

9. Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Rozniecki J., Szmidt M. Aspirin tolerance induced in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 1984; 39: 171–178.
10. Marquette C.H., Saulnier F., Leroy O. et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow up study of 145 asthmatic patients with who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 76–81.
11. Picado C., Castillo J.A., Montserrat J.M., Augusti-Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.*, 1989; 2: 127–129.
12. Stevenson D.D. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984; 74: 617–622.
13. Sweet J.M., Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison D.A. Long-term effects of aspirin desensitization. Treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *Ibid.* 1990; 85: 59–69.
14. Szczeklik A., Schmitz Schumann A. Aspirin-induced asthma: From pathogenesis to therapy. *Allergol. et Immunopathol.* 1993; 21 (1): 35–40.
15. Szczeklik A. Aspirin sensitivity, rhinitis and asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (47): 292–293.

Поступила 01.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–24–002–085.33

*А.И.Синопальников, Ю.Г.Белоцерковская, А.Г.Романовских*

## РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии  
Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва

RESULTS OF MULTI-CENTER NON-RANDOMIZED, NON-COMPARATIVE TRIAL OF EFFICACY  
AND SAFETY OF LEVOFLOXACIN IN MODERATE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

*A.I.Sinopalnikov, Yu.G.Belotserkovskaya, A.G.Romanovskikh*

### Summary

The article shows results of Russian multi-center trial of efficacy and safety of levofloxacin in moderate community-acquired pneumonia (CAP) patients took place from October, 2001, to November, 2002, at Moscow, Nizhny Novgorod, Samara, Ekaterinburg, Chelyabinsk, Tyumen and Irkutsk. The trial involved 77 patients (37 females and 40 males with the average age of  $40.8 \pm 14.4$  yrs) admitted to a hospital with the CAP. Levofloxacin was given in a standard dose of 500 mcg once a day, the average length of the treatment was 9.2 days. The clinical efficacy of the single-therapy with levofloxacin was 98.7%. Adverse effects were noted in 4 cases (nausea was in 4 patients and headache was in 1 patient). The therapy was abolished in 1 case due to the adverse effects.

### Резюме

В статье представлены результаты российского многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности левофлоксацина в лечении больных среднетяжелой внебольничной пневмонией (ВП), проходившего с октября 2001 по ноябрь 2002 г. в Москве, Нижнем Новгороде, Самаре, Екатеринбурге, Челябинске, Тюмени и Иркутске. В исследование были включены 77 пациентов (37 женщин и 40 мужчин; средний возраст составил  $40,8 \pm 14,4$  года), госпитализированных по поводу ВП. Левофлоксацин назначался в стандартной дозе 500 мг 1 раза в сутки внутрь, средняя продолжительность терапии составила 9,2 дня. Клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином составила 98,7%. Нежелательные явления при приеме антибиотика были отмечены в 4 случаях (у 3 пациентов тошнота, у 1 головная боль), в одном случае из-за развития нежелательных явлений прием левофлоксацина был прекращен.

Рациональная антимикробная химиотерапия внебольничной пневмонии (ВП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Несмотря на постоянное совершенствование и уве-

личение числа антибактериальных средств, едва ли не повсеместно отмечается рост заболеваемости ВП и ухудшение ее исходов. Так, например, в США ежегодно регистрируется 2–4 млн случаев заболева-

ния [5,13]. В России, по данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, среди лиц в возрасте старше 18 лет в 1999 г. было зарегистрировано лишь 440 049 случаев ВП. Очевидно, однако, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости — сопоставление численности населения двух стран (в США этот показатель в 2 раза превышает таковой в Российской Федерации) позволяет предположить, что в нашей стране число лиц в возрасте старше 18 лет ежегодно переносящих ВП, составляет 1–2 млн.

На протяжении последних десятилетий неизменным остается показатель смертности при данном заболевании около 30 на 100 000 [9].

Свидетельством большого медико-социального значения данной проблемы могут быть следующие цифры: заболеваемость ВП в Москве с 1996 по 2000 г. возросла на 11%, а летальность ежегодно регистрировалась на уровне 8,7–9,5% [1].

Очевидно, что ключевым в ведении больных ВП наряду с рациональной диагностикой является оптимизация антимикробной химиотерапии, основывающейся на знании эпидемиологии заболевания, распространенности лекарственно-устойчивых штаммов основных респираторных патогенов, фармакокинетических/фармакодинамических характеристик применяемых антибиотиков и данных, свидетельствующих об эффективности и безопасности последних.

Перечень наиболее актуальных возбудителей ВП представлен в табл.1.

В настоящее время, как, впрочем, и несколько десятилетий назад, первое место в ряду основных воз-

будителей ВП занимает пневмококк; последующие места в этом "списке" за так называемыми атипичными возбудителями — *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae*. Особого внимания при этом заслуживает тот факт, что в 3–40% случаев заболевания устанавливается сочетание типичных и атипичных патогенов. Результаты исследования, проведенного *A.Ruiz-Gonzalez и соавт.* [15], позволяют считать, что, как правило, у больных с неустановленной этиологией ВП, отсутствуют "необычные" микроорганизмы, наличие которых следовало бы учитывать при разработке программы эмпирической антибактериальной терапии.

Чрезвычайно важным фактором, который необходимо учитывать при ведении больных ВП, является селекция и распространение лекарственно-устойчивых штаммов основных возбудителей заболевания. Речь прежде всего идет о *S.pneumoniae*, устойчивых к пенициллину (*PRSP*) и другим классам антибиотиков (макролиды, тирациклины, ко-тримоксазол и др.). При этом частота *PRSP* колеблется в широких пределах — от 6% (Новая Зеландия) до более 50% (Испания, Франция) и даже до 79,7% (Южная Корея) [4]. Важно при этом подчеркнуть, что устойчивость пневмококка к пенициллину ассоциируется с резистентностью возбудителя и к другим классам антибактериальных средств [5,7]. В Российской Федерации, согласно результатам проспективного многоцентрового исследования ПеГАС-1, клинические штаммы пневмококка обладают достаточно низкой устойчивостью к пенициллину (9% — умеренно резистентные и резистентные штаммы) и к макролидам (6%). Однако необходимо отметить, что частота обнаружения *PRSP* среди штаммов, выделенных в различных регионах России, варьирует от 0% (Урал) до 14% (Центральный регион) и 17,6% (Сибирь). Наиболее актуальной проблемой для нашей страны является высокий уровень резистентности *S.pneumoniae* к тетрациклину (27%) и ко-тримоксазолу (33%), что ограничивает возможность использования данных антибиотиков для лечения ВП. В ходе исследования ПеГАС-1 не выделено штаммов пневмококка, резистентных к левофлоксацину [2].

В большинстве случаев при ВП проводится эмпирическая антибактериальная терапия. С этой целью может использоваться широкий круг антибиотиков: пенициллины, "защищенные" β-лактамы, макролиды, цефалоспорины. На выбор антибактериального препарата существенное влияние оказывает структура антибиотикорезистентности, а также факт потенциально смешанной этиологии ВП (возможность одновременного присутствия типичных и атипичных возбудителей). Идеальный антибиотик для лечения данного заболевания должен соответствовать следующим требованиям.

1. Активность *in vitro* против большинства (всех) потенциальных возбудителей ВП;
2. Устойчивость к распространенным механизмам резистентности респираторных возбудителей;

Таблица 1

Этиология внебольничной пневмонии [5]

Возбудитель *	Частота выявления, %
<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 burnetti</i> , <i>Legionella pneumophila</i> и др.	?
Возбудитель не обнаружен	Около 50

Примечание. \* — в 3–40% случаев ВП установлено сочетание типичных (*S.pneumoniae* и др.) и атипичных (*M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*) возбудителей.

## Возможности и ограничения основных групп антибиотиков для лечения ВП

Антибиотики	Активность в отношении основных возбудителей	Активность в отношении атипичных возбудителей	Биодоступность	Кратность введения	Нежелательные явления
Пенициллины	Вариабельная активность против <i>PRSP</i> , возбудителей, продуцирующих $\beta$ -лактамазы (например, <i>H.influenzae</i> )	Отсутствует	Низкая	Множественное	Аллергические реакции
$\beta$ -Лактамы/ ингибиторы $\beta$ -лактамаз	Вариабельная активность против <i>PRSP</i>	Отсутствует	Вариабельная	Множественное	Гастроинтестинальные явления, аллергические реакции
Макролиды/ азалиды	Снижение активности против пневмококка, низкая активность против <i>PRSP</i> , <i>H.influenzae</i>	Высокая	Низкая	Множественное (эритромицин)	Гастроинтестинальные явления, удлинение интервала Q-T (klarитромицин), лекарственные взаимодействия (эритромицин, klarитромицин)
Тетрациклины	Снижение активности против пневмококка, отсутствие активности против <i>PRSP</i>	Высокая	Снижение абсорбции при одновременном приеме молочных продуктов, антацидов	Множественное (тетрациклин)	Фотосенсибилизация, гастроинтестинальные явления
Ко-тримоксазол	Снижение активности против пневмококка, <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i>	Отсутствует	Высокая	2-кратное	Кожные, гематологические проявления, аллергические реакции

3. Хорошее проникновение в мокроту, слизистую оболочку бронхов, легочную ткань, альвеолярные макрофаги;
4. Высокое соотношение локальная концентрация/минимальная подавляющая концентрация (МПК);
5. Удобство приема;
6. Хорошая переносимость;
7. Доказанная клиническая эффективность;
8. Низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов.

В этой связи традиционно применяемые в лечении ВП антибактериальные средства имеют ряд недостатков и ограничений (табл.2).

В этом контексте особого внимания заслуживают "новые" или так называемые респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.) с повышенной активностью в отношении *S.pneumoniae* (независимо от его чувствительности к пенициллинам и макролидам) и атипичных возбудителей по сравнению с классическими фторхинолонами (офлоксацин, ципрофлоксацин). Респираторные фторхинолоны, помимо высокой активности против всех потенциальных возбудителей ВП, включая *PRSP*, атипичные и грамотрицательные микроорганизмы, обладают и привлекательными фармакокинетическими характеристиками: практически абсолютная биодоступность при приеме

внутри, создание высоких внутри- и внеклеточных концентраций [14]. Еще одно очевидное преимущество респираторных фторхинолонов — возможность однократного приема в сутки. Высокая клиническая и микробиологическая эффективность антибактериальных средств данного класса, в частности левофлоксацина, продемонстрирована в ходе многочисленных контролируемых клинических исследований [8,11]. С момента регистрации левофлоксацина в Японии в 1993 г. (в США антибиотик зарегистрирован в 1997 г., а в большинстве европейских стран — в 1998–1999 гг.) во всем мире накоплен огромный опыт его успешного клинического применения (более 200 000 000 пациентов), подтвердивший одновременно и хорошую переносимость препарата. Последнее замечание в контексте проблем, возникших с отдельными представителями класса фторхинолонов (тровафлоксацин, грепафлоксацин, темафлоксацин, спарфлоксацин и др.), особенно актуально. Левофлоксацин характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, минимальной степенью лекарственных взаимодействий (не метаболизируется ферментами системы цитохрома P-450); при его приеме не установлено удлинения интервала Q-T и клинически значимой гепатотоксичности. Благодаря высокой клинической и микробиологической

эффективности, а также привлекательному профилю безопасности в США левофлоксацин стал первым антибактериальным препаратом, официально рекомендованным для лечения ВП, вызванной *PRSP* [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности левофлоксацина у взрослых больных ВП среднетяжелого течения.

### Материалы и методы

Данное многоцентровое нерандомизированное не-сравнительное исследование проводилось в Москве, Нижнем Новгороде, Самаре, Екатеринбурге, Челябинске, Тюмене и Иркутске с октября 2001 г. по ноябрь 2002 г. В исследование было включено 77 пациентов старше 18 лет, госпитализированных по поводу ВП среднетяжелого течения. Диагноз заболевания подтверждался рентгенологическими свидетельствами "свежих" очагово-инфильтративных изменений в легких и наличием  $\geq 1$  из числа следующих клинических симптомов и/или лабораторных признаков:

- температура тела  $\geq 38^\circ\text{C}$ ,
- лейкоцитоз  $\geq 10\ 000$  в мкл и/или количество палочкоядерных нейтрофилов  $\geq 10\%$ ,
- кашель, с мокротой или без,
- одышка (частота дыханий  $\geq 20$  в минуту),
- боли в грудной клетке,
- аускультативные признаки пневмонической инфильтрации (участок бронхиального дыхания и/или фокус инспираторной крепитации или мелкопузырчатых хрипов).

Все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты:

- с подозрением на аспирационную пневмонию,
- с нейтропенией ( $\leq 1000$  лейкоцитов в 1 мкл),
- с аллергическими реакциями на фторхинолоны в анамнезе,
- поступившие в отделение интенсивной терапии (ОИТ),
- ВИЧ-инфицированные,
- имеющие анамнестические указания на серьезные сопутствующие заболевания с выраженными функциональными нарушениями печени (билирубин  $\geq 2$  мг/дл), почек (креатинин  $\geq 2$  мг%),
- с туберкулезом легких,
- с муковисцидозом,
- с эпилепсией,
- получавшие терпию фторхинолонами в течение 4 нед до включения в исследование,
- беременные и кормящие,
- получающие антибактериальную терапию по поводу другого заболевания,
- получавшие антибактериальную терапию в течение более 24 до включения в исследование,
- ранее принимавшие исследуемый препарат (таваник).

Всем пациентам назначался левофлоксацин (таваник) в дозе 500 мг внутрь 1 раз в сутки. Перед на-

значением первой дозы антибиотика проводились изучение истории заболевания, физическое обследование, выполнялись общеклинический и биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки в заднепередней и боковой проекциях. С целью установления этиологического диагноза ВП исследовались образцы мокроты и крови. Определение чувствительности выделенного возбудителя осуществляли диско-диффузионным методом.

Клиническая, лабораторная и рентгенологическая оценка состояния пациентов проводилась во время второго (3–5-й день после окончания приема исследуемого препарата) и 3-го визита (21–28-й день после окончания приема исследуемого препарата).

### Оценка эффективности

Основными критериями эффективности проводимой терапии служила соответствующая клиническая и рентгенологическая динамика заболевания. Результат лечения оценивался как выздоровление (полное разрешение клинических симптомов и исчезновение/улучшение рентгенологических признаков внебольничной пневмонии), улучшение (неполное разрешение клинических и рентгенологических признаков, не требующее дальнейшей антибактериальной терапии), отсутствие эффекта (отсутствие клинического и рентгенологического ответа на проводимую терапию).

### Оценка безопасности

При оценке безопасности проводимого лечения анализировалась частота возникновения клинических и/или лабораторных (изменения гематологических и биохимических показателей крови и осадка мочи) нежелательных явлений (НЯ). Связь НЯ с приемом исследуемого препарата, по мнению исследователей, устанавливалась как отсутствующая, возможная, вероятная или определенная.

### Результаты

С 24.10.01 по 14.11.02 в исследование было включено 77 пациентов в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст  $40,8 \pm 14,4$  года), из них 40 мужчин и 37 женщин, госпитализированных по поводу ВП среднетяжелого течения.

39 пациентов поступили в стационар в первые 3 сут и 38 — в более поздние сроки от начала заболевания (4–28-е сутки). Ведущими клиническими признаками на момент госпитализации являлись: лихорадка  $\geq 38^\circ\text{C}$  (85,7%), кашель (98,7%), в том числе с выделением гнойной мокроты (77,9%), одышка различной степени выраженности (53,2%), боли в грудной клетке (58,4%). Аускультативные признаки очаговой пневмонической инфильтрации при включении в исследование имели место у всех пациентов. По данным рентгенологического исследования лока-

лизация очагово-инфильтративных изменений была следующей: правое легкое у 77,9%, левое легкое у 18,2%, двустороннее поражение у 3,9%.

В анализе крови у 50,6% больных имел место лейкоцитоз ( $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ), у 83,3% больных — ускорение СОЭ, а в 14,2% случаев — палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы ( $>10\%$ ).

Микробиологические исследования (бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты, посевы мокроты) удалось провести у 60 (77,9%) пациентов, у остальных пациентов на момент включения в исследование продуктивный кашель отсутствовал. При этом культуру возбудителя (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *K.pneumoniae*, *M.catarrhalis*) удалось выделить из мокроты у 39 (65%) больных. При определении чувствительности выделенных возбудителей все они оказались чувствительными к левофлоксацину за исключением одного штамма *S.pneumoniae*, оказавшегося умеренно устойчивым к антибиотику (рис.1).

Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 9,2 (от 3 до 15) сут.

Как отмечалось выше, динамика клинико-лабораторных и рентгенологических признаков ВП оценивалась на 3–5-е сутки (2-й визит) и 21–28-е сутки (3-й визит) после окончания антибактериальной терапии.

На момент 2-го визита клинические признаки заболевания отсутствовали у 24 (31,2%) пациентов; у оставшихся 53 (64,9%) больных сохранялся кашель, при этом большинство пациентов отмечали уменьшение его интенсивности. Умеренная или незначительная одышка имела место у 16,9%, а аускультативные признаки ВП — у 24,7% пациентов. В отношении динамики лабораторных показателей наблюдалась следующая картина: лейкоцитоз отмечался у 11,7% (в том числе с палочкоядерным сдвигом у 1 пациента), ускорение СОЭ — у 40% больных. Рентгенологическое выздоровление отмечалось у 59 (76,6%), а уменьшение интенсивности и размеров очаговой пневмонической инфильтрации — у 9 (11,7%) пациентов. Вместе с тем в 9 (11,7%) случаях убедительная рентгенологическая динамика патологического процесса в легких в указанные сроки (3–5-е сутки после окончания терапии) отсутствовала.

На момент 3-го визита (21–28-е сутки после окончания терапии) анализируемые признаки заболева-

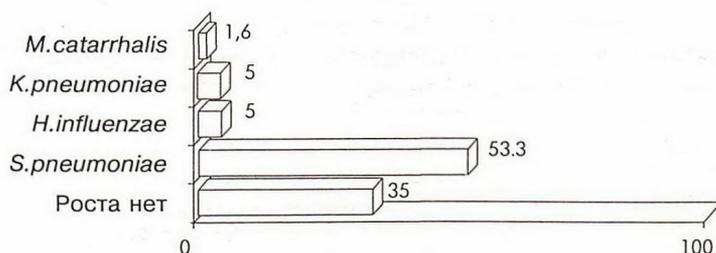


Рис.1. Этиология ВП среднетяжелого течения у 60 обследованных больных, %.

ния сохранялись лишь у небольшого числа больных. Так, умеренный кашель наблюдался у 10 (13%), незначительная одышка — у 4 (5,2%), а аускультативные признаки пневмонической инфильтрации — у 1 (1,3%) пациента. Демонстративной оказалась и динамика показателей общеклинического анализа крови: лейкоцитоз сохранялся у 1 (1,3%), а ускорение СОЭ — у 4 (5,2%) пациентов. Рентгенологически определяемые инфильтративные изменения в легочной ткани имели место в 1 (1,3%) случае, и еще в 1 визуализировались остаточные изменения в виде локального усиления легочного рисунка (1,3%) — рис.2, 3 и 4.



Рис.2. Динамика клинических симптомов у больных ВП среднетяжелого течения на фоне терапии левофлоксацином.

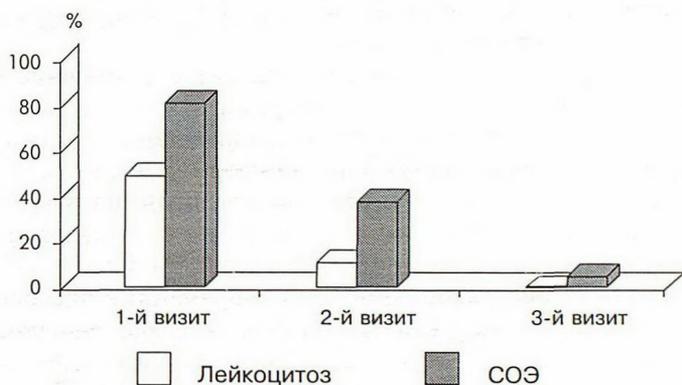


Рис.3. Динамика показателей клинической гемограммы у больных ВП среднетяжелого течения на фоне терапии левофлоксацином.

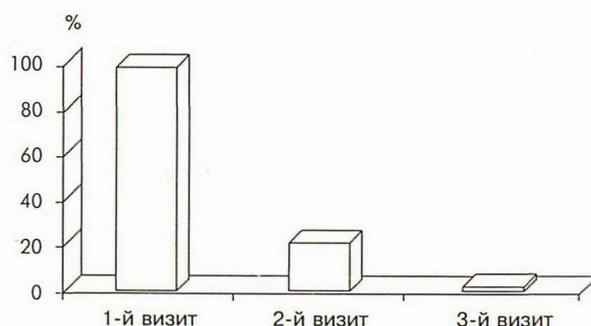


Рис.4. Динамика рентгенологических изменений у больных ВП среднетяжелого течения на фоне терапии левофлоксацином.

Таким образом, клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином взрослых больных ВП среднетяжелого течения на момент 3-го визита составила 98,7%, и лишь в одном случае констатировано отсутствие клинического и рентгенологического "ответов" на проводимое лечение.

В период исследования 4 пациента сообщили о развитии у них НЯ, в том числе 3 предъявляли жалобы на тошноту и 1 — на головную боль. При этом лишь в одном случае (развитие тошноты) пациент отказался от дальнейшего приема антибиотика.

## Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования согласуются с уже имеющимися данными, полученными в ходе ранее проведенных многоцентровых контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности левофлоксацина в лечении взрослых больных ВП различной степени тяжести.

Во-первых, общеизвестны объективные и субъективные ограничения клинической микробиологии в этиологической диагностике инфекций нижних дыхательных путей, обуславливающие эмпирический характер инициальной антибактериальной терапии ВП. Так, даже при использовании современных методов микробиологической и иммуносерологической диагностики этиологию заболевания не удается установить в 40–60% случаев [1]. В нашем исследовании возбудитель ВП был установлен у 39 из 60 (65%) пациентов, у которых на момент 1-го визита имел место продуктивный кашель.

Во-вторых, в последнее десятилетие с улучшением этиологической диагностики инфекций нижних дыхательных путей и углублением наших знаний в отношении факторов, влияющих на формирование клинической картины болезни, синдромный подход с предсказанием вероятной этиологии ВП и ее разделением на типичную и атипичную утратил немало число своих сторонников. При этом современные эксперты полагают, что само синдромологическое деление пневмонии на типичную и атипичную лишено особого клинического значения, предлагая при этом сохранить разделение всех потенциальных возбудителей пневмонии на типичные и атипичные или внутриклеточные (строго говоря, *M.pneumoniae* в равной степени может быть отнесена как к внеклеточным, так и к внутриклеточным возбудителям, поскольку является мембранотропным микроорганизмом).

В-третьих, не следует игнорировать и возможность смешанной этиологии ВП (например, *S.pneumoniae* и *C.pneumoniae*).

Учитывая эти обстоятельства, в рамках эмпирической антибактериальной терапии ВП у взрослых предпочтение, очевидно, получают антибиотики ("респираторные" фторхинолоны) или комбинации антибиотиков ( $\beta$ -лактамы+макролиды), активные в отношении всех потенциальных возбудителей заболевания, поскольку в настоящее время получены

объективные доказательства того, что данные лечебные подходы позволяют оптимизировать исходы пневмонии, особенно у госпитализированных пациентов [12].

В настоящее время в ряду предпочтений эмпирической антибактериальной терапии ВП у взрослых фигурирует и левофлоксацин, демонстрирующий активность в отношении всех потенциальных возбудителей заболевания, а также характеризующийся высокой клинической/бактериологической эффективностью и хорошей переносимостью. Эти свойства левофлоксацина были продемонстрированы и в нашем исследовании по оценке его эффективности и безопасности в лечении взрослых больных, госпитализированных по поводу ВП среднетяжелого течения.

Однако речь, очевидно, не должна идти о механической замене традиционной терапии ВП ( $\beta$ -лактамы, макролиды) на "респираторные" фторхинолоны. Во-первых, в обсуждаемой клинической ситуации (нетяжелая ВП) далеко не исчерпан терапевтический потенциал пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов. Во-вторых, с ростом клинического использования "респираторных" фторхинолонов увеличивается вероятность селекции распространения резистентных штаммов возбудителей инфекций дыхательных путей и развития серьезных нежелательных явлений.

В связи с этим, вероятно, следует выделять отдельные категории пациентов ВП, назначение которым левофлоксацина в качестве препарата выбора будет наиболее обоснованным. Так, в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества, 2001 г. [3] если у больного с нетяжелым течением заболевания отсутствуют клинико-anamnestические указания на сопутствующие сердечно-сосудистые и/или бронхолегочные болезни, известные модифицирующие факторы лекарственно-устойчивого *S.pneumoniae* (возраст старше 65 лет, терапия  $\beta$ -лактамами в течение предшествующих 3 мес хронический алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния и др.), аспирации, грамотрицательных энтеробактерий (обитатели домов престарелых, множественные сопутствующие заболевания, проводимая антибактериальная терапия и др.), то назначение в данной клинической ситуации "респираторных" фторхинолонов нецелесообразно. Напротив, в случаях нетяжелой ВП, но при наличии указанных модифицирующих факторов преимущество за комбинированной терапией ( $\beta$ -лактамы+макролиды) или за монотерапией "респираторными" фторхинолонами. Аналогичный лечебный подход рекомендуется и в отношении взрослых пациентов, госпитализируемых по поводу ВП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991–2000 гг.). Арх. пат. 2002; 3 (прил.): 1–64.
2. Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в Рос-

- сии: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I). *Клин. Микробиол. и антимикроб. Химиотер.* 2002; 4 (3): 267–277.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
  4. *Amsden G.W., Amankwa K.* Pneumococcal resistance: The treatment challenge. *Ann Pharmacother.* 2001; 35 (4): 480–488.
  5. *Bartlett J.G. et al.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (2): 347–382.
  6. *Bartlett J.G.* Respiratory tract infections. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
  7. *Brown P.D., Lerner S.A.* Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295–1302.
  8. *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.
  9. Centers for Disease Control and Prevention. Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contact: United States. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 1997; 46: 556.
  10. *Davis R., Bryson H.* Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677–700.
  11. *File T.M., 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 (9): 1965–1972.
  12. *Gleason P.P., Kapoor W.N., Lave J.R. et al.* Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *J.A.M.A.* 1997; 278: 32–39.
  13. *Marrie T.J.* Community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 501–515.
  14. *Mommeja-Marin H., Carbon C.* What is the place of fluoroquinolones in the treatment of community-acquired respiratory tract infections? *Drugs* 1999; 57( 6): 851–853.
  15. *Ruis-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A. et al.* Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 1999; 106: 385–390.

Поступила 16.07.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248--53.2-085.234

*Н.А.Геппе, В.С.Мальшев, А.В.Карпушкина, Е.А.Быховец*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИХ БРОНХОЛИТИКОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ММА им. И.М.Сеченова

EFFICACY OF QUICK-ACTING BRONCHODILATORS IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

*N.A.Geppe, V.S.Malyshev, A.V.Karpushkina, E.A.Bykhovets*

### Summary

A randomized open study was performed to compare bronchodilating activity of formoterol (Foradyl) and salbutamol in 48 children aged 5 to 12 yrs with exacerbation of moderate bronchial asthma. The efficacy was evaluated within first 30 min and subsequent 8 to 10 hrs using FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF values and bronchophonographic parameters. Formoterol was found to possess the bronchodilating effect rising equally but keeping longer than that of salbutamol. This fact allows to use formoterol as urgent therapy in mild and moderate bronchial obstruction.

### Резюме

Проведено рандомизированное открытое исследование бронхолитической активности формотерола (форадил) в сравнении с сальбутамолом у 48 детей 5–12 лет со среднетяжелой бронхиальной астмой (обострение). Эффективность оценивалась в течение первых 30 мин и последующих 8–10 ч по данным ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ и показателям бронхофонографии. Показано, что формотерол обладает сходным по скорости появления бронхолитическим эффектом и более продолжительным, чем у сальбутамола, что позволяет использовать его для неотложной терапии при легких и среднетяжелых проявлениях бронхиальной обструкции.

В терапии бронхиальной астмы выделяют 2 основные группы препаратов: контролирующие течение бронхиальной астмы (БА) (ингаляционные кортико-

стероиды, кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, антиаллергические, пролонгированные бронхолитики) и симптоматические, облегчающие