

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

Визель Александр Андреевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. физиопульмонологии; e-mail: lordara@inbox.ru

Лысенко Галина Викторовна — аспирант каф. физиопульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Top Ten Causes of Death. Fact Sheet. — www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf Date last updated: November 2008.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: Практик. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. М.; 2010.
3. Fine M. J., Smith M. A., Carson C. A. et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. J.A.M.A. 1996; 275 (2): 134—141.
4. Armstrong G. L., Conn L. A., Pinner R. W. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. J.A.M.A. 1999; 281 (1): 61—66.
5. Гильманов А. А., Визель А. А., Мальшева И. Ю. и др. Анализ эффективности лечения и причин летальных исходов при внебольничной пневмонии в Республике Татарстан. Пробл. туб. 2002; 7: 26—30.
6. Визель А. А., Мальшева И. Ю., Садыков Р. С., Сорокина М. Ш. Антибиотикотерапия у больных, умерших от тяжелой пневмонии. Пульмонология 2001; 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва: Сборник резюме: Реф. I.I. С. 6.
7. Confalonieri M., Trevisan R. Prolonged infusion of hydrocortisone in patients with severe community acquired pneumonia. Recenti. Prog. Med. 2006; 97 (1): 32—36.
8. Póvoa P., Salluh J. I. What is the role of steroids in pneumonia therapy? Curr. Opin. Infect. Dis. 2012; 25 (2): 199—204.
9. Meijvis S. C., Hardeman H., Rimmelts H. H. et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377 (9782): 2023—2030.
10. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin. Microbiol. Infect. 2011; 17 (Suppl. 6): 1—25.
11. Salluh J. I., Soares M., Póvoa P. Corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: the path we choose depends on where we want to get. Crit. Care 2011; 15 (2): 137.

Поступила 26.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.332.03:616.24-007.272-036.12-036.87-022

ИНФЕКЦИОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ПЕРСПЕКТИВЫ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ

А. В. Астафьев, Е. А. Стырт, А. И. Синопальников

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании эффективности, безопасности и фармакоэкономических показателей левофлоксацина (препарат хайлефлокс-750 в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) и амоксициллина/клавуланата (препарат амоксиклав 2X® в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней), применявшихся в комплексном лечении при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких, приняли участие 60 пациентов. Период наблюдения за пациентами составил 6 мес. Медианы возраста и индекса курящего человека в группе больных, принимавших хайлефлокс-750, составили 63,5 (59; 67) года и 35 (10; 50) пачко-лет; в группе больных, принимавших амоксициллин/клавуланат, — 61 (52; 70) год и 30 (15; 60) пачко-лет. В результате проведенного лечения в обеих группах отмечено уменьшение выраженности кашля, одышки, объема и «гнойности» мокроты, сравнимые темпы нормализации температуры тела и количества лейкоцитов в периферической крови. В группе больных, принимавших хайлефлокс-750, имела место тенденция к более быстрому уменьшению выраженности кашля и одышки в первые 3 дня лечения. К четвертому визиту показатель «выздоровление» зарегистрирован у 28 (93%) больных, принимавших хайлефлокс-750, и 26 (87%) больных, принимавших амоксициллин/клавуланат (критерий Фишера, $p = 0,67$). Бактериологическая эффективность исследуемых препаратов оказалась сравнимо одинаковой. В обеих группах частота нежелательных явлений не различалась, они были слабовыраженными, разрешались самостоятельно и не требовали прекращения лечения. Преимуществами хайлефлокса-750 по сравнению с амоксициллином/клавуланатом явились меньшая продолжительность антибактериальной терапии (5 и 10 дней соответственно), удобный режим приема препарата (1 и 2 раза в сутки соответственно), меньшая продолжительность временной нетрудоспособности (12 и 14 дней соответственно).

К л ю ч е в ы е с л о в а: хроническая обструктивная болезнь легких, левофлоксацин, амоксициллин/клавуланат

INFECTIOUS EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: PROSPECTS FOR HIGH-DOSE LEVOFLOXACIN THERAPY

A.V. Astafiev, E.A. Styrty, A.I. Sinopal'nikov

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

This open comparative randomized study of efficacy, safety, and pharmaco-economic characteristics of helifox-750 (750 mg daily for 5 days) and amoxiclav 2X (875/125 mg twice daily for 10 days) included 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Duration of the study was 6 months. Medians of age and smoking index in the group treated with helifox-750 were 63.5 yr (59, 67) and 30 packs/yr (15, 60) respectively. The treatment reduced cough, apnea, sputum volume and pyoptysis with comparative rates of normalization of body temperature and peripheral leukocyte counts in both groups. Helifox-750 promoted decrease in coughing and apnea within the first three days of therapy. 28 (93%) and 26 (87%) patients recovered by day 4 of helifox and amoxiclav therapy (F -test $p=0.67$). Both drugs showed comparable bacteriological efficacy. They

were not different in terms of side effect frequency that were mild, resolved spontaneously and did not require withdrawal of therapy. Helifox had advantages over amoxiclav in that it reduced duration of antibacterial therapy to 5 days and of temporary incapacity to 12 days (vs 14); moreover, it needs to be taken only once daily.

Key words: obstructive pulmonary disease, levofloxacin, amoxicillin/clavulanat

Как свидетельствуют данные эпидемиологических исследований, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в странах Европейского союза и Северной Америки страдает от 4 до 10% взрослого населения [1]. В структуре общей смертности в странах со средним и низким уровнем дохода ХОБЛ занимает 4-е место, уступая только сердечно-сосудистым, цереброваскулярным заболеваниям и пневмониям [2, 3]. Не менее важна и экономическая составляющая: по величине затрат ХОБЛ занимает лидирующее место среди болезней органов дыхания. В частности, в США ежегодные расходы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ в 2002 г. составили 18 млрд долларов, а общий экономический ущерб от заболевания превысил 32 млрд долларов [4].

Установлено, что пациенты с ХОБЛ в течение года переносят от одного до четырех и более обострений заболевания и именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [5, 6]. Под обострением ХОБЛ принято понимать ухудшение состояния пациента, возникающее остро и сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии [7]. При этом известно, что большая (более 50%) часть обострений ХОБЛ имеет инфекционную природу [6].

К классическим признакам обострения ХОБЛ относятся появление или усиление одышки, увеличение объема отделяемой мокроты и усиление «гнояности» мокроты. Наличие всех трех указанных критериев описывается как I тип, двух из них — как II тип, одного — как III тип обострения заболевания [8].

Назначение антибактериальных препаратов оправдано у пациентов с типом обострения ХОБЛ I, так как в этом случае наиболее вероятна инфекционная природа обострения. Кроме того, показаниями к назначению антибактериальной химиотерапии являются обострения ХОБЛ II типа (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение, сопровождающееся признаками острой дыхательной недостаточности [7].

Эмпирическая антибиотикотерапия инфекционного обострения ХОБЛ предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом распространенности механизмов приобретенной устойчивости к различным классам антибиотиков. Перечисленным выше требованиям в наибольшей степени соответствуют β -лактамы, современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) и «респираторные» фторхинолоны (лево-, мокс- и гемифлоксацин). Согласно рекомендациям Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), для лечения больных с простым неосложненным¹ обострением ХОБЛ в качестве препаратов выбора следует назначать амоксициллин или современные макролиды, а альтернативой является применение «ингибиторозащищенных» пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) или «респираторных» фторхинолонов. Напротив, в группе па-

циентов, переносящих осложненное² обострение ХОБЛ (с учетом возрастания этиологической роли представителей семейства *Enterobacteriaceae*, увеличение частоты выделения резистентных микроорганизмов), рекомендуется применение «ингибиторозащищенных» пенициллинов или «респираторных» фторхинолонов [9].

В последнее время особое внимание привлекает возможность коротких курсов антибактериальной терапии у больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей, в том числе и при обострении ХОБЛ. Подобный подход, сравнимый по эффективности с традиционной длительностью антибактериальной терапии, характеризуется рядом очевидных преимуществ: более высокой комплаентностью (последнее актуально для больных, получающих лечение на дому), меньшей частотой нежелательных явлений и неблагоприятных лекарственных взаимодействий, нередко большей экономической привлекательностью, а также минимизацией риска селекции лекарственно-устойчивых возбудителей. Так, при проведении метаанализа 117 исследований были получены данные, свидетельствующие о том, что короткие (в течение 5 дней) курсы антибактериальной терапии «респираторными» фторхинолонами являются такими же эффективными, как и 7-дневный прием этих антибиотиков при нетяжелом обострении ХОБЛ. Кроме того, 5-дневные курсы лечения ассоциируются с более быстрым выздоровлением, меньшим количеством повторных обострений, госпитализаций и временем лечения в стационаре, а также с более длительным периодом без обострений [10, 11].

Возможность применения коротких курсов «респираторных» фторхинолонов в обсуждаемой клинической ситуации без ущерба для конечной эффективности лечения и определила цель нашего исследования, в рамках которого было проведено сравнение левофлоксацина (хайлефлокс-750 по 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) и амоксициллина/клавуланата (амоксиклав 2X® по 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней), назначавшихся больным с инфекционным обострением ХОБЛ.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с принципами Качественной клинической практики и Хельсинкской декларацией. Информация об исследовании была доведена до каждого включаемого пациента. Пациент мог в любое время отказаться от участия в исследовании без объяснения причин. Отказ от участия в исследовании не влиял на характер и качество оказываемой медицинской помощи. Исследование выполнялось в соответствии с существующим протоколом ведения пациентов с ХОБЛ. С целью подтверждения намерений пациента следовать протоколу и его согласия на назначенную терапию от каждого включаемого в исследование было получено письменное информированное согласие.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании в параллельных группах приняли участие 60 пациентов. Период наблюдения составил 6 мес.

Критериями включения были наличие согласия на участие в исследовании; возраст от 40 до 75 лет; отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости

¹ Нечастые (менее 4) обострения заболевания в течение 12 мес, возникающие у больных в возрасте до 60 лет с отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний и незначительными или умеренными нарушениями бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 50% от должных значений).

² Наличие 1 признака и более (возраст 60 лет и старше; ОФВ₁ менее 50%; 4 обострения и более в год; сопутствующие заболевания; оксигенотерапия на дому; длительный прием стероидов внутрь; госпитализация по поводу предшествующего обострения ХОБЛ за последние 12 мес).

легких менее 0,7; ОФВ₁ менее 80% от должных величин (по данным постбронхолитической спирометрии); подтвержденный медицинской документацией диагноз ХОБЛ; обострение ХОБЛ, не требующее ведения пациента в условиях стационара; клинические доказательства инфекционного обострения ХОБЛ I типа (наличие всех трех указанных выше критериев) или II типа, если одним из признаков является наличие гнойной мокроты, по N. Anthonisen и соавт. [8]. Гнойный характер мокроты подтверждался данными бактериоскопического исследования мазка мокроты, окрашенного по Граму, отвечающего следующим цитологическим критериям: более 25 нейтрофилов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении.

Основными критериями исключения являлись обострение ХОБЛ, требующее лечения пациента в условиях стационара, в том числе возникшее во время госпитализации или в течение ближайших 48 ч после выписки пациента из стационара; системная антибиотикотерапия в течение предыдущих 7 дней; клинико-рентгенологические признаки пневмонии или наличие другой инфекции, способной изменить клиническое течение заболевания и/или оценку клинической эффективности терапии; наличие сопутствующей патологии, изменяющей, по мнению исследователя, естественное течение заболевания и влияющей на этиологию или на результат терапии (черепно-мозговая травма, бронхоэктазы, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени, застойная сердечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет); злоупотребление алкоголем, признаки наркотической зависимости; подтвержденная или предполагаемая непереносимость фторхинолонов или β-лактамовых антибиотиков; участие в другом клиническом исследовании.

Антибактериальная терапия. Для обеспечения однородности параллельных групп использовали метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в исследование пациенту присваивали соответствующий порядковый номер: больные с четными номерами (1, 3, 5 и т. д.), составившие 1-ю группу, принимали левофлоксацин внутрь в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней (препарат хайлефлокс-750, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 750 мг; блистер ПВХ/алюминиевая фольга 5, пачка картонная 1; код EAN: 8904102200097; № ЛСР-008842/10, 2010-08-30 от HiGlance Laboratories Pvt. Ltd, Индия). Больные с четными номерами (2, 4, 6 и т. д.), вошедшие во 2-ю группу, принимали амоксициллин/клавуланат внутрь в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Назначение других антибактериальных препаратов (кроме зарегистрированных случаев неэффективности исследуемых режимов) в период исследования не допускалось. Иная терапия обострения ХОБЛ (бронхолитическая, муколитическая и др.) проводилась в соответствии с современными рекомендациями.

Во время первого визита (1-й день) осуществляли оценку критериев включения и исключения, регистрацию демографических данных, оценку данных анамнеза, регистрацию сопутствующих заболеваний и проводимой терапии, объективное обследование больного, взятие мокроты для бактериологического исследования, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию, рандомизацию и назначение антибактериальной терапии. В процессе лечения на 3-й день (второй визит) осуществляли телефонный контакт с пациентом для оценки симптомов обострения ХОБЛ (динамика по сравнению с первым визитом), нежелательных явлений и эффективности терапии. При необходимости пациента приглашали на прием. В случае клинической неэффективности выбор антибактериальной терапии определялся клинической целесообразностью и чувствительностью выделенных возбудителей к анти-

биотикам. На 10-й день (третий визит) оценивали клиническую и бактериологическую эффективность лечения, симптомы обострения ХОБЛ и эффективность терапии, регистрировали нежелательные явления; больные сдавали образец мокроты (при наличии продуктивного кашля) для бактериологического исследования. На 15 — 20-й день от начала лечения (четвертый визит) осуществляли телефонный контакт с пациентом, при необходимости пациента приглашали на прием. Регистрировали симптомы обострения заболевания и эффективность сопутствующей терапии. При заключительном, пятом визите оценивали частоту возникновения обострений ХОБЛ через 6 мес от момента включения пациента в исследование.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. В связи с тем что распределение признаков отличалось от нормального, для описания количественных переменных использовали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q25; Q75). Для сравнения количественных переменных в двух независимых группах использовали критерий Манна—Уитни, а в двух зависимых группах (до и после лечения) — критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных переменных использовали критерии χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. При оценке эффективности лечения рассчитывали долю больных, у которых наступил исход «выздоровление», а также 95% доверительный интервал (95% ДИ). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$, а при множественных сравнениях — при $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты завершили исследование согласно протоколу. Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, интенсивности/длительности курения и тяжести ХОБЛ (табл. 1).

На 3-й день терапии (второй визит), а также при третьем и четвертом визитах оценивали клиническую эффективность. Использовали следующие критерии оценки клинической эффективности:

- «выздоровление» — возвращение клинических проявлений обострения к симптоматике ХОБЛ вне обострения;
- «улучшение» — уменьшение одышки, кашля, количества отделяемой мокроты, уменьшение ее «гнойности», а также нормализация температуры тела, если при включении в исследование у пациента отмечалось ее повышение;
- «отсутствие эффекта» — отсутствие положительной динамики основных симптомов заболевания;
- «неопределенный результат» — невозможность интерпретации результатов лечения ни как «выздоровление», ни как «клиническая неэффективность»;
- «рецидив» — сохранение или усугубление имеющихся симптомов обострения ХОБЛ в течение 14 дней после включения в исследование;
- «обострение» — усиление выраженности двух и более следующих основных симптомов: одышки, выделения мокроты, гнойного характера мокроты не менее двух дней подряд.

Выраженность одышки оценивали в баллах: одышка при минимальном движении (одевание, самообслуживание) — 4 балла, одышка обуславливает необходимость остановиться при ходьбе на расстоянии до 100 м или при подъеме на 1-й этаж — 3 балла, одышка требует замедления темпа ходьбы — 2 балла, одышка возникает при быстрой ходьбе по ровной поверхности или при ходьбе в обычном темпе по поверхности с небольшим возвышением — 1 балл, одышка возникает при выраженной физической нагрузке или отсутствует — 0 баллов. Выраженность кашля также оценивали в баллах: отсутствие

Таблица 1. Характеристика пациентов в сравниваемых группах

Признак	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	Статистический критерий	p
Мужчины	19	17	χ^2	0,60
Женщины	11	13		
Возраст, годы [Me (Q25; Q75)]	63,5 (59; 67)	61 (52; 70)	Манна—Уитни	0,29
Индекс курящего человека, пачко-лет [Me (Q25; Q75)]	35 (10; 50)	30 (15; 60)	Манна—Уитни	0,96
II стадия ХОБЛ	27	24	Фишера двусторонний	0,47
III стадия ХОБЛ	3	6		
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	2	3	Фишера двусторонний	0,68
Гипертоническая болезнь	10	9	χ^2 с поправкой Йетса	1,0
Гипертоническая болезнь, ИБС	8	5	Фишера двусторонний	0,53
Сахарный диабет	1	1	То же	1,0
Сахарный диабет, ИБС	1	1	« »	1,0
Другие сопутствующие заболевания	2	3	« »	0,68
Без сопутствующих заболеваний	6	8	χ^2 с поправкой Йетса	0,76

кашля — 0 баллов слабовыраженный кашель — 1 балл; умеренно выраженный кашель — 2 балла; выраженный кашель — 3 балла.

Материалом для микробиологического исследования служила мокрота. Микробиологическое исследование материала у больных с обострением ХОБЛ проводили до начала антибактериальной терапии, после ее окончания терапии (при возможности получения материала для исследования), а также в случае клинической неэффективности терапии. До начала бактериологического исследования проводили анализ мазка мокроты, окрашенного по Граму (наличие более 25 нейтрофилов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения являлось критерием включения пациента в исследование). Микробиологическую эффективность исследуемых препаратов оценивали по следующим критериям:

- «эрадикация» — полное исчезновение первоначального возбудителя в клиническом материале во время терапии или после нее;
- «предположительная эрадикация» — отсутствие материала для микробиологического исследования вследствие клинического улучшения;
- «персистенция» — сохранение первоначально выявленного возбудителя в материале независимо от наличия или отсутствия признаков воспаления;
- «суперинфекция» — развитие новой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной новым микроорганизмом;
- «неопределенный результат» — невозможность оценить микробиологическую эффективность.

Общая оценка эффективности включала оценку эффективности антибиотикотерапии обострения ХОБЛ и оценку длительности периода без обострения заболевания. Оценка эффективности терапии обострения ХОБЛ проводилась на основании результатов клинической и бактериологической эффективности, оценка длительности периода без обострения ХОБЛ после применения антибактериального препарата — на основании продолжительности периода без обострения ХОБЛ в каждой исследуемой группе.

Пациенты, участвующие в исследовании, были проинструктированы о необходимости сообщать о развитии любых НЯ при проводимой терапии.

В каждой исследуемой группе определяли стоимость антибактериальной терапии (прямые затраты), коэффициент стоимость—эффективность исследуемых режимов антибактериальной терапии, косвенные потери — число дней нетрудоспособности в связи с обострением

ХОБЛ. Коэффициент стоимость—эффективность рассчитывали по формуле:

$$CR = \frac{DMC + MC}{Ef},$$

где CER (cost-effectiveness ratio) — коэффициент стоимость—эффективность, показывающий затраты, приходящиеся на единицу эффективности (в нашем случае на одного вылеченного пациента с ХОБЛ); DMC (direct medical costs) — прямые медицинские затраты, связанные с выполнением исследуемого режима терапии (в нашем случае стоимость антибиотикотерапии); MC (marginal cost) — стоимость дополнительного лечения вследствие неэффективности стартового режима терапии, затраты на лечение при развитии осложнений, побочных эффектов антибиотикотерапии; Ef (effectiveness) — эффективность лечения (процент вылеченных больных).

В результате проведенного лечения в обеих группах отмечена отчетливая тенденция к уменьшению выраженности основных клинических признаков обострения ХОБЛ.

К третьему визиту (7—10-й дни) у большинства больных в обеих группах произошел регресс основных симптомов обострения ХОБЛ: снизилась или нормализовалась температура тела, уменьшились количество мокроты и ее «гноимость», кашель и одышка. Более быстрое уменьшение выраженности кашля и одышки в течение первых трех дней зарегистрировано в 1-й группе (табл. 2).

В целом к четвертому визиту (рис. 1) критерий «выздоровление» был зарегистрирован у 28 (93%; 95% ДИ 78—99%) больных в 1-й группе и 26 (87%; 95% ДИ 70—95%) больных во 2-й группе (критерий Фишера, $p = 0,67$), критерий «улучшение» — у 2 и 4 больных в 1-й и 2-й группах соответственно (критерий Фишера, $p = 0,67$).

Микробиологическая эффективность. Известно, что доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты (бронхиального секрета) у больных с обострением ХОБЛ являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, а также *Moraxella catarrhalis*. Реже выделяются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства Enterobacteriaceae [6].

В нашем исследовании удалось провести бактериологическое исследование мокроты у 20 (33%) пациентов. В табл. 3 приведены возбудители, выделенные из мокроты пациентов обеих групп.

Таблица 2. Динамика основных клинических признаков у больных, принимавших хайлефлоркс-750 (X) и амоксициллин/клавуланат (А)

Признак	Визит								Статистический критерий	Визит			
	первый		второй		третий		четвертый			первый	второй	третий	четвертый
	X	A	X	A	X	A	X	A		P_1	P_2	P_3	P_4
Гнойная мокрота (желтая или зеленая)	23	22	23	21	2	4	0	0	χ^2 с поправкой Йетса, Фишера двусторонний	1,0	0,77	0,67	1,00
Повышение температуры тела (37°C и выше)	19	16	11	11	2	2	0	0	χ^2 , Фишера двусторонний	0,43	1,00	1,0	1,00
Температура тела:													
снизилась	—	—	7	11	2	2	0	0	χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса	—	0,40	1,0	1,00
нормализовалась	—	—	12	5	17	14	19	16	χ^2 , Фишера двусторонний	—	0,08	0,44	0,43
Выраженность кашля:													
уменьшилась	—	—	21	13	29	29	1	1	То же	—	0,04*	1,0	1,00
не изменилась	—	—	8	11	1	1	0	0	χ^2 с поправкой Йетса, Фишера двусторонний	—	0,58	1,0	1,00
Кашель усилился	—	—	1	6	0	0	0	0	То же	—	0,10	1,0	1,00
Одышка:													
уменьшилась	—	—	21	11	16	19	2	3	χ^2 , Фишера двусторонний	—	0,02*	0,43	0,68
исчезла	—	—	2	1	12	7	15	9	χ^2 с поправкой Йетса, Фишера двусторонний	—	1,00	0,27	0,11

Примечание. Указано число больных; * — различия статистически незначимы (с учетом множественных сравнений).

Бактериологическая эффективность исследуемых препаратов была сопоставимой. Эрадикация имела место у 9 больных 1-й группы и у 9 больных 2-й группы. При третьем визите у 2 больных не удалось получить материал для бактериологического исследования из-за отсутствия мокроты на фоне клинического улучшения, что было расценено как предположительная эрадикация.

Выделенные штаммы характеризовались низким уровнем резистентности к основным антибактериальным препаратам (табл. 4).

Резистентность актуальных для обострения ХОБЛ микроорганизмов к «респираторным» фторхинолонам во всем мире, за исключением ряда стран Юго-Восточной Азии, остается невысокой [12]. Так, в Европе более 97% штаммов *S. pneumoniae* чувствительно к «респираторным» фторхинолонам [13]. Десятилетний мониторинг резистентности пневмококков к левофлоксацину, моксифлоксацину и гемифлоксацину в России показал высокую фармакодинамическую активность указанных препаратов. Высокую активность продемонстрировал амоксициллин как в монотерапии, так и в комбинации

с ингибиторами β -лактамаз, уровень резистентности составил всего 0,4% [14].

В настоящий момент одним из наиболее важных критериев эффективности антибиотикотерапии при ХОБЛ является длительность периода между повторными обострениями заболевания. С этой точки зрения наибольшие перспективы связываются с применением «респираторных» фторхинолонов [15, 16].

Медиана длительности «безынфекционного периода» (рис. 2) в 1-й группе составила 93 (87; 98) дня, а во 2-й группе — 86 (83; 94) дней (критерий Манна—Уитни, $p = 0,06$).

Таким образом, общая эффективность изучаемых препаратов была сопоставимой.

В одном из метаанализов проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата при лечении пациентов с обострением хронического бронхита бактериальной природы. Показано, что «респираторные» фторхиноло-

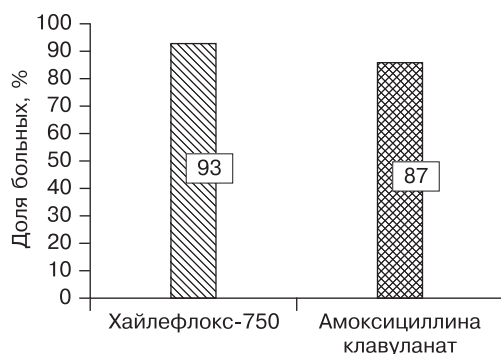


Рис. 1. Доля больных (в %) с исходом «выздоровление» в сравниваемых группах.

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования мокроты пациентов сравниваемых групп

Микроорганизм	Визит	
	первый	третий
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (25)	0 (100)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (15)	0* (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (30)	0 (100)
<i>Escherichia coli</i>	4 (20)	0 (100)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (10)	0** (100)

Примечание. В скобках указано число (процент) пациентов. * — у 1 больного 2-й группы; ** — у 1 больного 1-й группы из-за отсутствия мокроты при третьем визите не удалось получить материал для бактериологического исследования.

Таблица 4. Чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Препарат	S. pneumoniae	H. influenzae	K. pneumoniae	E. coli	P. mirabilis
Амоксициллин	20 (100)	20 (100)	18 (90)	16 (80)	15 (75)
Амоксициллин/клавуланат	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Цефуроксима аксетил	20 (100)	20 (100)	18 (90)	16 (80)	15 (75)
Цефотаксим	20 (100)	20 (100)	18 (90)	16 (80)	15 (75)
Цефтриаксон	20 (100)	20 (100)	18 (90)	16 (80)	15 (75)
Азитромицин	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Кларитромицин	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Ципрофлоксацин	0	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Левифлоксацин	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)

ны продемонстрировали эффективность, сравнимую с таковой β-лактамовых антибиотиков и макролидов, но использование фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой повторных обострений заболевания по сравнению с макролидами, а использование амоксициллина/клавуланата сопровождалось наибольшей частотой НЯ по сравнению с другими препаратами [17].

R. Grossman и соавт. [18] показали преимущество левифлоксацина (по 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней): более быстрое уменьшение кашля, объема мокроты и ее «гнояности» по сравнению с показателями при приеме амоксициллина/клавуланата (по 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней). Вместе с тем в конце лечебного периода эти различия стали статистически незначимыми.

Оценка безопасности. Частота нежелательных явлений, разрешавшихся самостоятельно и не требовавших прекращения лечения, в сравниваемых группах оказалась сопоставимой (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0,42$).

Среди больных, принимавших хайлефлокс-750, у 5 имела место тошнота, продолжавшаяся от 2 до 5 дней, у 2 — головокружение (от 3 до 5 дней). Диарея, боль в животе и вздутие живота наблюдались у 1 больного в течение 1 дня, эритема и кожный зуд — у 1 больного.

Среди больных, принимавших амоксициллина/клавуланат, у 2 имела место непродолжительная тошнота и диарея.

Фармакоэкономический анализ. В исследовании не было больных, у которых вследствие неэффективности первоначально назначенного антибиотика потребовалась иная антибактериальная терапия. Поэтому основной ана-

лиз проводился среди всех 60 пациентов, завершивших прием исследуемых препаратов согласно протоколу.

В группе больных, принимавших хайлефлокс-750 (1-я группа), медиана временной нетрудоспособности (рис. 3) составила 12 (10; 13) дней, а в группе больных, принимавших амоксициллина/клавуланат (2-я группа), — 14 (11; 16) дней (критерий Манна—Уитни, $p = 0,04$).

Общая курсовая стоимость антибактериальной терапии в 1-й группе составила $835,83 \cdot 30 = 25074,9$ руб., во 2-й — $694 \cdot 30 = 20820$ руб.

В нашем исследовании коэффициенты стоимость—эффективность в обеих группах оказались сопоставимыми: в 1-й группе — $835,83 \cdot 30/93,33 = 25074,9/93,33 = 268,57$ руб., во 2-й — $694 \cdot 30/86,67 = 20820/86,67 = 240,22$ руб.

Заключение

При лечении пациентов с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких препарат хайлефлокс-750 продемонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой амоксициллина/клавуланата. При этом в сравниваемых группах частота нежелательных явлений не различалась; они были слабовыраженными, разрешались самостоятельно и не требовали прекращения лечения или дополнительной симптоматической терапии.

С учетом сопоставимого коэффициента стоимость—эффективность преимуществами хайлефлокса-750 по сравнению с амоксициллина/клавуланатом явились уменьшение времени лечения (5 и 10 дней соответственно), более удобный режим приема препарата (1 и 2 раза в сутки соответственно) и меньшая продолжительность временной нетрудоспособности (12 и 14 дней соответственно).

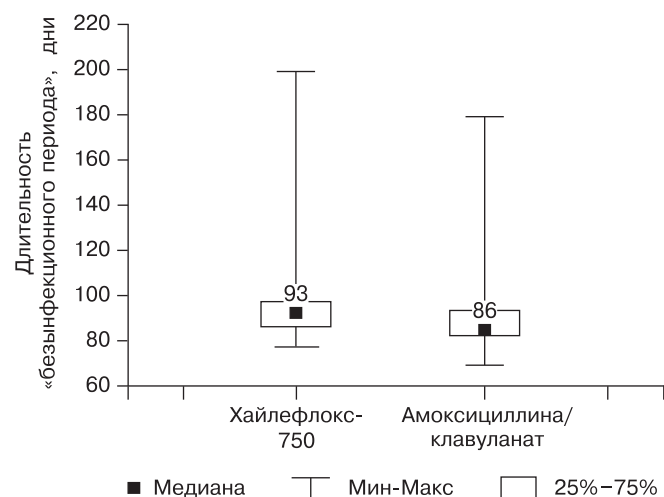


Рис. 2. Длительность «безинфекционного периода» в сравниваемых группах.

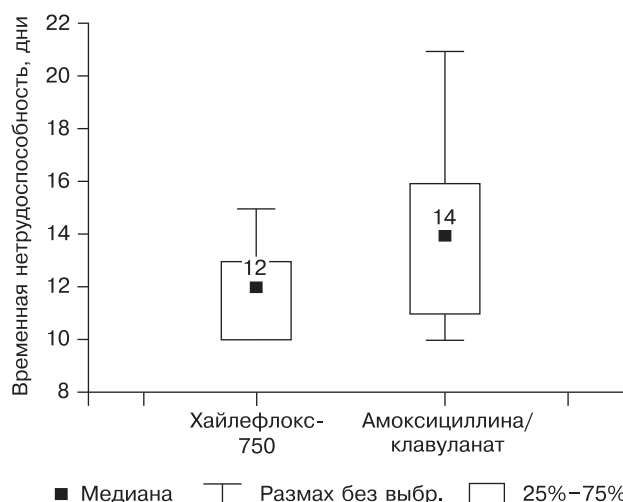


Рис. 3. Продолжительность временной нетрудоспособности в сравниваемых группах.

Сведения об авторах:

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Кафедра пульмонологии

Астафьев Андрей Владимирович — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Стырт Елена Алексеевна — канд. мед. наук, доц. кафедры.

Синопальников Александр Игоревич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: aisyn@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Rev. Prat. 2004; 54 (13): 1408—1413.
2. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/cod_2008/graph.html. Дата доступа 30.11.12.
3. http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death_2008/en/index.html Дата доступа 30.11.12.
4. Mapel D., Chen J. C., George D. et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. Manag. Care Interface 2004; 17 (4): 61—66.
5. Fein A., Fein A. M. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (2): 122—126.
6. Donaldson G. C., Seemungal T. A. R., Bhowmik A. et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847—852.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012. 80 с., ил.
8. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196—204.
9. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. М.; 2005. 37 с. Доступно на: www.antibiotic.ru/files/pdf/copd-2005-project.pdf
10. El Moussaoui R., Roede B. M., Speelman P., Bresser P., Prins J. M., Bossuyt P. M. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. Thorax. 2008; 63 (5): 415—422.
11. Anzueto A., Miravittles M. Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Respir. Med. 2010; 104 (10): 1396—1403.
12. Shams E., Evans M. Guide to Selection of Fluoroquinolones in Patients with Lower Respiratory Tract Infections. Drugs 2005; 65 (7): 949—991.
13. Jones M., Draghi D., Thornsberry C., Sahn D. A current perspective on S. pneumoniae and H. influenzae resistance trends in Europe: GLOBAL Surveillance Study, 2005. Proceedings of 16th ECCMID, 2006. Abst. pp. 1629.
14. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999—2009 гг. Клини. микробиол. и антимикробн. химиотер. 2010; 12 (4): 329—341.
15. 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 (1): 117—121.
16. Wilson R., Schentag J. K., Ball P., Mandell I. A. Comparison of gemifloxacin and claritromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. Clin. Ther. 2002; 24: 639—652.
17. Siempos I. I., Dimopoulos G., Korbila I. P., Manta K., Falagas M. E. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. Eur. Respir. J. 2007; Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>
18. Grossman R. F., Ambrusz M. E., Fisher A. C., Khashab M. M., Kahn J. B. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. Clin. Ther. 2006; 28 (8): 1175—1180.

Поступила 04.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.244.03:616.36-002-02:615.2/3

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

С. С. Попов, А. Н. Пашков, В. И. Золоедов, Г. И. Шведов

ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

После проведения комбинированного лечения с мелатонином общее состояние больных лекарственным гепатитом улучшалось у 81,7%, в группе пациентов, находящихся на базисной терапии, включающей прием гепатопротекторов, у 66,5%. Биохимические показатели, характеризующие тяжесть патологического процесса, и в том и в другом случае изменялись в сторону нормы, однако свидетельствовали о более благоприятном влиянии комбинированной терапии с мелатонином. Побочных эффектов мелатонина при анализе показателей лабораторных и инструментальных исследований лекарственного поражения печени не наблюдалось.

Ключевые слова: лекарственный гепатит, клиническая картина, биохимические показатели, гепатопротекторы, мелатонин

THE USE OF MELATONIN IN COMBINED THERAPY OF DRUG-INDUCED HEPATITIS

S.S. Popov, A.N. Pashkov, V.I. Zolodov, G.I. Shvedov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Combined treatment including melatonin resulted in the improvement of general conditions in 81.7% of the patients with drug-induced hepatitis compared with 66.5% after standard therapy including hepatoprotectors. Normalization of biochemical characteristics was more pronounced after treatment with melatonin that caused no side effects as shown by laboratory and instrumental studies.

Key words: drug-induced hepatitis, clinical picture, biochemical characteristics, hepatoprotectors, melatonin