,03	0,06	0,008—1
Эритромицин	4	8	0,25—>64
Кларитромицин	8	16	0,25—>64
Азитромицин	1	2	0,06—>16
Ципрофлоксацин	0,015	0,015	0,008—4
Левифлоксацин	0,015	0,015	0,008—2
Моксифлоксацин	0,015	0,03	0,008—4
Ко-тримоксазол	0,06	4	0,03—>16

ции *H.influenzae* и *H.parainfluenzae* (97 и 88%) по сравнению с азитромицином (83 и 62%). Сходные данные наблюдались в другом исследовании: грепафлоксацин приводил к более быстрой (на 2-й день лечения) и более полной (93%) эрадикации *H.influenzae* из мокроты по сравнению с кларитромицином (20% через 7 дней лечения) [11]. Кроме того, эрадикация *S.pneumoniae* и *H.influenzae* во время лечения будет также способствовать ограничению селекции в популяции резистентных штаммов микроорганизмов.

Таким образом, при инфекциях с высоким уровнем спонтанного выздоровления, таких как обострение хронического бронхита, основное внимание должно уделяться не столько клиническому, сколько бактериологическому эффекту лечения, т. е. способности антибиотика элиминировать возбудителя из бронхов. Однако при хроническом бронхите во многих случаях сложно оценить истинный уровень эрадикации возбудителей на фоне лечения, так как положительный клинический эффект обычно сопровождается прекращением выделения гнойной мокроты, но при этом совсем не обязательно, что будет достигнута эрадикация возбудителя из бронхов (случаи так называемой предполагаемой эрадикации, которые также относят к положительному бактериологическому эффекту, совсем не обязательно соответствуют истинному уровню эрадикации).

С учетом вышеизложенного наиболее объективным и достоверным критерием эффективности антибиотиков при хроническом бронхите следует считать длительность безрецидивного периода (долговременный прогноз) и эрадикацию возбудителя.

В пилотном исследовании, учитывающем долговременный прогноз, проведенном в середине 90-х годов, было показано, что длительность безрецидивного периода после обострения хронического бронхита составила 142 дня при лечении ципрофлоксацином и 51 день при лечении кларитромицином [3]. Хотя различия не были достоверными, данное исследование показало целесообразность учета длительности ремиссии при сравнении эффективности

различных режимов антибактериальной терапии обострения хронического бронхита. В последние годы были проведены 2 исследования по влиянию моксифлоксацина на долговременный прогноз у пациентов с хроническим бронхитом. Выбор моксифлоксацина в качестве основного препарата для лечения обострения хронического бронхита вполне оправдан, так как он характеризуется наиболее выраженной антимикробной активностью *in vitro* в отношении наиболее актуальных возбудителей обострения хронического бронхита у пациентов всех возрастных групп (табл.2).

В 2001–2003 г. мы провели открытое, рандомизированное, проспективное, многоцентровое, сравнительное клиническое исследование моксифлоксацина и макролидных антибиотиков при лечении инфекционного обострения у больных хроническим бронхитом. В исследование включали пациентов с документированным диагнозом обострения хронического бронхита.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала моксифлоксацин внутрь в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней; 2-я группа получала макролидный антибиотик в стандартной дозе (по усмотрению врача) в течение 7 дней (азитромицин 5 дней). У пациентов оценивали клиническую эффективность лечения на 3–5-й день после окончания терапии. В последующие сроки в течение 12 мес наблюдали за пациентами с целью выявления обострений заболевания и фиксировали потребность в повторных назначениях антибиотиков.

Оценка клинической эффективности лечения обострения была проведена у 29 пациентов, получавших моксифлоксацин, и 31 пациента, получавшего макролид (азитромицин, спирамицин или кларитромицин). Пациенты обеих групп не различались по возрасту (средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп был 58,1 и 57,3 года), давности ХОБЛ и выраженности инфекционного обострения.

На фоне применения моксифлоксацина клиническая эффективность лечения обострениях бронхита составила 96,6%, на фоне макролидных антибиоти-

Таблица 2

**Сравнительная активность фторхинолонов *in vitro* в отношении возбудителей обострения хронического бронхита [10]**

Микроорганизмы	Моксифлоксацин	Гатифлоксацин	Левифлоксацин	Ципрофлоксацин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12	0,5	1,0	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06	0,1	0,25	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,06	0,013	0,06	0,016
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03	0,013-0,6	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,008	0,016-0,1	0,03	0,016-0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,013	0,10-0,39	0,13	0,06-0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	32	32	4

ков — 93,5%. Переносимость препаратов была хорошей, нежелательные явления (возможно, связанные с препаратом) отмечены соответственно у 6,9 и 6,5% больных.

В настоящее время обработаны результаты 6-месячного наблюдения за пациентами после окончания лечения. Повторное инфекционное обострение хронического бронхита, потребовавшее назначения антибиотиков, наблюдалось у 3,6% пациентов, получавших моксифлоксацин, и 13,8% пациентов, получавших макролидный антибиотик. Срок ближайшего обострения составил соответственно 4 и 1,5 мес.

Таким образом, предварительные результаты позволяют сделать заключение, что моксифлоксацин по сравнению с макролидными антибиотиками улучшает долгосрочный прогноз при обострении хронического бронхита, при этом частота повторных бронхолегочных инфекций в ближайшие 6 мес при лечении моксифлоксацином в 3,8 раза меньше, чем при применении макролидов.

*Исследование MOSAIC.* Результаты данного международного, многоцентрового, двойного, слепого, сравнительного исследования моксифлоксацина и стандартных режимов терапии (СРТ) обострения хронического бронхита представлены в 2003 г. на двух международных конференциях [12,13].

В исследование были включены 733 пациента с инфекционным обострением хронического бронхита, из них 357 пациентов получали моксифлоксацин в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, 376 пациентов — в течение 7 дней СРТ (амоксциллин 500 мг 2 раза в сутки или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, или цефуроксим аксетил 250 мг 2 раза в сутки). Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту (средний возраст 64,5 и 62,5 года), полу, наличию сопутствующей патологии, длительности курения и давности заболевания, а также тяжести обострения.

Положительный клинический эффект наблюдался у 87,6% пациентов, получавших моксифлоксацин, и у 83% пациентов, получавших СРТ, при этом полное исчезновение симптомов обострения в конце лечения отмечено соответственно у 70,9 и 62,8% больных (различия достоверны,  $p=0,02$ ). Бактериологическая эффективность (эрадикация возбудителя) была также выше в группе моксифлоксацина (92 и 81%,  $p=0,05$ ). Средний интервал между окончанием лечения и последующим обострением был на 2 нед больше при применении моксифлоксацина (133 и 118 дней).

Проведенное исследование показало более высокую как клиническую, так и бактериологическую эффективность моксифлоксацина при лечении обострения хронического бронхита по сравнению со СРТ и лучший долгосрочный прогноз при применении моксифлоксацина.

В заключение следует отметить, что моксифлоксацин наряду с более высокой активностью *in vitro* в отношении основных респираторных возбудителей имеет также отчетливое преимущество при лечении пациентов с обострением хронического бронхита в сравнении с амоксициллином, цефалоспорином II поколения и макролидными антибиотиками. Лечение моксифлоксацином приводит к более выраженному клинико-бактериологическому эффекту (выздоровление+эрадикация) при обострении хронического бронхита, что сопровождается удлинением безрецидивного периода и характеризует улучшение долгосрочного прогноза при ХОБЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
2. Bauer T., Landen H. Rapid resolution of symptoms with moxifloxacin therapy in 7223 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Comparison with prior macrolide therapy. *Clin. Drug Invest.* 2002; 22 (10): 641–651.
3. Chodosh S., Schreurs A., Siamai G. et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 730–738.
4. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H. et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2000; 94: 1029–1037.
5. Hoban D., Felmingham D. The PROTECT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *H. influenzae* and *M. catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl.1): 49–59.
6. Moxon E.R., Murphy T.F. *Haemophilus influenzae*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; vol.2: 2369–2378.
7. Murthy T.F., Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1067–1083.
8. Pechere J.-C., Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45 (topic T2): 19–24.
9. Saint S., Bent S., Vittinghoff E. et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; 273: 957–960.
10. Saravolatz L.D., Leggett J. Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1210–1215.
11. Tran J.Q., Ballow C.H., Forrest A. et al. Comparison of the abilities of grepafloxacin and clarithromycin to eradicate potential bacterial pathogens from the sputa of patients with chronic bronchitis: influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic variables. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45 (topic T2): 9–17.
12. Wilson R., Jones P., Schaberg T. et al. A clinical and outcomes assessment of the management of acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB): the MOSAIC study. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl.45): abstr. P3371.
13. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. The MOSAIC study: prognostic subgroup analysis of the efficacy of moxifloxacin (MFX) compared to standard antibiotic treatment (STD) in acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). In: 43rd ICAAC. Chicago; 2003. abstr. L-1593.