

Антибактериальная терапия инфекционных обострений хронического бронхита: от микробной эрадикации к длительному безрецидивному периоду

Л.И. Дворецкий, Н.В. Дубровская

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является тяжелым хроническим заболеванием, характеризующимся периодически обострениями. Следствием патологического процесса является прогрессирование заболевания, выражающееся в развитии дыхательной недостаточности, которая резко нарушает качество жизни больных и нередко может приводить к летальному исходу. В статье рассматриваются вопросы диагностики хронического бронхита/ХОБЛ. Приводятся данные зарубежных и российских исследований о различных подходах к лечению обострений хронического бронхита/ХОБЛ. При выборе терапии особенно важно не

только эффективно купировать каждое обострение, но и выбирать антибактериальные препараты с высокой способностью к достижению двух главных целей терапии – эрадикации возбудителя и обеспечение максимально длительного безрецидивного периода. Наиболее оптимальными антимикробными препаратами при лечении обострений ХБ/ХОБЛ можно считать респираторные фторхинолоны, в первую очередь – левофлоксацин.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, терапия, фторхинолоны.

Antibacterial Therapy of Infectious Exacerbations of Chronic Bronchitis: from Pathogen Eradication to Long-Term Relapse-Free Period

L.I. Dvoretzkiy, N.V. Dubrovskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic illness that is characterized by recurring exacerbations. Exacerbations lead to the progression of the disease with development of respiratory failure, decreasing of the quality of life of the patient and, in severe cases,

causing patient's death. In the article we review the diagnostics of COPD and evidence base data on the treatment of exacerbations of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, therapy, fluoroquinolones.

Контактный адрес:
Леонид Иванович Дворецкий
Эл. почта: dvoretzki@mail.ru

Особенностью течения *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ), как и любой другой хронической патологии, является развитие обострений заболевания, каждое из которых не только нарушает качество жизни больных, но и способствует прогрессированию ХОБЛ, ускоряя тем самым возникновение дыхательной недостаточности и инвалидизацию больного. Повторяющиеся тяжелые обострения заболевания представляют угрозу для жизни и нередко являются причиной летальных исходов. Очевидно, что своевременная диагностика, купирование обострений ХОБЛ и их профилактика должны считаться практически важной задачей ведения данной категории пациентов.

Среди причин обострения ХОБЛ основное место (до 80%) занимают инфекционные агенты (аэробные бактерии, вирусы) и только около 20% всех случаев обострений не связаны с инфекцией [1]. В связи с этим целесообразно выделять инфекционные и неинфекционные обострения ХОБЛ. Инфекционное обострение ХОБЛ может быть определено как декомпенсация респираторного статуса вследствие превышения порога микробной нагрузки бронхиальной слизистой, проявляющаяся усилением кашля, одышки, увеличением объема отделяемой мокроты и ее гнойности. Данный вариант определения инфекционного обострения ХОБЛ имеет практическое значение, поскольку ориентирует врача не только в понимании сущности данной патологии (роль инфекции в развитии обострения ХОБЛ), но и позволяет обосновать назначение *антибактериальной терапии* (АТ), а также подходы к оценке проводимого лечения.

В литературе, посвященной проблеме инфекций нижних дыхательных путей, принято использовать следующие термины: обострение хронического бронхита (*acute exacerbation of chronic bronchitis*) или обострение ХОБЛ (*acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*). В каждой из этих ситуаций, независимо от нозологической формы, речь идет о развитии (или усилении) воспалительного процесса, обусловленного инфекцией, что является фактором, объединяющим оба заболевания в период обострения и определяющим терапевтическую тактику. С учетом этого в дальнейшем будет использоваться аббревиатура ХБ/ХОБЛ.

Согласно концепции «подъема и падения» [2], бронхиальная слизистая у больных ХБ/ХОБЛ в отличие от нормальных условий колонизирована микроорганизмами, количество которых контролируется местной иммунной защитой, сдерживающей микробный рост. В случае нарушений в системе местной защиты легких, как это имеет место при ХБ/ХОБЛ, происходит неконтролируемый рост

(«подъем») микробной флоры. Когда же количество микроорганизмов достигает определенного уровня (порог микробной нагрузки), заболевание приобретает новое качество в виде клинической манифестации обострения ХБ/ХОБЛ. На фоне АТ количество микроорганизмов бронхиальной слизистой уменьшается («падение») в зависимости от эрадикационной способности назначенного *антибактериального препарата* (АБП).

Алгоритм ведения больного инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ может быть представлен в виде нескольких этапов, на каждом из которых решаются конкретные задачи, направленные на достижение конечной цели – эрадикации микроорганизмов, вызвавших обострение заболевания (рис. 1).

Оценка эффективности антибактериальной терапии

При оценке эффективности назначенного АБП следует оценивать не только ближайший (непосредственный) эффект, но и отдаленный результат лечения. Непосредственный эффект включает темпы регрессии клинических симптомов обострения (интенсивность кашля, характер и объем выделяемой мокроты, выраженность одышки) и положительную динамику степени бронхиальной обструкции. Однако наиболее важным результатом АТ является не столько наступление ремиссии, которая при обострениях ХБ/ХОБЛ может наблюдаться и спонтанно, сколько ее полноценность и продолжительность, обеспечивающие качество жизни пациента. Поэтому истинная эффективность того или иного АБП при обострении ХБ/ХОБЛ, в конечном итоге, должна определяться на основании длительного мониторинга больных после купирования обострения заболевания. При этом основными критериями эффективности АБП считаются следующие:

- сроки наступления и частота последующих обострений ХБ/ХОБЛ;
- тяжесть последующих обострений (декомпенсация сопутствующей патологии, дыхательная недостаточность, необходимость госпитализации и т.д.);
- потребность в назначении АБП при повторных обострениях;
- качество жизни больных после купирования обострения;
- затраты на лечение, связанные с наступившим обострением заболевания.

Основным критерием эффективности АБП у больного с обострением ХБ/ХОБЛ следует считать длительность безрецидивного периода.



* ФР: частота обострений более 4 в год, АТ в предшествующие 3 месяца, сопутствующая патология, наличие бронхиальной обструкции, возраст >65 лет, госпитализация в предшествующие 12 месяцев, лечение системными глюкокортикоидами в предшествующие 3 месяца
 ** Левофлоксацин, моксифлоксацин

Рис. 1. Алгоритм ведения больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ.

В открытом рандомизированном клиническом исследовании проводилось сравнение долгосрочных эффектов терапии левофлоксацином в дозе 500 мг/сут в течение 10 дней и стандартной терапии (кларитромицин, цефуроксим, амоксициллин/клавуланат) в течение 10 дней у 116 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделение неотложной терапии [3]. Группы больных не различались между собой по летальности, числу повторных обострений, функциональным показателям, качеству жизни и продолжительности безрецидивного периода. Однако потребность в стационарном лечении при наступлении нового обострения заболевания у больных, леченных левофлоксацином, была достоверно меньше, чем при стандартной терапии. В другом исследовании [4] также было показано, что потребность в госпитализации у больных ХОБЛ была достоверно ниже в случае терапии левофлоксацином (у 33,6% больных) в сравнении со стандартной терапией (65,8%).

Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований показал, что клиническая эффективность АТ больных с обострением ХБ/ХОБЛ практически не различалась между груп-

пами пациентов, получавших макролиды и фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и макролиды. Однако микробиологическая эффективность оказалась достоверно ниже у больных, принимавших макролиды, по сравнению с больными, получавшими фторхинолоны: *отношение шансов (ОШ)* 0,47; *95% доверительный интервал (ДИ)* 0,31–0,69. Кроме того, у больных, принимавших фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), по сравнению с пациентами, получавшими макролиды (азитромицин, кларитромицин), реже наблюдались обострения в течение 26 недель и более после АТ [5]. Несмотря на данные метаанализа о более высокой бактериологической эффективности левофлоксацина и более продолжительном безрецидивном периоде у больных, получавших этот АБП, авторы подчеркивают необходимость исследований с более корректным подбором сравниваемых групп в отношении факторов риска плохого ответа на АТ и уровня антибиотикорезистентности респираторных патогенов.

В одном из открытых рандомизированных исследований [6] оценивали эффективность лечения кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки),

левофлоксацином (500 мг 1 раз в сутки) и цефуроксимом аксетилом (250 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней у 283 пациентов с обострением ХБ/ХОБЛ, а также последующую необходимость в госпитализации. Клиническое выздоровление или улучшение отмечено при лечении кларитромицином, левофлоксацином и цефуроксимом аксетилом в 87,9, 87,4 и 79,8% случаев соответственно. Не было необходимости изменять АТ для достижения клинического излечения/улучшения в исследуемых группах больных.

Важным представляется исследование, в котором оценивали эффективность АБП (левофлоксацин и цефуроксим аксетил) у больных ХБ/ХОБЛ с факторами риска плохого ответа на АТ. Клиническая эффективность левофлоксацина и цефуроксима составляла 82,4 и 74% соответственно. При наличии 1 фактора риска плохого ответа клиническая эффективность АТ составляла 78,9 и 73,1%, а у пациентов с 2 факторами риска плохого ответа – 75 и 58,3% соответственно. Бактериологическая эффективность в указанных группах была 77,2, 81 и 75% для левофлоксацина и 59,8, 54,2 и 31,6% – для цефуроксима. Исследователи подчеркивают более высокую эффективность левофлоксацина, особенно у больных с одним фактором риска и более [7].

В попытке использовать более высокую дозу левофлоксацина для лечения инфекционных обострений ХБ/ХОБЛ с наличием факторов плохого ответа на АТ пациенты были рандомизированы в две группы – первая получала левофлоксацин (750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней), вторая – амоксициллин/клавуланат (875 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней). Клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина и амоксициллина/клавуланата была сравнима (79,2 и 81,4; 81,4 и 79,8% соответственно). Однако темпы регрессии симптомов обострения заболевания были более быстрые у больных, получавших левофлоксацин. Кроме того, была оценена клиническая эффективность 3-дневного курса левофлоксацина в суточной дозе 750 мг в сравнении с 5-дневным курсом азитромицина (500 мг в первый день и 250 мг в последующие 4 дня) у больных с обострением ХБ/ХОБЛ без факторов риска плохого ответа (менее 4 обострений в год, ОФВ₁ более 50% от должного, отсутствие сопутствующей патологии). Оказалось, что клиническая эффективность левофлоксацина и азитромицина составляла 93,0 и 90,1% соответственно (ДИ 95% – 9,6–3,8), а микробиологическая эффективность – 93,8 и 82,8% соответственно (ДИ 95% – 21,2–0,8). Если в прежних руководствах левофлоксацин не рекомендовался при

неосложненных обострениях в качестве препарата выбора как альтернатива макролидам, то с учетом клинического и микробиологического преимущества левофлоксацина перед азитромицином авторы полагают, что левофлоксацин может занять свое место в клинических рекомендациях по лечению неосложненных инфекционных обострений ХБ/ХОБЛ [8].

Представляет интерес изучение сравнительной эффективности левофлоксацина и других респираторных фторхинолонов. В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах (360 больных с обострением ХБ старше 40 лет) эффективность левофлоксацина (7-дневный курс 500 мг ежедневно) была сравнима с таковой гемифлоксацина (5-дневный курс 320 мг ежедневно). Однако продолжительность наблюдения за пациентами составляла не более 28–35 дней после окончания лечения, что не позволяло судить о длительности безрецидивного периода в исследуемых группах [9].

При оценке эффективности АБП у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ следует ориентироваться не только на его непосредственный эффект, но в значительно большей степени на длительность безрецидивного периода заболевания. В попытках оценить эффективность АБП с позиций отдаленных эффектов было проведено два рандомизированных двойных слепых исследования – GLOBE и MOSAIC.

В исследовании GLOBE [10] изучали клиническую и бактериологическую эффективность гемифлоксацина (320 мг/сут в течение 5 дней) и кларитромицина (1000 мг/сут в течение 7 дней) у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ. Непосредственный эффект АТ был одинаковым, в то время как количество больных без рецидива на протяжении 26 недель после окончания АТ было больше при лечении гемифлоксацином, чем при лечении кларитромицином (71 и 58,5% соответственно; $p=0,016$). В другом исследовании (MOSAIC) оценивали сравнительную эффективность моксифлоксацина (400 мг/сут в течение 5 дней) и стандартных АБП (амоксициллин – 500 мг 3 раза в сутки 7 дней, цефуроксим аксетил – 250 мг 2 раза в сутки 7 дней и кларитромицин – 500 мг 2 раза в сутки 7 дней) при обострении хронического бронхита [11]. В данном исследовании моксифлоксацин оказывал более выраженный непосредственный клинический эффект, в том числе у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также бактериологический эффект (более эффективная эрадикация). Однако существенными оказались большая продолжительность и качество ремис-

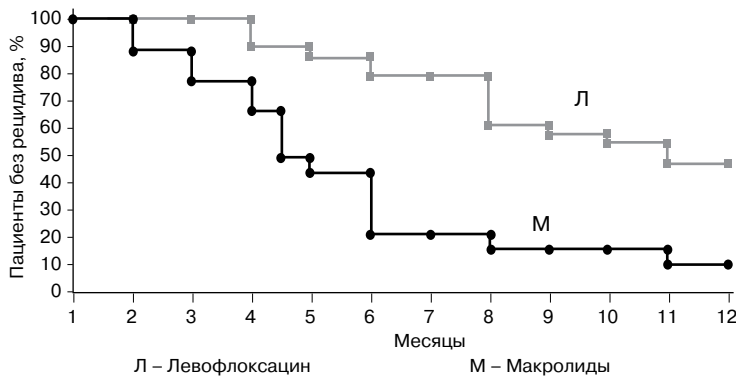


Рис. 2. Результаты клинического мониторинга больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ после лечения левофлоксацином и макролидами.

сии после лечения моксифлоксацином, меньшая потребность в назначении АБП при последующих обострениях по сравнению с препаратами сравнения. Дизайн исследований MOSAIC и GLOBE, использованные критерии оценки эффективности АБП, с учетом различных факторов, влияющих на результаты лечения, длительный период наблюдения за больными позволяют считать данный подход к оценке эффективности АБП у больных с обострением ХБ/ХОБЛ наиболее адекватным.

Нами проведено исследование, целью которого была оценка клинической и бактериологической эффективности левофлоксацина (Таваник®) и макролидов (Сумамед® и Кларит®) у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ на основании клинического мониторинга больных на протяжении одного года [12]. При длительном мониторинге средняя продолжительность безрецидивного периода у больных, леченных левофлоксацином или макролидами, составляла 289,1 и 164,9 дней соответственно ($p < 0,05$). На рис. 2 представлены результаты длительного мониторинга больных после купирования инфекционного обострения ХБ/ХОБЛ [13].

Как видно из рис. 2, к концу мониторинга, продолжавшегося на протяжении года, более половины больных, леченных левофлоксацином, находились в фазе ремиссии, в то время как среди получавших по поводу обострения ХБ/ХОБЛ макролиды ремиссия сохранялась менее, чем у 20% пациентов. Кроме того, последующие обострения у больных, леченных левофлоксацином, были менее тяжелые, протекали без декомпенсации сопутствующей патологии и практически не требовали госпитализации. Так, 1 тип обострений (по N.R. Anthonisen и соавт. [14]) среди больных, леченных левофлоксацином и макролидами, регистрировался в 7,1 и 43% случаях

соответственно. Такой эффект левофлоксацина обусловлен его выраженной эрадикационной способностью в отношении этиологически значимых возбудителей обострений ХБ/ХОБЛ (рис. 3) и особенно *H. influenzae* – ключевого респираторного патогена у данной категории пациентов (рис. 4).

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о большей эрадикационной способности левофлоксацина по сравнению с макролидами и о более продолжительном безрецидивном периоде у больных, получавших по поводу обострения ХБ/ХОБЛ левофлоксацин. Продолжительность безрецидивного периода определяется степенью эрадикации этиологически значимых микроорганизмов, т. е. эрадикационной способностью АБП. Согласно гипотезе «падения и подъема» [2], при полной эрадикации возбудителя на фоне АТ требуется больше времени для достижения в последующем количества микроорганизмов, превышающего порог клинической манифестации, что обеспечивает более продолжительный безрецидивный период. В случаях неполной эрадикации микроорганизмов назначение АБП лишь уменьшает микробную нагрузку, существенно не влияя на порог клинической манифестации, в связи с чем ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные.

О роли микробной эрадикации в длительности безрецидивного периода свидетельствуют данные бактериологического исследования мокроты больных с обострением ХБ/ХОБЛ на фоне АТ [12]. Так, среди больных, у которых очередное обострение

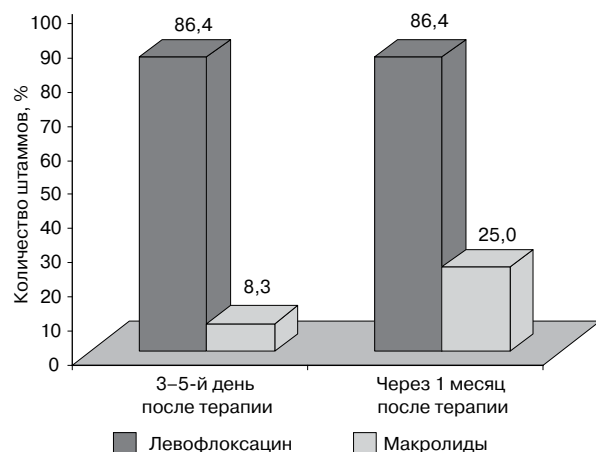


Рис. 3. Эрадикационная эффективность АТ у больных с инфекционным обострением ХОБЛ в отношении всех возбудителей (в %).

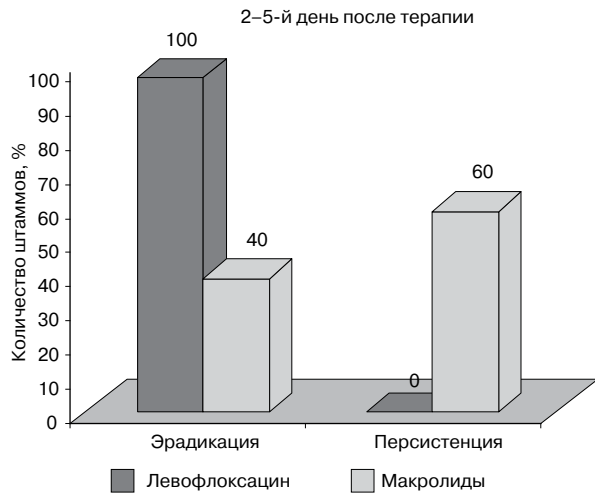


Рис. 4. Бактериологическая эффективность АТ у больных с инфекционным обострением ХОБЛ в отношении *H. influenzae* (в %).

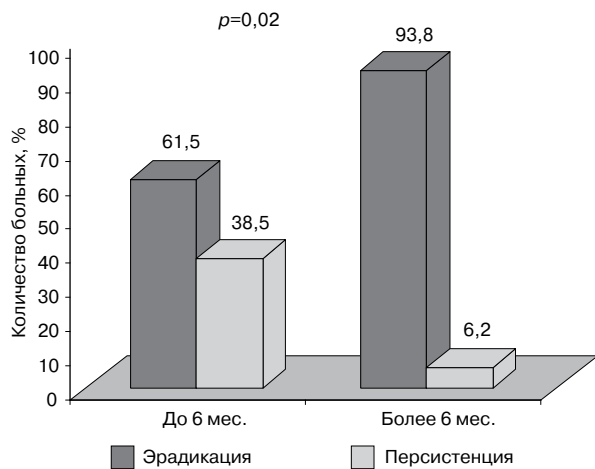
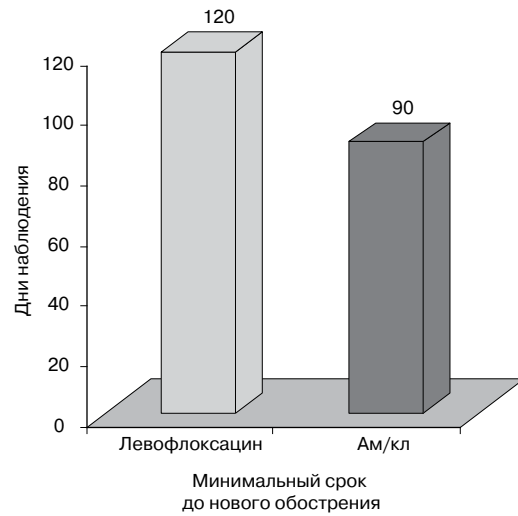


Рис. 5. Количество больных с микробной эрадикацией и персистенцией в зависимости от длительности безрецидивного периода.

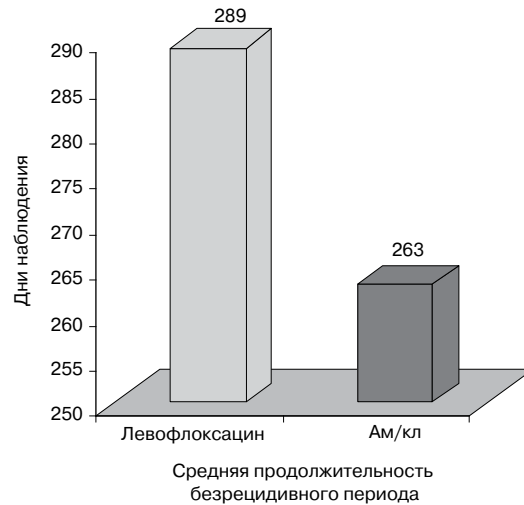


Рис. 6. Сравнительная длительность безрецидивного периода при лечении левифлоксацином и амоксициллином / клавуланатом (Ам/кл).

регистрировалось на протяжении первых 6 месяцев после окончания АТ, эрадикация и персистенция микроорганизмов отмечались у 61,5 и 38,5% больных соответственно. В то же время, если очередное обострение возникало в сроки от 6 до 12 месяцев, т. е. при более продолжительном безрецидивном периоде, то персистенция респираторных патогенов наблюдалась всего лишь у 6,2% пациентов (рис. 5).

Также в этом длительном исследовании нами была проведена оценка сравнительной клинической эффективности, бактериологической эффективности и длительности безрецидивного периода у пациентов, получавших левифлоксацин (1-я группа) и защищенный пенициллин (2-я группа). Клиническая эффективность терапии (пациен-

ты с оценкой «излечение» + пациенты с оценкой «улучшение») составила 96,6% в группе левифлоксацина и 95% в группе защищенного пенициллина. При этом по окончании лечения в группе левифлоксацина у 100% пациентов было зафиксировано «выздоровление», в то время как во второй группе «выздоровление» было отмечено у 75% пациентов [13].

Важно отметить, что с точки зрения достижения одной из важных целей терапии у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ – максимально длительного безрецидивного периода, пациенты, получавшие левифлоксацин, имели более длительный минимальный срок наступления очередного обострения – 120 дней, в сравнении с 90 днями во

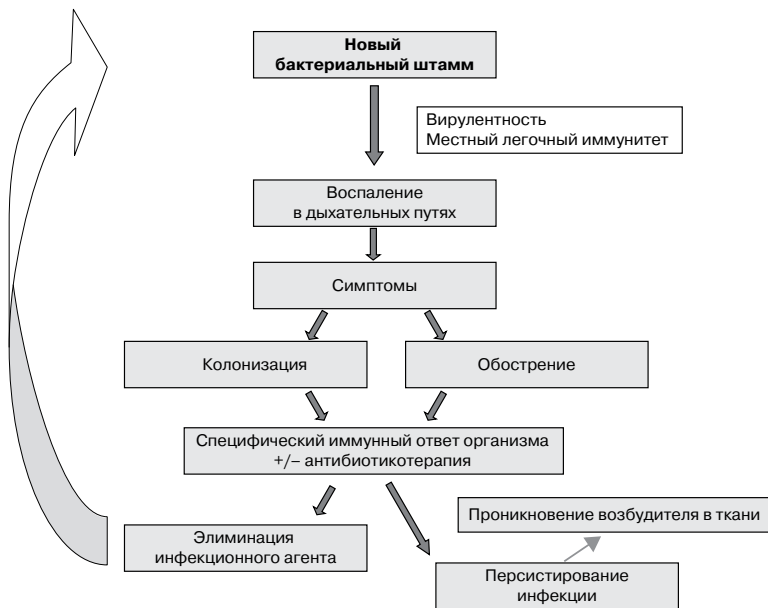


Рис. 7. Патогенез инфекционных обострений ХБ/ХОБЛ [17].

2-й группе. Средняя длительность периода ремиссии составила 289 и 263 дня для 1-й и 2-й групп соответственно (рис. 6), что, по всей видимости, связано с хорошей бактериологической эффективностью, отражающей высокую эрадикационную способность левофлоксацина, оцененную на 3–5-й день после окончания терапии и составившую соответственно 100% случаев для левофлоксацина и 92% для защищенного пенициллина. Высокая эра-

дикационная способность левофлоксацина дает основание использовать его в качестве эмпирической терапии больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ [13].

В ретроспективном анализе 12 исследований с использованием 16 антибиотиков, применяемых в 26 различных режимах, показана тесная корреляция между частотой отсутствия микробной эрадикации и клинической неэффективностью АТ [15].

Представляют интерес данные, полученные при динамическом микробиологическом исследовании образцов мокроты и фенотипировании выделенных штаммов у больных ХБ/ХОБЛ в различные фазы заболевания и позволяющие по-новому взглянуть на проблему «инфекция и обострения хронического бронхита» [16]. Авторы провели наблюдение за 81 больным ХБ/ХОБЛ на протяжении 56 месяцев. Единицей

наблюдения считался визит к врачу, количество которых достигало 1975, причем 374 визита были сделаны во время обострения (в среднем 2,1 обострения в год). При выявлении новых штаммов (по данным молекулярного типирования выделенных микроорганизмов) обострения были зарегистрированы в 33% визитов, в то время как при отсутствии новых штаммов обострения отмечались почти в два раза меньше (15,4%). Неожиданным оказался

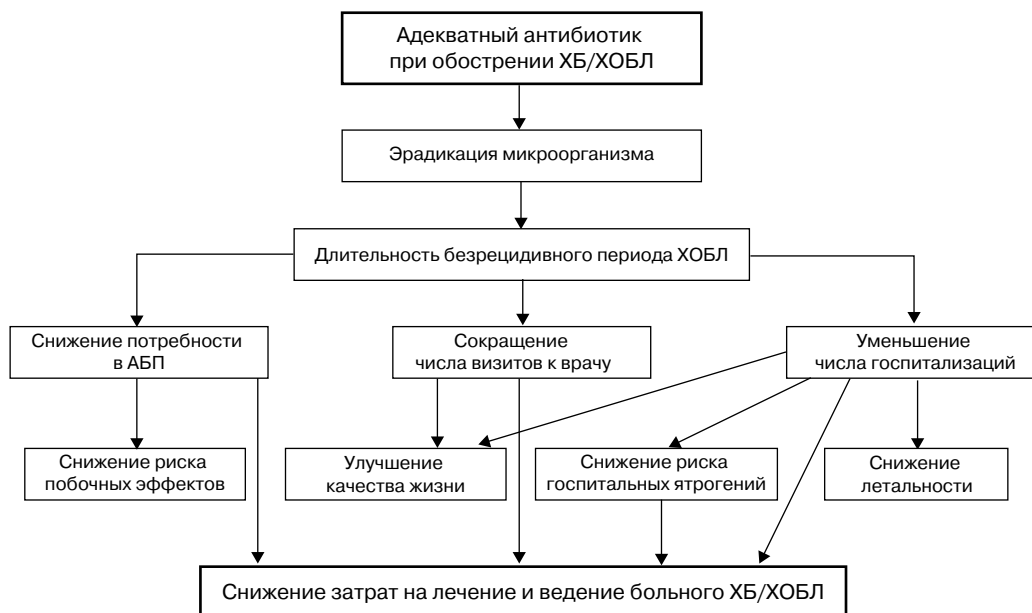


Рис. 8. Преимущества назначения адекватного АБП при обострениях ХБ/ХОБЛ.

тот факт, что риск развития обострения не был связан с наличием или отсутствием в мокроте *H. influenzae* – наиболее частого респираторного патогена при ХБ/ХОБЛ, а обусловлен новым штаммом данного микроорганизма. Авторы полагают, что новые штаммы способны преодолевать местные защитные механизмы, колонизировать слизистую дыхательных путей и вызывать инфекционное воспаление (рис. 7). Полученные данные позволяют по-новому подойти к факту наличия одних и тех же микроорганизмов в мокроте больных ХБ/ХОБЛ, как при обострении, так и при наступлении ремиссии. В случаях проведения обычного микробиологического исследования, не позволяющего дифференцировать различные штаммы, выявляемые микроорганизмы одного и того же вида расцениваются как идентичные. Между тем микробная популяция при ХБ/ХОБЛ является генетически гетерогенной, что косвенно подтверждается специфичностью иммунного ответа на один и тот же бактериальный патоген при обострении ХБ/

ХОБЛ. Появление нового штамма, к которому еще не выработан иммунитет, приводит к обострению заболевания (см. рис. 7). В то же время эти данные позволяют объяснить возможные причины неэффективности АТ у ряда больных с обострением ХБ/ХОБЛ и решать клиническую проблему не столько в обосновании АТ, сколько в выборе оптимального АБП у данной категории пациентов [18].

С учетом вышеприведенных данных левофлоксацин можно считать оптимальным АБП при лечении обострений ХБ/ХОБЛ, поскольку он обладает выраженной эрадикационной способностью. Основной целью АТ у данной категории пациентов является эрадикация этиологически значимых микроорганизмов. Длительный безрецидивный период обеспечивает низкую потребность в АБП, уменьшает число визитов к врачу, а также частоту госпитализаций, что, в свою очередь, улучшает качество жизни и снижает затраты на лечение больного (рис. 8).

Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.
2. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 20 (suppl. 36):9-19.
3. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbones X., et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12:117-21.
4. Peifer G., Veysier P., Zuck P. Efficacy of levofloxacin (LVF) in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) in patients with risk factors. *Europ Resp J* 2003; 22 (suppl. 45):3558.
5. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P., et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29:1127-37.
6. Weiss L.R. 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. *ClinTher* 2002; 24(9):1414-25.
7. Peifer G., Veysier P., Zuck P. Efficacy of levofloxacin (LVF) in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) in patients with risk factors. *Europ Resp J* 2003, v.22 (Suppl.); 45:3558A.
8. Zadeikis N. The safety and efficacy of short-course (3-5 day), 750 mg levofloxacin (LVX) for acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (ABECB). 100th International Conference of the American Thoracic Society. Abstract D22 Poster #516.
9. Sethi S., Fogarty C., Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2004; 98:697-707.
10. Wilson R., Schentag J.J. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24:639-52.
11. Wilson R., Allegra L., Huchon G., et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125:953-64.
12. Дворецкий Л. И., Дубровская Н. В., Грудина С. А. и соавт. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; (1):20-7.
13. Дубровская Н.В. «Клинический и микробиологический мониторинг больных с обострением хронического бронхита после антибактериальной терапии», М.2005, Автореферат канд. дисс.
14. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W., et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
15. Pechere J.C. Modeling and predicting clinical outcomes of antibiotic therapy. *Infect Med* 1998; 15 (Suppl.E):46-50.
16. Sethi S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465-71.
17. Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *J Chronic Obstructive Pul Dis* 2006; 3:109-15.
18. Anthonisen N.R. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2002; 347:526-7.