

Таким образом, несмотря на достаточно длительный период времени, прошедший после Чернобыльской аварии, и на большое число исследований, связанных с этой темой, проблема отдаленного влияния аварии на организм человека далеко не исчерпана.

Выводы

1. У 73% лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидов, в среднем через 10 лет после воздействия развиваются прогрессирующие нарушения функции внешнего дыхания.
2. Выраженность бронхиальной обструкции в отдаленном периоде зависит от скорости элиминации радионуклидов, инкорпорированных в легочную ткань.
3. При проведении лечебных бронхоальвеолярных лаважей, направленных на элиминацию радионуклидов из дыхательной системы, бронхиальная обструкция выявляется реже и носит менее выраженный характер.
4. Очаговый пневмофиброз на ранних этапах своего развития не влияет на функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосова С.П. Особенности клинического течения хронического бронхита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.

2. Бирюков А.П., Иванов В.К., Максюттов М.А. и др. Состояние здоровья ликвидаторов по данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра. В кн.: Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде: Труды II науч.-практ. конф. М.: Вирibus Унитис; 2001. 8–16.
3. Копылев И.Д., Аммосова С.П., Марачева А.В. и др. Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 165–176.
4. Кутьков В.А. Радионуклидное загрязнение воздушной среды в результате аварии на Чернобыльской АЭС и облучение легких. Там же 10–43.
5. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8–12.
6. Чучалин А.Г. Радионуклидные пневмопатии. Пульмонология 1993; 4: 10–19.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. и др. Нарушения респираторной функции и гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 177–189.
8. Annesi Maesano I., Gulsvik A., Viegi G., eds. Respiratory epidemiology in Europe. (European respiratory monograph. Vol.5. Monograph 15). Sheffield; 2000. 2–3.
9. Celli B. A new COPD education initiative. Respir. Care Matters 2001; 6 (1): 2–5.
10. Janssens J.P., Pache J.C., Nicod L. P. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. Eur. Respir. J. 1999; 13 (1): 197–205.

Поступила 16.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24-002+616.233-002.2]

А.Г.Чучалин¹, А.И.Синопальников², О.В.Фесенко²

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Минздрава РФ, Москва;

² Государственный институт усовершенствования врачей Минобразования РФ, Москва

RESULTS OF OPEN NON-RANDOMIZED NON-COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY
AND SAFETY OF LEVOFLOXACIN IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
AND EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS

A.G.Chuchalin, A.I.Sinopalnikov, O.V.Fesenko

Summary

The aim of the present study was to evaluate an efficacy and safety of 7-day outpatient therapy with Levofloxacin (500 mg once a day) in adults upward 18 years with community-acquired pneumonia or exacerbation of chronic bronchitis. The study involved 925 patients from 51 sites of Russian Federation: 442 patients with community-acquired pneumonia and 483 patients with exacerbation of chronic bronchitis. The clinical efficacy was assessed in 704 of them in 8–11 days after the finish of taking Levofloxacin. It was 97.5% in

chronic bronchitis patients and 97.6% in pneumonia patients. The drug was well-tolerated. No-one patient was excluded from the study due to occurrence of serious adverse effects.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности 7-дневного амбулаторного курса лечения левофлоксацином (500 мг 1 раз в сутки) взрослых больных (≥ 18 лет), перенесших внебольничную пневмонию или обострение хронического бронхита. В исследование было включено 925 пациентов из 51 центра Российской Федерации: 442 с внебольничной пневмонией, 483 с обострением хронического бронхита. Клиническую эффективность препарата (на 8–11-й день после окончания приема левофлоксацина) удалось оценить у 704 больных: при обострении хронического бронхита она составила 97,5%, а при внебольничной пневмонии – 97,6%, что выявило хорошую переносимость левофлоксацина. Ни один пациент не был исключен из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений.

Внебольничные бактериальные инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) — пневмония и обострение хронического бронхита — относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний человека [20]. Так, в нашей стране заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых согласно расчетным данным составляет 10–15% [1]. Число же больных, страдающих хроническим бронхитом/хронической обструктивной болезнью легких в России, достигает 11 млн человек [5].

Спектр возбудителей внебольничных ИНДП предсказуем и одновременно характеризуется неоднородностью распространения устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов (табл.1).

Streptococcus pneumoniae является основным возбудителем внебольничной пневмонии и вторым по частоте возбудителем обострения хронического бронхита. Пневмококковая пневмония чаще других осложняется вторичной бактериемией и характеризуется наибольшей летальностью. Сегодня не вызывает сомнений распространение в России штаммов пневмококка, устойчивых к препаратам, наиболее часто назначаемым в амбулаторной практике при лечении инфекций нижних дыхательных путей, — тетрациклину и ко-тримоксазолу. Так, частота устойчивых *S.pneumoniae* к тетрациклину достигает 34%, а к ко-тримоксазолу — 38% [3]. В последние годы во всем мире наблюдается неуклонная тенденция распространения пенициллин-резистентных штаммов пневмококка [19,29]. В некоторых странах (США, Испания, Франция, Япония, Гонконг) частота устойчивых штаммов *S.pneumoniae* достигает 60%. В целом в России пневмококк сохраняет высокую чувствительность к пенициллину. Однако распространение резистентных штаммов носит региональный характер. Так, согласно результатам многоцентрового национального исследования ПеГАС-1, в Сибири около 14% выделенных штаммов пневмококка характеризуется устойчивостью к пенициллину [4]. Пенициллин-резистентные штаммы *S.pneumoniae*, как правило, устойчивы также к аминопеницилинам, цефалоспорином I и II поколения, макролидам, тетрациклином, ко-тримоксазолу.

Haemophilus influenzae является самым частым возбудителем обострения хронического бронхита у

больных всех возрастных групп, а в 3–10% случаев (особенно у курильщиков) оказывается и возбудителем внебольничной пневмонии. Основной механизм устойчивости *H.influenzae* связан с продукцией β -лактамаз, разрушающих некоторые β -лактамные антибиотики (природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения). Распространение β -лактамазопroduцирующих штаммов *H.influenzae* составляет в среднем 15% [16,26].

Moraxella catarrhalis — грамотрицательные диплококки были впервые выделены от человека в 1986 г. и до недавнего времени считались нормальными

Таблица 1

Этиология внебольничных инфекций нижних дыхательных путей по данным [8,27]

| Возбудитель | % |
|--|-------|
| Внебольничная пневмония* | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 20–60 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 3–10 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 5–50 |
| <i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i> | 5–15 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> , другие грамотрицательные энтеробактерии | 3–10 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 3–10 |
| В отдельных случаях выделяются <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Chlamydomphila (Chlamydia) psittaci</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Legionella pneumophila</i> и др. | |
| Возбудитель не обнаружен | 50 |
| Обострение хронического бронхита | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 30–59 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 15–25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 3–22 |

Примечание. * В 3–40% случаев внебольничной пневмонии установлено сочетание "типичных" (например, *S.pneumoniae*) и "атипичных" (например, *M.pneumoniae* или *C.pneumoniae*) возбудителей.

ми обитателями верхних дыхательных путей. Однако за последние 10–15 лет накоплены убедительные данные об их участии в развитии различных инфекционных заболеваний. Так, *M. catarrhalis* занимает 2–3-е место среди бактериальных возбудителей обострения хронического бронхита. До 95% клинических изолятов *M. catarrhalis* продуцируют β-лактамазы, что объясняет устойчивость возбудителя к "незащищенным" пенициллинам, цефалоспорином I поколения [8].

Все большее значение среди этиологических факторов внебольничной пневмонии в последние годы придается так называемым атипичным микроорганизмам, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [11,12,18,23–25]. Впрочем, признание за ними статуса ключевых возбудителей внебольничных ИНДП разделяется далеко не всеми исследователями. Очевидно, что подобные расхождения объясняются прежде всего отсутствием стандартизированных методов диагностики. Однако в последние годы ряду исследователей удалось показать, что наибольшая эффективность в лечении внебольничной пневмонии достигается при назначении антибиотиков, активных в отношении "атипичных" возбудителей — монотерапия "респираторными" фторхинолонами или макролидами в комбинации с β-лактамами антибиотиками.

Практически во всех случаях лечение внебольничных ИНДП, особенно в амбулаторных условиях, начинается эмпирически. При этом, несмотря на большой арсенал антибактериальных препаратов, проблема рационального лечения остается весьма актуальной, что подтверждается сохраняющейся высокой летальностью при внебольничной пневмонии, значительной частотой затяжных и осложненных форм заболевания. Ошибки при проведении антибактериальной терапии являются наиболее частыми в ряду всех лечебных ошибок в пульмонологической практике, оказывая существенное влияние на исход заболеваний [2]. Здесь уместно напомнить, что в последние годы в нашей стране отмечается устойчивая тенденция увеличения смертности от пневмонии (и ее осложнений). Этот показатель в середине 90-х годов достиг отметки 18 на 100 000 населения [1].

В настоящее время в качестве препаратов выбора при лечении внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита в амбулаторной практике обычно рекомендуются аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), "защищенные" аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат), пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил), "новые" макролиды и доксициклин. Клиническая эффективность всех указанных антибиотиков приблизительно одинакова, однако следует критически подходить к оценке их недостатков, в связи с чем ни один из указанных антибиотиков не может считаться идеальным в лечении внебольничных ИНДП [6].

В этом смысле большие надежды в лечении внебольничной пневмонии и обострения хронического

бронхита в последние годы связываются с появлением так называемых респираторных, или антипневмококковых, фторхинолонов. Как известно, применение классических фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина) при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита ограничено ввиду их субоптимальной активности *in vitro* в отношении основного возбудителя внебольничных ИНДП — *S. pneumoniae*. "Респираторные" фторхинолоны демонстрируют существенно более высокую активность в отношении основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций, прежде всего *S. pneumoniae* (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и "атипичных" микроорганизмов. Первым из числа фторхинолонов нового поколения явился левофлоксацин (левовращающий изомер офлоксацина), впервые зарегистрированный в Японии в 1993 г. и несколько позже в США и Европе — в 1997 и 1998 гг. соответственно.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничных ИНДП — пневмонии и обострении хронического бронхита.

Материал и методы исследования

По дизайну исследование было многоцентровым нерандомизированным несравнительным и проводилось в 51 центре. В исследование были включены следующие города Российской Федерации: Москва, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Электросталь, Краснодар, Ростов, Омск, Томск, Новосибирск, Кемерово, Владивосток, Самара, Таганрог.

В исследование включили пациентов с внебольничной пневмонией и обострением хронического бронхита в возрасте 18 лет и старше. Хронический бронхит определялся как заболевание, проявляющееся наличием постоянного или рецидивирующего кашля в течение не менее 3 мес на протяжении 2 лет и более. Указаниями на инфекционное обострение являлись появление гнойной мокроты или увеличение ее продукции в сочетании с учащением или усилением кашля и/или усилением одышки. Диагноз пневмонии требовал рентгенологического подтверждения очагово-инфильтративного процесса в легких.

Обязательным критерием включения в исследование была возможность лечения пациента в амбулаторных условиях.

В исследование не включали пациентов:

- с клиническими проявлениями любого серьезного инфекционного заболевания, кроме внебольничной пневмонии или обострения хронического бронхита;
- с тяжелым инфекционным заболеванием нижних дыхательных путей, требующим парентеральной антибактериальной терапии и/или лечения в условиях стационара по медицинским и/или социальным показаниям;
- принимавшие более 2 доз любого антибактериаль-

ного препарата в течение недели, предшествующей включению в исследование;

- имеющие в анамнезе любое серьезное сопутствующее заболевание, которое могло помешать проведению исследования, например, отрицательно влияющее на всасывание антибиотика (гастрэктомия, синдром мальабсорбции и др.);
- беременные (положительный тест на беременность) или кормящие грудью;
- которые, по мнению исследователя, не способны соблюдать требования протокола (например, больные, страдающие хроническим алкоголизмом или наркоманией).

Перед началом лечения у всех пациентов проводили тщательный сбор анамнеза, физическое обследование, выполняли общеклинический анализ крови и рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях.

Левифлоксацин назначался в дозе 500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7–10 дней. Предварительно эффективность лечения оценивали на 3–5-й день терапии, окончательно (с обязательной контрольной рентгенографией органов грудной клетки) — на 8–11-й день после окончания лечения.

Результат лечения оценивали как выздоровление (полное исчезновение симптомов активной инфекции), улучшение (неполное исчезновение симптомов при отсутствии необходимости в дополнительной противомикробной терапии), отсутствие эффекта или невозможность оценки (в случае неявки больного к врачу).

Для пациентов, включенных в исследование, был проведен описательный статистический анализ демографических и исходных клинико-рентгенологических данных. Все показатели обследованных пациентов были проанализированы с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии левофлоксацином.

Статистический анализ проводили для одностороннего уровня статистической значимости 0,05 (в том числе и для параметров безопасности). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения *Microsoft Excel* и пакета статистического анализа данных *Statistica 5.1 for Windows* (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение

В период с сентября 2001 г. по май 2002 г. в исследование было включено 925 пациентов (табл.2). Из них с внебольничной пневмонией было 442 (47,8%) пациента, с обострением хронического бронхита — 483 (52,2%). Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл.3.

Являлись курильщиками 41,4% пациентов в группе больных с обострением хронического бронхита и 31,6% в группе больных с внебольничной пневмонией. Указания на сопутствующие хронические бронхолегочные заболевания имели место у 26,3% паци-

Таблица 2

Пациенты, включенные в группу анализа

| Пациенты | Хронический бронхит | Пневмония | Итого |
|-------------------------------------|---------------------|-------------|-------|
| Включенные в исследование | 483 (52,2%) | 442 (47,8%) | 925 |
| Анализируемые группы: | | | |
| завершившие исследование | 362 (51,4%) | 342 (48,6%) | 704 |
| получившие хотя бы 1 дозу препарата | 483 (52,2%) | 442 (47,8%) | 925 |

ентов с внебольничной пневмонией (у 18,6% хронический бронхит, у 4,8% бронхиальная астма, у 1,8% эмфизема легких, в остальных случаях — сочетание этих заболеваний). Анамнестические указания на сопутствующую бронхиальную астму имелись у 9,6% больных с обострением хронического бронхита. Помимо этого, у наблюдавшихся пациентов были выявлены и другие сопутствующие заболевания, включая патологию опорно-связочного аппарата, желудочно-кишечного тракта, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца и эндокринные заболевания.

При анализе симптомов ИНДП у подавляющего большинства пациентов перед началом лечения отмечалась лихорадка (85,1% при обострении хронического бронхита и 95,7% при пневмонии), кашель различной интенсивности (99,2 и 98,2% соответственно) с выделением гнойной мокроты (78 и 59,4%), одышка различной степени выраженности (79,3 и 76%). Также следует отметить, что 72,4% больных с обострением бронхита и 89,8% с пневмонией

Таблица 3

Демографические данные пациентов, включенных в исследование

| Признак | Статистический показатель | Хронический бронхит | Пневмония |
|----------------|---------------------------|---------------------|-------------|
| Пол: | | | |
| мужской | <i>n</i> (%) | 242 (50,1%) | 213 (48,2%) |
| женский | <i>n</i> (%) | 241 (49,9%) | 229 (51,8%) |
| Возраст, годы | <i>n</i> | 483 | 442 |
| | Средний | 45,6±13,5 | 42,6±14,8 |
| Масса тела, кг | <i>n</i> | 483 | 442 |
| | Средний | 75,3±12,6 | 72,5±13,0 |
| Рост, см | <i>n</i> | 483 | 442 |
| | Средний | 170,8±8,7 | 170,3±8,3 |

Примечание. *n* — число больных, включенных в исследование.

предъявляли жалобы на астенизацию (слабость, недомогание, отсутствие аппетита).

При аускультации у 90,4% пациентов с обострением хронического бронхита и у 86,9% с пневмонией выслушивались хрипы. При этом в большинстве случаев при обострении хронического бронхита (96,5%) они были расценены как диффузные "сухие", а в 95,6% случаев при пневмонии — как локальные "влажные".

При исследовании общеклинического анализа крови лейкоцитоз выявлен у 52,1% пациентов с обострением хронического бронхита (в среднем по группе $8,78 \pm 2,31 \cdot 10^9/\text{л}$) и у 55,3% с пневмонией ($9,26 \pm 3,03 \cdot 10^9/\text{л}$), при этом в 25,3% случаев при обострении хронического бронхита и в 49,3% при пневмонии имел место палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы. Ускорение СОЭ перед началом лечения отмечено у 80,4% больных с обострением хронического бронхита ($21,08 \pm 10,35$ мм/ч) и у 92,1% ($30,45 \pm 12,96$ мм/ч) больных пневмонией.

Как отмечалось выше, диагноз пневмонии у всех пациентов подтверждался рентгенологически. Локализация очагово-инфильтративных изменений в легких была следующей: нижняя доля справа — 44,5%, нижняя доля слева — 31,3%, средняя доля справа — 10,4%, верхняя доля справа — 6,4%, верхняя доля слева — 7,5%.

Динамика основных симптомов в процессе лечения представлена на рис. а, б. Уже на 3–5-е сутки от начала приема препарата (2-й визит) отмечено существенное улучшение состояния у большинства пациентов, перенесших как обострение хронического бронхита, так и пневмонию. Значительная положительная динамика отмечена при оценке температурной реакции, характера выделяемой мокроты. Несмотря на то что у большей части больных ко 2-му визиту сохранялся кашель (у 88,5% пациентов с обострением хронического бронхита и у 91,9% пневмонией), он изменил свой характер с "сильного" на

"умеренный" или "слабый". Так, перед началом лечения 52,5% больных хроническим бронхитом и 42,8% пневмонией описывали свой кашель как "сильный". На 3–5-е сутки от начала приема препарата жалобы на сильный кашель предъявляли лишь 3,2% пациентов с обострением хронического бронхита и 3,3% пневмонией. То же самое можно сказать и о динамике одышки. Она сохранялась ко 2-му визиту у 41,7% больных с обострением хронического бронхита и у 41,3% с пневмонией, однако у большей части больных она характеризовалась как "незначительная". Положительная динамика отмечена и при объективном обследовании больных. Так, хрипы во время 2-го визита выслушивались у 59,6% пациентов с обострением хронического бронхита и 56,4% с пневмонией.

К 3-му визиту (8–11-й день после окончания приема препарата) у большинства пациентов отмечена нормализация состояния. Жалобы на сохраняющийся кашель предъявляли лишь 48,6% больных с обострением хронического бронхита, из них 39,5% характеризовали его как "умеренный", остальные — как "слабый". В группе больных с внебольничной пневмонией кашель сохранялся у 38,7% пациентов, при этом лишь 0,2% из них характеризовали его как "сильный", 1,9% — как "умеренный", а 97,9% — как "слабый". Жалобы на одышку к 3-му визиту предъявляли 18,2% пациентов, перенесших обострение хронического бронхита, и 9,8% — пневмонию. При этом у 0,2% больных хроническим бронхитом она была выраженная, у 3% — умеренная и у 96,8% — минимальная, т.е. возникающая при значительных физических усилиях. Ни один из пациентов, перенесших пневмонию, к 3-му визиту не предъявлял жалоб на выраженную одышку (перед началом лечения она отмечалась у 5,9% больных), 0,7% больных характеризовали одышку как "умеренную", 99,3% — как "незначительную". Следует отметить, что сохраняющиеся к 3-му визиту при внебольнич-

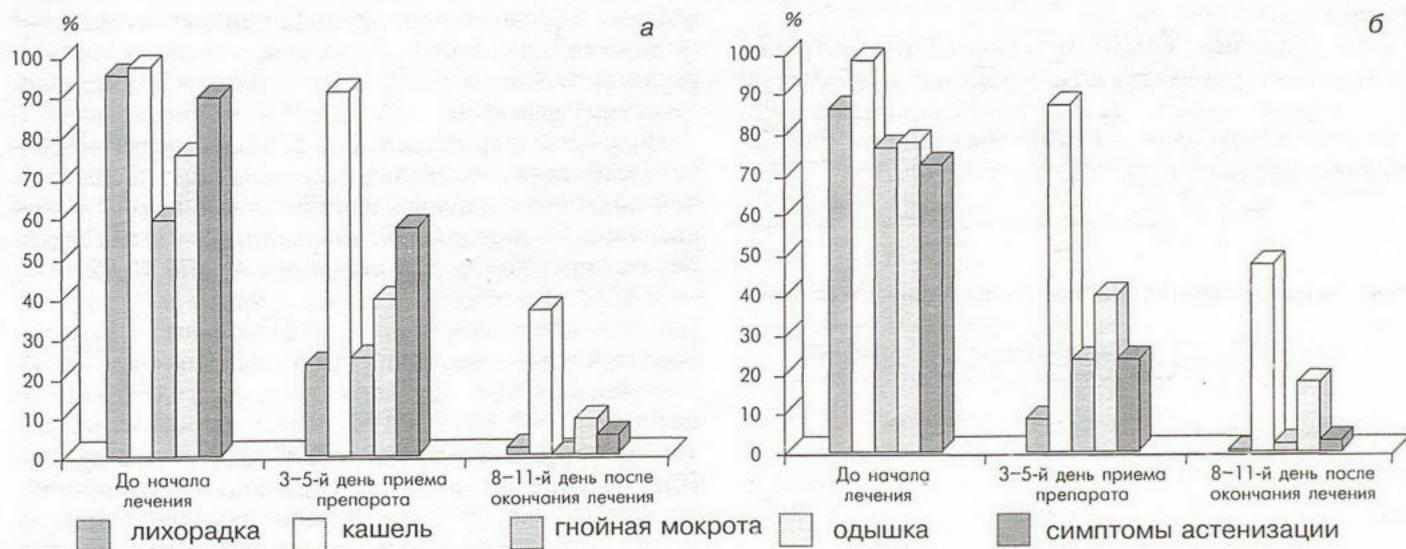


Рис. 1. Динамика основных симптомов внебольничной пневмонии (а) и хронического бронхита (б) на фоне лечения левофлоксацином.

ной пневмонии кашель с выделением гнойной мокроты и одышка наблюдались, как правило, у больных с сопутствующим хроническим бронхитом. При лабораторном исследовании у 96,1% больных с обострением хронического бронхита и 94,3% с пневмонией отмечена нормализация содержания лейкоцитов периферической крови. Ускоренная СОЭ сохранялась к 3-му визиту у 28% больных с обострением хронического бронхита (в среднем по группе $11,06 \pm 6,05$ мм/ч) и у 49% с пневмонией ($14,24 \pm 7,3$ мм/ч).

При контрольной рентгенографии у подавляющего большинства больных пневмонией к 3-му визиту отмечено полное разрешение пневмонической инфильтрации. Лишь в 27 (7,9%) случаях сохранялись очагово-инфильтративные изменения, однако в большинстве случаев (85,2%) отмечено уменьшение их интенсивности и протяженности.

Клиническая эффективность по окончании лечения составила 97,5% среди пациентов, перенесших обострение хронического бронхита и 97,6% пневмонию. При этом выздоровление отмечено у 302 (85,6%) больных с обострением хронического бронхита и у 284 (85%) с пневмонией, а улучшение у 51 (14,4%) и 50 (15%) пациентов соответственно (табл.4).

При оценке всех пациентов, принимавших препарат, не отмечено влияния на эффективность лечения возраста, пола, сопутствующей патологии (прежде всего сердечно-сосудистой).

У всех 925 пациентов, получивших 1 дозу левофлоксацина и более, оценивали его безопасность. Переносимость препарата была очень хорошей. О возникновении 1 и более нежелательных явлений в период исследования сообщили всего 4 пациента. В 3 случаях это были жалобы на тошноту и диарею, в 1 случае — на головную боль. Ни один из пациентов не был исключен из исследования вследствие развития нежелательных явлений. При оценке лабораторных показателей транзиторная эозинофилия периферической крови (>5%) наблюдалась у 5 пациентов. Серьезных нежелательных явлений во время приема препарата отмечено не было.

Внебольничные ИНДП (пневмония и обострение хронического бронхита) обуславливают наибольшую частоту обращений к врачам амбулаторной практики и являются наиболее частыми показаниями для назначения антибактериальных препаратов.

"Респираторные" фторхинолоны, в частности левофлоксацин, — одно из наиболее перспективных направлений современной химиотерапии бактериальных инфекций, что объясняется их активностью *in vitro* в отношении всех потенциальных возбудителей внебольничных ИНДП, привлекательной фармакокинетикой, благоприятным профилем безопасности, возможностью однократного приема в сутки и подтверждается широким опытом клинического применения.

Левофлоксацин характеризуется быстрым бактерицидным эффектом в отношении грамположительных кокков. При этом левофлоксацин сохраняет активность в отношении штаммов *S.pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, макролидам и другим "традиционным" антибиотикам. Благодаря этому, левофлоксацин стал первым антибактериальным препаратом, который официально рекомендован в США для лечения внебольничной пневмонии, вызванной пенициллин-резистентными пневмококками. Препарат также высоко эффективен в отношении "атипичных" возбудителей. Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении как чувствительных, так и резистентных к ампициллину штаммов *H.influenzae* и *M.catarrhalis* [14].

Настоящее исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность препарата в качестве антибиотика первой очереди при амбулаторной терапии внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита.

Наши результаты согласуются с данными многочисленных клинических исследований, в которых была продемонстрирована высокая эффективность левофлоксацина при внебольничных ИНДП.

Так, в частности, согласно данным *B.A.Wiesenger и соавт.* [30], при лечении 27 пациентов с внебольничной пневмонией, обусловленной *S.pneumoniae*, устойчивыми к эритромицину, назначение левофлоксацина приводило к клиническому успеху в 96,3% случаев, при этом в 96,8% наблюдалась элиминация возбудителя, а у 13 больных с внебольничной пневмонией, обусловленной пенициллин-резистентными штаммами пневмококка, лечение левофлоксацином характеризовалось 100% клиническим и бактериологическим эффектом.

Получены многочисленные доказательства эффективности левофлоксацина при лечении внебольничной пневмонии, обусловленной "атипичными" возбудителями — *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [7,9,13,22].

В ходе многоцентрового исследования был проведен сравнительный анализ эффективности терапии внебольничной пневмонии левофлоксацином (500 мг внутривенно или внутрь в течение 7–14 дней) и цефтриаксоном (1–2 г 1–2 раза в сутки) с переходом на цефуроксим аксетил (500 мг 2 раза в сутки). При подозрении или подтверждении "атипичной" пневмонии наряду с β-лактамом назначали эритромицин или доксициклин. В исследовании приняли участие 590 амбулаторных больных с пневмонией

Таблица 4

Результаты лечения пациентов по окончании терапии

| Показатель | Хронический бронхит | Пневмония |
|---------------------|---------------------|-------------|
| Клинический эффект: | | |
| есть | 353 (97,5%) | 334 (97,6%) |
| нет | 6 (1,7%) | 4 (1,2%) |
| не определен | 3 (0,8%) | 4 (1,2%) |

легкого и среднетяжелого течения. Через 5–7 дней после окончания лечения клинический эффект левофлоксацина оказался достоверно выше (96%), чем препаратов сравнения (90%). Бактериологическая эффективность левофлоксацина составила 98%, а цефтриаксона/цефуросима±эритромицин или доксициклин — 90%. Эрадикация/вероятная эрадикация *S.pneumoniae* среди пациентов, принимавших левофлоксацин, составила 100%, а среди пациентов, принимавших антибиотики сравнения, — 95% [17].

В другом исследовании проведено сравнение клинической и бактериологической эффективности левофлоксацина (500 мг 1 и 2 раза в сутки) и амоксицилина/клавуланата (625 мг 3 раза в сутки) в лечении легкой и среднетяжелой внебольничной пневмонии. Клиническая эффективность оказалась сопоставимо высокой: 95, 94 и 95% соответственно. Столь же высокой оказалась и бактериологическая эффективность: 98, 100 и 98% соответственно. Эрадикация *S.pneumoniae* во всех трех группах составила 100% [10].

Высокоэффективной оказалась терапия левофлоксацином и при обострении хронического бронхита. Так, при сравнении левофлоксацина (500 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней) и цефуросима аксетила (250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней) в лечении 492 больных, перенесших обострение хронического бронхита, клиническая эффективность (излечение+улучшение) в обеих группах оказалась высокой — 94,6 и 92,6% соответственно [15]. Высокой оказалась и бактериологическая эффективность обоих направлений антибиотикотерапии — 96,3 и 93,2%.

В другом исследовании был проведен сравнительный анализ эффективности левофлоксацина и цефуросим аксетила с учетом трех различных режимов дозирования [28].

В исследовании приняли участие 832 пациента, перенесших обострение хронического бронхита, в возрасте от 23 до 100 лет (средний возраст 61,5 года). У большинства пациентов (98%) имели место сопутствующие заболевания, а 75% пациентов являлись актуальными или бывшими курильщиками. 281 пациент получали левофлоксацин в дозе 250 мг 1 раз в сутки, 280 пациентов — 500 мг 1 раз в сутки, 271 — цефуросим аксетил 250 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии во всех группах составляла 7–10 дней. Клиническую и бактериологическую эффективность оценивали спустя 5–14 дней после окончания лечения. Клиническая эффективность (излечение) отмечена у 78% больных, принимавших левофлоксацин в дозе 250 мг, у 79% — при приеме препарата в дозе 500 мг и у 66% — при приеме цефуросима аксетила. Показатели бактериологической эффективности составили соответственно 69, 77 и 68%.

Сравнение эффективности левофлоксацина и цефаклора было проведено в рамках мультицентрового исследования с включением 373 взрослых пациентов (средний возраст 60 лет), перенесших обострение хронического бронхита [21]. 187 пациентов получали

левофлоксацин (500 мг 1 раз в день), а 186 — цефаклор (250 мг 2 раза в день). При этом продолжительность лечения пациентов, получавших левофлоксацин, составила 5–7 дней, а цефаклор — 7–10 дней. Клиническая эффективность (излечение+улучшение) в обеих группах составила 92%, а бактериологическая эффективность левофлоксацина превзошла таковую цефаклора — 94 и 87% соответственно.

К несомненным достоинствам левофлоксацина следует отнести его хорошую переносимость. Как отмечают большинство исследователей, в целом частота нежелательных явлений при проведении стандартных курсов лечения левофлоксацином не превышает 4%.

Таким образом, спектр антимикробной активности левофлоксацина, в наиболее полной степени охватывающий практически все возбудители внебольничной пневмонии и обострения хронического бронхита, хорошая переносимость, оптимальные фармакокинетические свойства, доказанная клиническая и бактериологическая эффективность позволяют рекомендовать препарат в качестве средства выбора при лечении внебольничных ИНДП в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Учеб.-метод. пособие для врачей. М.; 1999.
2. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 2: 49–54.
3. Страчунский Л.С. Рост устойчивости бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей и место новых фторхинолонов. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2001; 1 (прил.): 8–12.
4. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Consilium Medicum 2002; 4: 180–185.
5. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.
6. Яковлев С.В. Значение новых фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3: 116–121.
7. Arai S., Gohara Y., Kuwano K. et al. Antimycoplasmal activities of new quinolones, tetracyclines, and macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 1992; 36: 1322–1324.
8. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995; 108(suppl.): 43S–52S.
9. Blondeau J.M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther. 1999; 21: 3–40.
10. Carbon C., Ariza H., Rabie W.J. et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 1999; 5: 724–732.
11. Cassell G., Waites K., Pate M. et al. Comparative susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin, ciprofloxacin, and lomefloxacin. Rev. Infect. Dis. 1989; 11 (suppl.): S992.
12. Cook P., Honeybourne D. Chlamydia pneumoniae. J. Antimicrob. Chemother. 1994; 34: 859–873.
13. Dalhoff A. In vitro activities of quinolones. Exp. Opin. Invest. Drugs 1999; 8: 123–137.
14. Davis R., Bryson H. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47: 677–700.

15. DeAbate C.A., Russell M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Care*. 1997; 42: 206–213.
16. Fang G., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* (Baltimore) 1990; 69: 307–316.
17. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1965–1972.
18. File T.M., Tan J.S., Plouffe J.F. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1998; 12: 569–592.
19. Goldstein F.W., Acar J.F. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992–93 Western Europe and USA collaborative surveillance study; the Alexander Project Collaborative Group. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 38 (suppl.): 71–84.
20. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections etiology and treatment. *Chest* 2001; 120 (6): 2021–2034.
21. Habib M.P., Gentry L.O., Rodriguez-Gomez G. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin vs cefaclor in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. In: Program and abstracts of the 36th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAC). Washington, DC; 1996. 280, abstr. LM2.
22. Hammerschlag M., Hyman C., Roblin P. In vitro activities of five quinolones against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36: 682–683.
23. Hammerschlag M., Chirgwin K., Roblin P. et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14: 178–182.
24. Hammerschlag M. Atypical pneumonia in children. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 1995; 10: 1–39.
25. Johnson D., Cunha B. Atypical pneumonias: clinical and extrapulmonary features of *Chlamydia*, *Mycoplasma*, and *Legionella* infections. *Postgrad. Med.* 1993; 93: 69–82.
26. Macfarlane J., Colville A., Guion A. et al. Prospective study of etiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511–514.
27. Mandell L. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and treatment. *Chest* 1995; 108 (suppl.): 35S–42S.
28. Shah P.M., Maesen F.P.V., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 529–539.
29. Thornsberry C., Ogilvie P., Kahn J. et al. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996–1997 respiratory season. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 29: 249–257.
30. Wiessinger B.A., Kabin J.B., Williams R.R. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44 (suppl.A).

Поступила 20.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233–002.2–092:613.84

К.Ю.Новиков, Г.М.Сахарова, А.Г.Чучалин

РЕСПИРАТОРНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ВО ВРЕМЯ ОТКАЗА ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

RESPIRATORY STATUS IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS UNDER SMOKING CESSATION

K.Yu.Novikov, G.M.Sakharova, A.G.Chuchalin

Summary

The aim of the study was to evaluate a dynamics of bronchial inflammation caused by smoking during the cessation period. The inflammation was assessed by lung function parameters (LFP), chronic bronchitis (CB) signs. An efficacy of anticholinergic drug and N-acetylcysteine to prevent the CB exacerbation in addition to nicotine replacement therapy was also checked. The study involved 32 smokers with CB (the smoking history was 24.7 pack-years) who were divided into 2 groups: 18 and 14 persons. The 1st group patients were treated with nicotine replacement therapy (NRP), anticholinergic drug (Atrovent) and N-acetylcysteine (Fluimucil) in standard doses, the 2nd group patients received the NRT only. LFP and CB symptoms (cough, sputum expectoration, shortness of breathing) were evaluated weekly during a month, then every month for 180 days. The 2nd group patients demonstrated a significant decline of FEV₁ (7.2%), FVC (12.3%), MMEF_{75/25} (8.7%) and an increase in CB symptoms to the 2nd or 3rd day of the treatment that became maximal to the 7th day and continued for 2 to 3 weeks. The 1st group patients did not have any considerable changes. Conclusion: Atrovent and Fluimucil permit to prevent or reduce the CB exacerbation under the smoking cessation and to enhance the therapy of the nicotine dependency.