

УДК 616.233-002.2-085.33

Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование эффективности 5- и 7-дневного курсов перорального приема левофлоксацина у пациентов с обострением хронического бронхита

Р.Г. Мастертон¹, К.Д. Барли², группа исследователей

¹Королевский госпиталь, Эдинбург, Великобритания

²Товарищество Кэрла Барли, Бакс, Великобритания

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции «International Journal of Antimicrobial Agents» 2001;18:503-13.

В рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование включались пациенты старше 18 лет с обострением хронического бронхита. Цель исследования – сравнение эффективности 5-дневного курса лечения левофлоксацином (500 мг один раз в сутки) со стандартным 7-дневным курсом (доза та же). Всего рандомизировано 532 пациента из 48 центров 10 различных стран: 268 получали левофлоксацин в течение 5 дней, 264 – 7 дней. Клиническую эффективность оценивали на 7–10-й день после окончания терапии. Из 482 пациентов, включенных в протокол, клиническая эффективность зарегистрирована у 82,8% (197/238) больных, принимавших препарат в течение 5 дней, и у 84,8% (207/244) – в группе 7-дневного режима терапии. Разница по этому показателю составила 2,1% с 95% доверительным интервалом

(от – 9,1 до 4,9%). Микробиологическая эффективность отмечена в 82,1% (92/112) после 5-дневного курса терапии и в 83,2% (84/101) – после 7-дневного. Оба режима лечения хорошо переносились.

Таким образом, у пациентов с обострением хронического бронхита прием левофлоксацина (500 мг/сут) в течение 5 дней дает сходный клинический и бактериологический эффекты по сравнению с 7-дневным курсом (в той же дозе) вне зависимости от возраста пациента, частоты обострений, наличия хронических обструктивных болезней легких и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: хронический бронхит, обострение хронического бронхита, левофлоксацин, 5-дневный курс терапии, эквивалентность.

Контактный адрес:

R.G. Masterton

Тел.: +44 131-536-3014

Факс: +44 131-537-1002

Эл. почта: Robert.masterton@luht.scot.nhs.uk

Randomized, Double-Blind Study Comparing 5- and 7-Day Regimens of Oral Levofloxacin in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis

R.G. Masterton¹, C.J. Burley², Study Group

¹The Royal Infirmary of Edinburgh, Lauriston Place, Edinburgh EH3 9YW, UK

²Carol Burley Associates, 4 Franklin Court, Bourne End. Bucks SL8 5AT, UK

Translated and Reprinted with permission from «International Journal of Antimicrobial Agents» 2001;18:503-13.

A randomized, double-blind, multicentre study was conducted in adult patients with *acute exacerbation of chronic bronchitis* (AECB), to compare the efficacy of a 5-day course of levofloxacin 500 mg once daily, with the standard 7-day regimen at the same dose. Five hundred and thirty-two patients from 48 centers in 10 countries were randomized to receive levofloxacin: 268 and 264 received the 5- and 7-day courses, respectively. The primary efficacy analysis was the clinical response at 7–10 days post-treatment in the *per-protocol* (PP) population. Clinical success rates in the primary PP analysis of 482 patients were 82,8% (197/238) for the 5-day group and 84,8% (207/244) for the 7-day group. The difference in success rates was – 2,1%

with 95% CI (of – 9,1 to 4,9%). The bacteriological response showed eradication rates of 82,1% (92/112) and 83,2% (84/101) in the 5- and 7-day groups, respectively. Both treatments were well tolerated.

These results show that for patients with AECB levofloxacin 500 mg once daily for 5 days provides equivalent clinical and bacteriological success to the same dose given for 7 days irrespective of the patients age, the frequency of exacerbations or the presence of co-existing cardiopulmonary or chronic obstructive airways disease.

Key words: chronic bronchitis, acute exacerbation of chronic bronchitis, levofloxacin, 5-day treatment, equivalence.

1. Введение

Основной хронического бронхита является воспаление слизистой оболочки трахеи и бронхов, клинически проявляющееся хроническим кашлем с мокротой в течение не менее 3 мес за 2 последовательных года при отсутствии других причин кашля [1]. Хронический бронхит – распространенное заболевание. Около 25% взрослых американцев страдают им, что ежегодно обходится в 300 млн долларов [2].

В Великобритании на долю этого заболевания приходится около 25% всех госпитализаций [3]. Частое проявление хронического бронхита – обострение, причиной которого в 50–60% случаев является инфекция. [4]. Результаты исследований в отделениях интенсивной терапии показали, что тяжелые обострения хронического бронхита в 10% случаев приводят к летальному исходу [5].

Наиболее часто обострение хронического бронхита вызывают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* [6]. Количество штаммов этих бактерий, резистентных к антибиотикам [7], особенно традиционно назначаемым β -лактамам и макролидам, постоянно растет, поэтому необходимо искать альтернативные препараты.

Давно известно, что фторхинолоны эффективны при лечении обострений хронического бронхита [8]. Наиболее многообещающими являются «новые» фторхинолоны, обладающие улучшенной фармакокинетикой, фармакодинамикой и широким спектром активности, включающим грамположительные и внутриклеточные микроорганизмы [9, 10].

К настоящему времени накопилось достаточно доказательств необходимости назначения антибиотиков при обострениях хронического бронхита, особенно тяжелой и средней степени тяжести [11, 12]. Однако оптимальная продолжительность лечения до сих пор не определена. Общепринятой тактикой в этом случае [4] является применение антибиотиков в течение 7–10 дней, такая же продолжительность лечения использовалась и в подавляющем большинстве клинических исследований.

Определение минимальной эффективной продолжительности антибиотикотерапии может дать немало преимуществ: повышение комплаентности, снижение стоимости лечения, частоты нежелательных лекарственных реакций и селекции антибиотикорезистентности.

В данном исследовании сравнивалась эффективность 5-дневного курса левофлоксацина (500 мг

один раз в сутки), одного из «новых» фторхинолонов, с 7-дневным курсом в той же дозе, чтобы определить, будет ли 5-дневный режим терапии левофлоксацином обладать такой же клинической эффективностью, как стандартный 7-дневный режим.

2. Материал и методы исследования

По дизайну исследование было многоцентровым рандомизированным контролируемым сравнительным двойным слепым и проводилось в 48 центрах 10 стран (7 – в Европе, 3 – в Латинской Америке) у пациентов, находившихся в терапевтических отделениях или лечившихся в амбулаторных условиях. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом.

2.1. Критерии включения пациентов в исследование

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, страдавшие хроническим бронхитом, согласно критериям Американского торакального общества: наличие постоянного или рецидивирующего продуктивного кашля в течение не менее 3 мес на протяжении 2 последовательных лет [1, 13]. Доказательством обострения считалось появление гнойной мокроты или увеличение ее продукции в сочетании с одним из следующих симптомов: учащение или усиление кашля, усиление одышки, увеличение объема мокроты.

В исследование не включались пациенты по следующим критериям:

- необходимость парентерального назначения антибиотиков;
- признаки пневмонии или туберкулеза при рентгенографии;
- прием антибиотиков в течение 3 дней до включения в исследование, за исключением случаев, когда антибиотикотерапия была неэффективна;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза, активного туберкулеза, рака легкого или метастазов в легких, прогрессирующих болезней с вероятным летальным исходом в ближайшие 3 мес, выраженной мальабсорбции, почечной недостаточности или тяжелых болезней печени, иммунодефицита, в том числе ВИЧ.

Пациенты, лечившиеся в период настоящего обострения офлоксацином, принимавшие азитромицин за 7 дней или левофлоксацин за 4 нед до исследования, также не включались в исследование. Не участвовали в исследовании и больные с признаками бактериальной инфекции (помимо хронического бронхита), требующей дополнительного системного назначения антибиотиков, а также с гиперчувствительностью к хинолонам, эпилепсией

или судорожной готовностью, беременные и кормящие женщины.

2.2. Терапия

Перед началом лечения у всех пациентов собирали анамнез, проводили физическое обследование, выполняли рутинные анализы крови и мочи. Все пациенты, рандомизированные в группу 7-дневной терапии, принимали по одной таблетке (500 мг) левофлоксацина в сутки в течение 7 дней. Пациенты, рандомизированные в группу 5-дневного курса лечения левофлоксацином, получали этот препарат по 500 мг один раз в сутки первые 5 дней, в последующие 2 дня – плацебо.

Клиническую эффективность терапии оценивали:

- на 3–5-й день терапии (визит во время лечения);
- на 8–10-й день (визит по окончании терапии);
- через 7–10 дней после окончания приема левофлоксацина (визит после лечения);
- через 4–5 нед после лечения (визит в отдаленные сроки).

При каждом визите отмечали состояние пациента, все принимаемые препараты и нежелательные лекарственные явления, количество принятых и оставшихся таблеток. Повторное физическое обследование и анализы крови выполняли во время визита в конце лечения. При отклонениях от нормы клинических и биохимических показателей крови анализы повторяли при визите после лечения и визите в отдаленные сроки. Пациентам, досрочно прекратившим прием препарата, предписывалось посетить врача на 8–10-й день от начала терапии для оценки безопасности.

2.3. Клиническая эффективность

Клиническую эффективность оценивали при визите после лечения (через 7–10 дней после окончания приема левофлоксацина), а также при визите по окончании терапии (1–3-й день после окончания приема препарата) и в отдаленные сроки (4–5 нед после окончания приема левофлоксацина).

Для оценки микробиологической эффективности результат микробиологического исследования исходного образца мокроты сравнивали с результатом исследования мокроты, полученной по окончании терапии, после лечения и при посещении в отдаленные сроки.

Клиническую эффективность оценивали в следующих подгруппах:

- пожилые пациенты (старше 65 лет в сравнении с таковой в возрасте 65 лет и моложе);
- пациенты с дополнительными факторами риска (например, с vs без сопутствующей сердечно-ле-

гочной патологии; имеющие >4 vs ≤ 4 обострений в предыдущем году);

- пациенты с *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ);
- пациенты, имеющие обострение тяжелой степени тяжести;
- пациенты с доказанной бактериальной инфекцией.

2.4. Бактериологическое исследование

Перед началом терапии проводили бактериоскопическое исследование мокроты, а также выделение, идентификацию и определение чувствительности бактерий к антибиотикам. Мокрота считалась приемлемой для бактериологического исследования при наличии в поле зрения более 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток при 100-кратном увеличении в препаратах, окрашенных по Граму.

Микробиологическое исследование мокроты (при наличии таковой) проводили также при визите в конце лечения, после лечения и в отдаленные сроки, а также в случаях прекращения приема препарата или назначения дополнительной антибиотикотерапии (при неэффективности лечения или рецидиве). Образцы мокроты также исследовали на наличие микобактерий с использованием окраски по Цилю – Нельсену.

2.5. Оценка клинической эффективности

Клинический эффект при визите по окончании терапии и после лечения расценивали как положительный, неэффективный или неустановленный. Лечение считали эффективным при исчезновении всех симптомов и объективных признаков инфекции, их возвращении к исходному уровню (до обострения), достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии.

Все другие результаты расценивали как отсутствие эффекта лечения. В случаях, когда данные невозможно было интерпретировать, результат считали неустановленным. Клинический эффект при визите в отдаленные сроки после лечения оценивали таким же образом: положительный, неэффективный терапии, неустановленный.

2.6. Оценка бактериологической эффективности

Оценку микробиологической эффективности при визите по окончании лечения и после него проводили в соответствии с Европейскими рекомендациями по клинической оценке антимикробных препаратов [14].

Эрадикацию, предполагаемую эрадикацию и колонизацию расценивали как положительный результат.

Персистенцию, предполагаемую персистенцию, рецидив, суперинфекцию и необходимость назначения альтернативной или дополнительной антибиотикотерапии в связи с резистентностью микроорганизма к левофлоксацину расценивали как неудовлетворительный результат.

Результат расценивали как неопределенный, если бактериологическая оценка по каким-либо причинам была невозможна.

2.7. Группы пациентов

Для анализа эффективности были выделены *четыре* группы пациентов:

- 1) все пациенты, получавшие исследуемый препарат не менее одного раза за весь период исследования (группа ИТТ);
- 2) группа пациентов, включенных в протокол – с симптомами обострения хронического бронхита, получавшие препарат, за исключением случаев грубых нарушений протокола исследования (группа РР);
- 3) группа пациентов с бактериологически доказанной инфекцией, получавших изучаемый препарат не менее одного раза за период исследования (группа ВИТТ);
- 4) все пациенты с бактериологически подтвержденной инфекцией, включенные в протокол (группа ВРР).

Пациентов, не принявших все 7 доз препарата, не включали в группу РР.

Клиническую эффективность оценивали у всех пациентов, включенных в исследование (группа ИТТ), а также отдельно в клинической группе протокола (РР). Микробиологическую эффективность анализировали у всех пациентов с подтвержденной инфекцией (группа ВИТТ) и в бактериологической группе протокола (ВРР).

2.8. Выборка и статистические методы

Основная *цель исследования* – оценка клинической эффективности у пациентов клинической группы протокола (РР) по окончании терапии (на 7–10-й день после окончания приема препарата).

Допуская частоту клинической эффективности 80% при 7-дневном приеме левофлоксацина и дельта 15% (максимальное различие между режимами лечения для достижения эквивалентности), чтобы обеспечить 90% эквивалентность, в группу следует включить 150 пациентов. Если верхний предел доверительного интервала будет > 0 , а нижний предел $> -0,15$, два режима терапии можно считать эквивалентными. Если предположить, что эффективность будет воз-

Таблица 1. Пациенты, включенные в группу анализа

Показатель	Абс. число (%) пациентов		Итого
	Левифлоксацин – 500 мг 5 дней	Левифлоксацин – 500 мг 7 дней	
Рандомизированные пациенты	268 (50,4)	264 (49,6)	532
Анализируемые группы			
Пациенты, отвечающие всем условиям протокола (РР)	238 (49,4)	244 (50,6)	482
Все пациенты, получившие как минимум 1 дозу препарата (ИТТ)	268 (50,6)	262 (49,4)	530
Пациенты с бактериологически подтвержденной инфекцией, отвечающие всем условиям протокола (ВРР)	112 (52,6)	101 (47,4)	213
Все пациенты с бактериологически доказанной инфекцией (ВИТТ)	126 (53,8)	108 (46,2)	234
Безопасность	268 (50,6)	262 (49,4)	530

Примечание: всего сканировано 535 пациентов.

можно оценить у 60% всех пациентов, то в исследование должно быть включено около 500 пациентов.

2.9. Безопасность

У всех пациентов, получивших ≥ 1 дозы препарата, фиксировали все нежелательные лекарственные явления, то есть любые нежелательные для пациента явления, возникшие в период исследования. За всеми лекарственными реакциями вели тщательное наблюдение до полного исчезновения симптомов, возвращения к норме всех лабораторных показателей или выявления их причины.

Нежелательные лекарственные явления рассматривали как серьезные, если они угрожали жизни пациентов или наступал летальный исход, приводили к постоянному или значительному снижению трудоспособности, требовали госпитализации или

увеличивали длительность пребывания в стационаре, заканчивались развитием злокачественных и других тяжелых болезней.

Дополнительно оценивали потенциальную связь нежелательных явлений с приемом исследуемого препарата.

3. Результаты

В исследование были включены 535 пациентов, из них в группы лечения рандомизированы 532 (табл. 1). Два пациента, рандомизированные в группу 7-дневного приема левифлоксацина, не получили ни одной дозы препарата.

Таким образом, всего 530 пациентов – 268 в группе 5-дневного приема и 262 в группе 7-дневного приема левифлоксацина – были включены в группу лечения (ИТТ). Демографические и основ-

Таблица 2. Демографические данные всех рандомизированных пациентов

Признак	Статистический показатель	Левифлоксацин – 500 мг 5 дней ($n = 268$)	Левифлоксацин – 500 мг 7 дней ($n = 264$)	p
Пол:				
мужской	n (%)	139 (51,9)	132 (50)	0,677
женский	n (%)	129 (48,1)	132 (50)	
Возраст, лет				
	n	268	264	0,299
	Средний	60,7 \pm 13,9	59,5 \pm 13,1	
	Разброс	18–89	22–85	
Масса, кг				
	n	267	263	0,041
	Средний	69,7 \pm 15,7	72,6 \pm 16,1	
	Разброс	35,5–138,0	28–120	
Рост, см				
	n	268	263	0,665
	Средний	165,4 \pm 10,0	165,8 \pm 10,4	
	Разброс	126–192	135–189	
Этническая группа:				
белые	n (%)	226 (84,3)	224 (84,9)	0,861
латиноамериканцы	n (%)	35 (13,1)	33 (12,5)	
другие	n (%)	7 (2,6)	7 (2,6)	

ные исходные данные пациентов представлены в табл. 2.

По этим показателям между двумя группами не выявлено статистически достоверных различий, за исключением массы тела, которая была выше в группе 7-дневного приема левофлоксацина ($p=0,041$). Обе группы существенно не различались по данным анамнеза жизни и физического обследования перед началом приема препарата. Они также были сравнимы по длительности болезни, количеству месяцев (в году) выделения мокроты, числу обострений за последний год, а также по симптомам текущего обострения и до его развития (кашель, одышка, объем мокроты, наличие гноя).

Из анамнеза установлено, что 37% пациентов в группе 5-дневного курса левофлоксацина и 36% пациентов в группе 7-дневного курса никогда не курили, 29 и 34% курят в настоящее время, 34 и 30% курили в прошлом (соответственно в группе 5- и 7-дневного приема).

Более чем у 75% пациентов выявлена сопутствующая патология. Самыми распространенными являлись болезни желудочно-кишечного тракта (25% в группе 5-дневного приема и 29% – 7-дневного), артериальная гипертония (23% в группе 5-дневного режима и 28% – 7-дневного) и патология сердечно-сосудистой системы (по 22% больных в обеих группах).

Средняя продолжительность анамнеза хронического бронхита составила 11 лет в группе 5-дневного приема (от 1 до 53 лет) и 12 лет в группе 7-дневного приема (от 2 до 60 лет). Согласно классифика-

ции, состояние большинства пациентов в двух группах соответствовало средней степени тяжести (58% в группе 5 дней и 67% в группе 7 дней). Среднее количество обострений за предыдущий год в каждой группе составило 3,3.

Средняя продолжительность текущего обострения хронического бронхита в двух группах составила 11 дней. Степень тяжести настоящего обострения классифицировали как легкую, среднюю и тяжелую в соответствии с клиническими данными. Соотношение частот легкой, средней и тяжелой степени тяжести в каждой группе было сходным, около 75% пациентов имели среднюю степень тяжести. У большинства пациентов (69% в группе 5-дневного приема и 70% в группе 7-дневного приема) перед началом лечения мокрота имела гнойный характер (при цитологическом анализе мокроты более 25 лейкоцитов и свыше 10 эпителиальных клеток в поле зрения).

У 95% пациентов отмечена полная комплаентность к приему исследуемого препарата. Менее 7 доз препарата приняли 14 (5%) пациентов в группе 5-дневного и 11 (4%) пациентов в группе 7-дневного курса. Из исследования исключены 133 пациента: 68 (25%) из группы 5-дневного и 65 (25%) из группы 7-дневного режима. Основными поводами для исключения были недостаточный клинический эффект (49 и 42 пациента соответственно при 5- и 7-дневном режимах), преждевременное прекращение приема препарата (9 и 10 пациентов соответственно) и возникновение не-

Таблица 3. Результаты лечения пациентов, включенных в протокол

Показатель	Левифлоксацин – 500 мг 5 дней, <i>n</i> (%)	Левифлоксацин – 500 мг 7 дней, <i>n</i> (%)	Разница (95% CI)
Клинический эффект по окончании терапии (8–10-й день):			
эффективность	214 (90,7)	212 (88,3)	2,3
неэффективность	18 (7,6)	23 (9,6)	(от –3,6 до 8,3)
неопределенный	4 (1,7)	5 (2,1)	
неизвестно	2	4	
Клинический эффект на 7–10-й день после окончания лечения:			
эффективность	197 (82,8)	207 (84,8)	–2,1
неэффективность	38 (16,0)	36 (14,8)	(от –9,1 до 4,9)
неопределенный	3 (1,3)	1 (0,4)	
Клинический эффект в отдаленные сроки (4–5 нед после окончания лечения):			
эффективность	174 (76,3)	177 (77,0)	–0,6
неэффективность	51 (22,4)	51 (22,2)	(от –8,8 до 7,6)
неопределенный	3 (1,3)	2 (0,9)	
неизвестно	10	14	
Число пациентов, отвечающих всем условиям протокола	238	244	

Таблица 4. Микробиологическая эффективность на 7–10-й день после окончания лечения

Микробиологическая эффективность	Абс. число (%) пациентов	
	Левифлоксацин – 500 мг 5 дней, n = 112	Левифлоксацин – 500 мг 7 дней, n = 101
Удовлетворительная	92 (82,1)	84 (83,2)
В том числе:		
эрадикация	31	30
предполагаемая эрадикация	54	50
колонизация	7	4
Неудовлетворительная	13 (11,6)	6 (5,9)
В том числе:		
персистенция	6	2
рецидив	3	2
эрадикация с последующей реинфекцией	4	2
Неизвестно	7 (6,3)	11 (10,9)

желательных лекарственных реакций (6 и 5 пациентов соответственно).

3.1. Клиническая эффективность

Клиническая эффективность при визите по окончании лечения составила 83% для 5-дневного режима и 85% для 7-дневного в группе протокола – РР (табл. 3).

Разница по этому показателю оказалась – 2,1 с 95% доверительным интервалом (–9,1 до 4,9%). Это означает, что терапия левифлоксацином в течение 5 дней (500 мг/сут) также эффективна, как и 7-дневный курс в той же дозе.

Анализ клинической эффективности у всех пациентов, участвовавших в исследовании, подтвердил эти выводы (83% в группе 5-дневного приема и 84% в группе 7-дневного приема). Результаты исследования в конце лечения и в отдаленные сроки также показали сходную эффективность двух режимов назначения препарата (табл. 3).

3.2. Микробиологическая эффективность

Микробиологическую эффективность оценивали путем сравнения результатов бактериологического исследования, полученных до начала лечения и при визите по окончании лечения, после лечения и в отдаленные сроки.

В группе оценки бактериологической эффективности (ВРР) протокола эрадикация отмечена в 82,1% (92/112) случаев при 5-дневном курсе и в 83,2% (84/101) при 7-дневном курсе (табл. 4).

Эрадикация отдельных микроорганизмов после лечения была сходной для двух курсов лечения (табл. 5).

Эти результаты подтвердились при обследовании по окончании лечения и в отдаленные сроки, а также при анализе результатов у всех пациентов с

доказанной инфекцией. Ни у одного пациента микробактерии не выявлены.

3.3. Анализ в подгруппах

Большинство (60%) пациентов, включенных в исследование, были моложе 65 лет. У них клиническая эффективность отмечена в 82% случаев, а у пациентов старше 65 лет – в 86%.

Таким образом, при оценке всех пациентов, принимавших препарат, возраст не влиял на эффективность лечения ($p=0,132$). Отношение шансов составило 1,47 (95% доверительный интервал: 0,88–2,45).

При сравнении эффективности лечения пациентов с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями и без них она была практически одинаковой: 83 и 84% соответственно ($p=0,495$) с отношением шансов 1,19 (95% доверительный интервал: 0,73–1,94).

У подавляющего большинства (432/511) пациентов отмечалось не более 4 обострений в предшествующем году. У них клиническая эффективность в группе протокола (РР) составила 86%. У пациентов, имевших в анамнезе более 4 обострений в год, эффект наблюдался лишь в 71% случаев. Такое различие ($p=0,006$) является статистически высокодоверительным с соотношением шансов 0,43 (95% доверительный интервал: 0,24–0,77).

Зависимость между частотой обострений и преимуществом какого-либо режима лечения была статистически недостоверной ($p=0,204$).

Итак, более 4 обострений в год не влияли на клиническую эффективность при разной длительности приема левифлоксацина.

Клиническую эффективность препарата оценивали у 199 пациентов с ХОБЛ, из которых 177 полностью отвечали всем условиям протокола (группа РР): 94 пациента получали 500 мг левифлоксацина

Таблица 5. Микробиологическая эффективность в зависимости от выделенных микроорганизмов

Визит по окончании терапии	Левифлоксацин – 500 мг 5 дней				Левифлоксацин – 500 мг 7 дней			
	Абс. число пациентов	Эрадикация, абс. число (%)	Персистенция, абс. число (%)	Неизвестно, абс. число (%)	Абс. число пациентов	Эрадикация, абс. число (%)	Персистенция, абс. число (%)	Неизвестно, абс. число (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	34	30 (88)	2 (6)	2 (6)	33	26 (79)	2 (6)	5 (15)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	18	13 (72)	2 (11)	3 (17)	20	19 (95)	0	1 (5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	9 (75)	3 (25)	0	16	13 (81)	2 (13)	1 (6)
<i>Pseudomonas</i> spp.	14	11 (79)	2 (14)	1 (7)	8	6 (75)	1 (12,5)	1 (12,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	8 (100)	0	0	11	8 (73)	2 (18)	1 (9)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	7	6 (86)	0	1 (14)	6	6 (100)	0	0
Другие	31	23 (74)	8 (26)	0	15	12 (80)	1 (7)	2 (13)

в течение 5 дней, 83 – 7 дней. Клинический эффект отмечен у 81,9% пациентов с ХОБЛ в каждой группе. Эти результаты подтвердились при анализе всех включенных в исследование пациентов с ХОБЛ. Разница составила 1,8% (95% доверительный интервал: –13,8 до 10,2%).

Следовательно, для пациентов с ХОБЛ 5- и 7-дневный курсы левифлоксацина обладают одинаковой эффективностью.

У 70 пациентов отмечена тяжелая степень обострения хронического бронхита: 34 в группе 5-дневного и 36 в группе 7-дневного курса. Из них включены в протокол 29 и 32 больных соответственно.

У пациентов из группы 5-дневного приема эффект наблюдался в 86,2% по сравнению с 75% случаев при длительности курса 7 дней. Клиническая эффективность у пациентов, принимавших препарат, отмечена в 88,2 и 77,8% для 5- и 7-дневного приемов соответственно. Так как нижний порог доверительного интервала в группе протокола и у всех пациентов, включенных в исследование, был не более – 0,15, следовательно, 5- и 7-дневный режимы одинаково эффективны при лечении тяжелых обострений хронического бронхита.

Клиническую эффективность оценивали в группе пациентов с бактериологически подтвержденной инфекцией (группа ВГТТ). В группе 5-дневного курса эффект наблюдался у 102/126 (84,3%) пациентов с доказанной бактериальной инфекцией по сравнению с 89/107 (84,8%) пациентов в группе 7-дневного приема; при разнице –0,5% (95% доверительный интервал: –10,8 до 9,9%). Такие же результаты получены в группе пациентов, отвечавших всем условиям протокола (группа РР), что подтверждает одинаковую клиническую эффективность двух курсов лечения.

3.4. Оценка безопасности

У всех 530 пациентов, получивших 1 дозу и более исследуемого препарата, оценивали его безопасность. Переносимость была хорошей как при 5-дневном режиме, так и при 7-дневном. О возникновении одного и более нежелательных явлений в период исследования сообщили 100 (37%) пациентов в группе 5-дневного приема и 104 (40%) – в группе 7-дневного. Чаще всего отмечались диарея, головная боль, тошнота и рвота (табл. 6).

Нежелательные явления, возможно, связанные с приемом исследуемого препарата, наблюдались у 52 (19%) пациентов в группе 5-дневного курса лечения и у 51 (20%) пациента – в группе 7-дневного курса. Серьезные нежелательные лекарственные явления отмечены у 14 пациентов (по 7 в каждой группе).

Предположительно только один случай серьезного нежелательного явления мог быть связан с приемом исследуемого препарата: у мужчины в возрасте 67 лет из группы 5-дневного приема левифлоксацина возник пароксизм мерцания предсердий через 2 дня после начала лечения. Пароксизм был купирован проведением кардиоверсии. Из анамнеза удалось выяснить, что пациент страдал дилатационной

Таблица 6. Нежелательные лекарственные реакции

Нежелательные реакции	Нежелательные явления			
	все		возможно, связанные с приемом исследуемого препарата	
	Левифлоксацин – 500 мг 5 дней, <i>n</i> (%)	Левифлоксацин – 500 мг 7 дней, <i>n</i> (%)	Левифлоксацин – 500 мг 5 дней, <i>n</i> (%)	Левифлоксацин – 500 мг 7 дней, <i>n</i> (%)
Диарея	16 (6,0)	9 (3,4)	13 (4,9)	7 (2,7)
Головная боль	11 (4,1)	11 (4,2)	5 (1,9)	8 (3,1)
Тошнота	9 (3,4)	10 (3,8)	8 (3,0)	10 (3,8)
Рвота	7 (2,6)	6 (2,3)	6 (2,2)	6 (2,3)
Астения	6 (2,2)	3 (1,1)	4 (1,5)	2 (0,8)
Боль в животе	2 (0,7)	7 (2,7)	1 (0,4)	4 (1,5)
Головокружение	4 (1,5)	3 (1,1)	3 (1,1)	3 (1,1)
Изменения ферментов печени	4 (1,5)	3 (1,1)	2 (0,7)	3 (1,1)
Бессонница	3 (1,1)	4 (1,5)	2 (0,7)	3 (1,1)
Артралгия	5 (1,9)	2 (0,8)	3 (1,1)	2 (0,8)
Число пациентов с нежелательными явлениями	100 (37,0)	104 (40,0)	52 (19,0)	51 (20,0)
Всего <i>n</i> ...	268	262	268	262

кардиомиопатией, из-за которой в последние 2 года периодически возникали пароксизмы мерцания предсердий.

Спустя длительное время после исследования наступили 2 летальных исхода в группе 7-дневного приема. Показано, что никакой связи с назначением препарата ни в одном случае не было.

Большинство нежелательных реакций соответствовали легкой или средней степени тяжести. Тяжелые реакции отмечены у 10 (4%) пациентов в группе 5-дневного приема и у 8 (3%) – в группе 7-дневного. Поражались разные органы. Кроме респираторных нарушений, наблюдавшихся у 2 пациентов из группы 5-дневного приема, каждый нежелательный эффект тяжелой степени встречался только однажды в каждой из 2 групп. Не было случаев возникновения фотосенсибилизации, судорог, тендинитов (эти реакции иногда могут быть связаны с приемом фторхинолонов).

Среди изменений лабораторных показателей чаще всего отмечалась эозинофилия – по 7 пациентов в каждой группе (соответственно 2,6 и 2,7%) и повышение уровня билирубина – по 2 пациента в каждой группе (0,7 и 0,8%). Реже встречались повышение активности АсАТ/АлАТ, уровня креатинина сыворотки крови, тромбоцитопения, анемия и тромбоцитоз. Частота отклонений лабораторных показателей от нормы была практически одинаковой в двух группах.

4. Обсуждение результатов исследования

Несмотря на то что хронический бронхит является распространенной болезнью, серьезных исследований по антибактериальной терапии его обостре-

рений пока мало [15]. Результаты многих исследований недостоверны часто из-за неадекватного объема выборки, состава исследуемой группы, в которую включают пациентов без доказанной бактериальной инфекции (обострение может быть следствием вирусной инфекции, аллергической реакции или воздействия поллютантов). Кроме того, исследователи редко обращают особое внимание на пациентов с умеренной или тяжелой степенью обострения. Если у пациента незначительные симптомы, нет лабораторных признаков обострения, антимикробная терапия может оказаться малоэффективной [11].

В настоящее исследование вошли пациенты преимущественно с умеренной или тяжелой степенью обострения и лабораторными признаками выраженного воспаления слизистой оболочки трахеи и бронхов. Мы отдельно анализировали подгруппы пациентов с доказанной бактериальной инфекцией и сопутствующей патологией.

Оптимальная продолжительность антибиотикотерапии обострения хронического бронхита до сих пор не определена, хотя традиционно она составляет 7–10 или 10–14 дней. Только в последние годы показана возможность достижения такой же эффективности при коротких курсах, например, 5 дней [16–25].

Наиболее многообещающими являются «новые» фторхинолоны, открывающие новые перспективы в лечении этой болезни в связи с проблемой резистентности к β -лактамам и макролидам. Результаты достоверных исследований с использованием «старых» фторхинолонов – ципрофлоксацина и офлоксацина – в литературе нет. Последние ис-

следования показали, что назначение короткими курсами фторхинолонов может быть эффективно. Однако большинство этих исследований содержит перечисленные недостатки.

Ранее проводимые исследования показали одинаковую эффективность 10-дневного курса ко-амоксиклава и 3-дневного курса азитромицина у пациентов с тяжелым обострением хронического бронхита [26], но, учитывая чрезвычайно длительный период полувыведения последнего, нельзя переносить эти результаты на фторхинолоны.

Данное исследование, как и ранее проведенное исследование R. Wilson и соавт., показало, что ни возраст пациента, ни ХОБЛ не влияют на конечный результат лечения, хотя при частоте обострений более 4 в год отмечалась меньшая эффективность препарата [16]. Последнее обстоятельство не зависело от длительности приема левофлоксацина. Во всех анализируемых группах клиническая и бактериологическая эффективность сравниваемых курсов левофлоксацина была сходна с результатами большинства исследований по лечению обострений хронического бронхита [16–20].

Потенциальным преимуществом сокращения курса антибиотикотерапии являются повышение комплаентности и снижение частоты нежелательных реакций. В данном исследовании оба режима лечения хорошо переносились пациентами, а нежелательные явления возникали с одинаковой частотой при разной длительности приема. Пациенты сообщали, что большинство реакций возникало в первые дни лечения.

Маловероятно, что 5-дневный курс других фторхинолонов будет сопровождаться увеличением частоты нежелательных лекарственных реакций. Несомненное преимущество короткого курса лечения – снижение стоимости лечения и селекции резистентности к антибиотикам.

В данном исследовании не выделено штаммов бактерий, которые приобрели бы резистентность к фторхинолонам на фоне лечения левофлоксацином.

Таким образом, при обострении хронического бронхита у пациентов в возрасте 18 лет и старше 5-дневный прием левофлоксацина по 500 мг/сут обладает такой же клинической и бактериологической эффективностью, как и 7-дневный курс в той же дозе. При 5-дневном курсе лечения повышается комплаентность и снижается стоимость лечения.

Мы выражаем признательность исследователям:

Аргентина – А. Долманн, К. Пиовано (Буэнос-Айрес);

Австрия – Н. Веттер (Вена);

Бельгия – Бликс (Кортил Нуармонт), Гузенс (Лонде Гент), Вандермутен (Намор);

Бразилия – А. Чибанте (Рио-де-Жанейро), Е. Фисс (Сан-Паулу), М. Лима (Порту-Алегри);

Германия – Бенедик, Ромберг (Берлин), Т. Бетке (Гилчинг), Х. Биспинг-Арнольд (Фрайзинг), Хеллман (Аугсбург), В. Хохт (Марктредвиц), С. Хульсман (Регенсбург), Кардос (Франкфурт), Кропп (Фульда), Меллер (Хано), В. Вунзидлер (Кирхенламп);

Мексика – О. Диас де ла Гарца, Д. Виллегас Элизондо (Монтеррей), М. Хойо Гарсиа де Альба (Толука), Р. Мартинес Херредеро, Е. Рамирес Казанова, Е. Сада Диас, Е. Теллес Диас (Мехико), П. Сулас Лопес (Гвадалахара);

Португалия – А. Маркос (Порту), И. Маулиде (Лисабон), Л. Оливейра (Коимбра);

Испания – Альварес Сала (Мадрид);

Швейцария – П. Костабелла (Лозанна); П. Эрард (Ньюшатель), Р. Линдт (Лисс), Х. Вакер (Олсвилл);

Великобритания – М. Аллин, Д. Айрес (Бирмингем), Д. Чапман (Суттон Голдфилд), М. Джонсон (Барнсли), Т. Конг (Лайчестер), А. Лек (Блакбурн), К. Ланган, С. Хучисон, Г. МакКайг (Глазго), П. Шеридан (Белшилл), П. Стотт (Тадворт).

Исследование проводилось при поддержке компании «*Авентис*».

Литература

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(Suppl): S77-S121.
2. Woolcock A.J. Epidemiology of chronic airway disease. Chest 1989; 96(Suppl):302S-6S.
3. Pearson M.G., Littler J., Davies P.D.O. An analysis of medical workload by specialty and diagnosis in Mersey: evidence of a specialist to patient mismatch. J R Coil Phys 1994; 28:230-4.
4. Reynolds H.Y. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.608-12.
5. Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C., et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risk of Treatment). Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:959-67.
6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchi-

- tis and its exacerbations. *Chest* 1995;108(Suppl):43-52.
7. Felmingham D., Gruneberg R.N. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992–1993: the Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(Suppl A): 1-57.
 8. Ball A.P., Tillotson G.S. Lower respiratory tract infection therapy – the role of ciprofloxacin. *J Intl Med Res* 1995; 23:315-27.
 9. Blondeau J.M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther* 1999;21(1):1-40.
 10. Masterton R.G. New quinolones: their role in clinical practice. *Hosp Med* 1999; 60:82-3.
 11. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
 12. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1995; 273:957-60.
 13. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema; a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Resp Dis* 1962; 85:762-8.
 14. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M., editors with modifications by a European Working Party. Guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drugs. Published for: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease; 1993.
 15. Wilson R., Tillotson G., Ball P. Clinical studies in chronic bronchitis: a need for better definition and classification of severity. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:205-8.
 16. Wilson R., Kubin R., Ballin I., et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:501-13
 17. Henry D., Ruoff G.E., Rhudy J., et al. Effectiveness of short-course therapy (5 days) with cefuroxime axetil in treatment of secondary bacterial infections of acute bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2528-34.
 18. Wasilewski M.M., Johns D., Sides G.D. Five-day dirithromycin therapy is as effective as 7-day erythromycin therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:541-8.
 19. Chodosh S., DeAbate C.A., Haverstosk d., Aneiro L., Church D. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Resp Med* 2000;94:18-27.
 20. DeAbate C.A., Bettis R., Munk Z.M., et al. Effectiveness of short-course therapy (5 days) with grepafloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999; 21:172-88.
 21. Lorenz J. Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1998; 44(Suppl 1): 15-8.
 22. Langan C., Clecner B., Cazzola C.M., et al. Short-course cefuroxime axetil therapy in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Clin Pract* 1998; 52:289-97.
 23. Guest N., Langan C.E. Comparison of the efficacy and safety of a short course of ceftibuten with that of amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:49-54.
 24. Paster R.Z., McAdoo M.A., Keyserling C.H., Nemeth M.A., Tack K.J., Griffin T.J. A comparison of 5-day regimen of cefdinir with a seven-day regimen of loracarbef for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Clin Pract* 2000; 54:293-9.
 25. Fogarty C.M., Bettis R.B., Griffin T.J., Keyserling C.H., Nemeth M.A., Tack K.J. Comparison of 5 day regimen of cefdinir with a 10 day regimen of cefprozil for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:851-8.
 26. Hoepelman I.M., Mollers M.J., van Schie M.H., et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and the effect on long-term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9:141-6.