

Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности левофлоксацина при обострении ХОБЛ

А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова,
Г.С. Нуралиева

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одним из самых распространённых заболеваний современного общества и одной из ведущих причин летальности [1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [2]. Частое возникновение обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни [3], и, возможно, ведёт к более быстрому прогрессированию заболевания [4]. Более того, тяжёлое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является основной причиной смерти больных ХОБЛ [5].

Бактериальная инфекция считается ведущей причиной обострений хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ. По данным ряда исследований, бактериальные патогены выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ, чаще всего выделяют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [6, 7]. У больных с тяжёлой ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa* [8–10]. Своевременная адекватная антимикробная терапия у больных с тяжёлым обострением ХОБЛ позволяет значительно улучшить прогноз пациентов [11].

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением ХБ и ХОБЛ относится левофлоксацин, характерный представитель «респираторных» фторхинолонов. В отличие от препаратов более ранних поколений (офлоксацина, ципрофлоксацина), левофлоксацин обладает более высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae* [12]. При этом левофлоксацин сохраняет высокую активность и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам и рекомендован для терапии инфекции, вызванной *P. aeruginosa* [1]. Кроме того, новые фторхинолоны имеют удобный режим дозирования – применяются 1 раз в сутки, что значительно повышает compliance больных к проводимой терапии [13].

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина при обострении ХОБЛ была продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [14–22].

В связи с появлением первого отечественного дженерика левофлоксацина (Флорацид, ОАО «Отечественные лекарства») нами было проведено исследование клинической и микробиологической эффективности, безопасности и переносимости Флорацида у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

Пациенты

- Критерии включения пациентов в исследование:
- установленный диагноз ХОБЛ средней и тяжёлой степени тяжести, согласно рекомендациям GOLD [1]: ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %, ОФВ₁ < 80 % от должных значений;
 - мужчины и женщины от 40 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ;
 - признаки обострения ХОБЛ по Anthonisen I–II: 2 и более признаков из нижеперечисленных [23]:
 - усиление одышки;
 - увеличение продукции мокроты;
 - увеличение гноистости мокроты;
 - согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

Критерии исключения больных из исследования:

- лечение другими антибактериальными препаратами в период настоящего обострения;
- необходимость парентерального назначения антибиотиков;
- сопутствующие заболевания (бронхолегочные: эмпиема плевры, муковисцидоз, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, выраженная мальабсорбция, хроническая почечная и печёночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования, состояние иммунодефицита);
- признаки другой бактериальной инфекции, помимо обострения ХОБЛ, требующей дополнительного приёма антибиотиков;
- эпилепсия или судорожная готовность;
- беременность и лактация;
- приём антацидов или других лекарственных средств, по мнению исследователя, замедляющих всасывание левофлоксацина;
- непереносимость фторхинолонов;
- неспособность соблюдения пациентом условий протокола (по мнению исследователя).

Дизайн исследования: открытое несравнительное проспективное исследование. В исследование планировалось включить 20 пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара. Всем больным назначали левофлоксацин (Флорацид, ОАО «Отечественные лекарства») по 500 мг (1 таблетка) внутрь, длительность антибактериальной терапии составляла 7 дней. В случае обнаружения в мокроте микроорганизма *P. aeruginosa* препарат назначался по 750 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Помимо этого, все пациенты получали стандартную общую терапию обострения ХОБЛ (бронхолитики, глюкокортикостероиды, кислород и др.). Оценка клинической, микробиологической эффективности терапии, а также переносимости терапии проводилась через 3, 7 и 14 дней от начала антимикробной терапии.

Оценка клинической эффективности

Симптомы обострения ХОБЛ (кашель, продукция мокроты, одышка) оценивали исходно, на 3, 7 и 14-й дни от начала исследования. Оценка клинических симптомов (кашель, количество мокроты, одышка) во время визитов проводилась по 4-балль-

ной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома.

Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии (7 и 14-й дни от начала исследования) с учётом рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [24]. Клинический эффект считали эффективным при исчезновении всех симптомов и объективных признаков инфекции, их возвращении к исходному уровню (до обострения), достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии. Дополнительным критерием достаточности антибиотикотерапии было уменьшение количества лейкоцитов крови и улучшение функциональных показателей.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путём анализа кривой «поток–объём» на спироанализаторе Flowscreen (Erich Jaeger, Германия) перед началом антимикробной терапии и на 7-й/14-й день исследования. При анализе спирометрии использовались показатели: объём форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) и форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ). Оценка полученных результатов проводилась путём сопоставления данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества Стали и Угля [25].

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Порция мокроты, имеющая визуальную наибольшую «гнойность», окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчёт эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям Murrey-Washington – менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$) – исследовали на культуры микроорганизмов [26]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям NCCLS [27].

Оценка микробиологической эффективности лечения осуществлялась по окончании антибиотикотерапии (7-й/14-й день лечения). Для её оценки использовались критерии Европейского руководства по клинической оценке противоинфекци-

онных лекарственных средств [24]. 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.

Оценка нежелательных явлений

Под нежелательным явлением понималось любое неблагоприятное медицинское явление, наблюдаемое у пациентов во время приёма антибиотика. Нежелательные явления оценивались по витальным функциям пациента, любым клинически значимым изменениям лабораторно-инструментальных обследований. Определялась степень тяжести нежелательных явлений (лёгкая, средняя, тяжёлая) и их связь с исследуемым препаратом.

Оценка переносимости

Переносимость антибиотикотерапии оценивалась однократно по окончании исследования по следующей шкале: отличная – отсутствие побочных эффектов; хорошая – лёгкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства; удовлетворительная – умеренные побочные эффекты, необходимо назначение препаратов для их устранения; плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как mean $\pm$ SD. Достоверность различий одноименных количественных показателей внутри группы определялась при помощи парного t-критерия Student и критерия Wilcoxon. Кроме того, для оценки различий показателей внутри группы был использован тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.»

Результаты исследования

Пациенты

Исследуемую группу составили 20 пациентов, госпитализированных в стационар клинического отдела НИИ Пульмонологии в мае–сентябре 2006 г. Все пациенты удовлетворяли критериям включения/исключения. В исследовании приняли участие в основном пожилые люди (средний возраст $63,10 \pm 8,58$ лет), большинство больных (90,0 %) были активными курильщиками. Длительность заболевания составила $11,5 \pm 5,8$ лет (табл. 1).

По степени тяжести преобладали пациенты с тяжёлой стадией ХОБЛ (60,0 %), одинаково часто встречались больные со среднетяжёлой и крайне тяжёлой стадиями ХОБЛ (по 20,0 %). Частота обострения болезни до 1 раза в год была зарегистрирована у 3 больных, 1–2 раза в год – у 12 больных, 3 и более раз в год – у 5 пациентов. Из 20 больных ХОБЛ 17 имели сопутствующую патологию, из них у 15 больных – по 2–4 сопутствующих заболевания. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались ИБС (60,0 %) и артериальная гипертензия (55,0 %).

Исследование завершили все 20 больных с обострением ХОБЛ, ни один из больных не выбыл из исследования из-за развития побочных эффектов. Продолжительность антибактериальной терапии у 18 больных составила 7 дней, а у 2 больных, у которых из мокроты были выделены штаммы

Таблица 1. Характеристика больных (начало исследования)	
Параметры	Значения
Мужчины/женщины	16/4
Средний возраст, лет	$63,10 \pm 8,58$
Стаж курения, пачек/лет	$36,20 \pm 14,26$
Длительность ХОБЛ, лет	$11,50 \pm 5,76$
Частота обострения ХОБЛ, раз в год	$2,4 \pm 1,3$
Кашель, баллы	$2,10 \pm 0,45$
Мокрота, баллы	$2,00 \pm 0,32$
Одышка, баллы	$2,65 \pm 0,59$
ОФВ ₁ , %	$40,52 \pm 14,66$
SpO ₂ , %	$91,60 \pm 3,39$
ЧДД, мин ⁻¹	$22,10 \pm 2,10$
ЧСС, мин ⁻¹	$92,05 \pm 10,93$
Средняя t, °C	$36,80 \pm 0,35$
АДС, мм рт.ст.	$139,00 \pm 19,71$
АДД, мм рт.ст.	$81,50 \pm 8,13$
Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений, SpO ₂ – насыщение артериальной крови кислородом, ЧСС – частота сердечных сокращений, АДС – систолическое артериальное давление, АДД – диастолическое артериальное давление.	

Таблица 2. Динамика симптомов обострения ХОБЛ

Симптомы	1 день	3 день	7 день	14 день	p (ANOVA)
Одышка, баллы	2,65 ± 0,59	2,00 ± 0,46	1,90 ± 0,45	1,50 ± 0,42	0,003
Кашель, баллы	2,10 ± 0,45	1,75 ± 0,44	1,06 ± 2,34	1,00 ± 1,01	0,022
Продукция мокроты, баллы	2,00 ± 0,32	1,50 ± 0,51	1,00 ± 0,04	0,81 ± 0,32	0,007

P. aeruginosa – 14 дней. Длительность нахождения больных в стационаре составила $10,5 \pm 2,9$ дня.

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Практически у всех больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии левофлоксацином было отмечено клиническое улучшение. К 3-му и 7-му дням исследования отмечалось статистически значимое уменьшение кашля и одышки и снижение продукции мокроты (рис. 1). Динамика основных клинических симптомов больных во время курса терапии левофлоксацином представлена в таблице 2. Клиническое улучшение к 3-му дню терапии было отмечено у 15 больных (75 %), к 7-му – у 19 больных (95 %) и к 14-му дню – у 19 больных (95 %). Таким образом, клиническая эффективность антибактериальной терапии левофлоксацином составила 95 %.

На фоне терапии левофлоксацином у больных ХОБЛ наблюдались достоверные положительные изменения функциональных показателей: повышение ОФВ₁ от $40,5 \pm 14,7$ % до $52,0 \pm 18,6$ %, $p = 0,0001$; повышение ФЖЕЛ от $68,3 \pm 21,3$ % до $79,6 \pm 15,2$ %, $p = 0,005$; повышение ЖЕЛ от $66,5 \pm 20,2$ % до $79,6 \pm 15,2$ %, $p = 0,003$ (рис. 2). Кроме того, на фоне проводимой терапии у больных ХОБЛ было отмечено снижение уровня гемоглобина крови (от $144,9 \pm 20,1$ до $137,8 \pm 15,4$ г/л, $p = 0,013$) и лейкоцитов крови (от $10,0 \pm 3,3$ до $8,0 \pm 1,9$ клеток $\times 10^9$ /л, $p = 0,001$).

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Из мокроты пациентов были выделены 11 патогенных штаммов. Ведущим возбудителем был *S. pneumoniae*, он был высеян в диагностически значимых титрах у 5 пациентов, реже встречались *H. influenzae* (2 больных), *M. catarrhalis* (1 больной) и *S. aureus* (1 больной). У двух пациентов из мокроты выделены штаммы *P. aeruginosa*, что требовало увеличения дозы препарата до 1500 мг в сутки.

К концу периода терапии была отмечена высокая бактериологическая эффективность левофлоксацина. Эрадикация и предполагаемая эрадикация патогенных микроорганизмов была отмечена в 81,8 % случаев (9 из 11 штаммов), при этом в 100 %

Таблица 3. Микробиологический ответ на терапию в конце исследования

Возбудитель	Эрадикация (n)	Предполагаемая эрадикация (n)	Персистенция (n)
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	–
<i>H. influenzae</i>	1	1	–
<i>M. catarrhalis</i>	1	–	–
<i>S. aureus</i> *	–	–	–
<i>P. aeruginosa</i>	–	1	1
Все патогены	5	4	2

Примечание. * Эрадикация + колонизация

случаев достигнута эрадикация *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. У 1 больного отмечена персистенция *P. aeruginosa* (при этом у него отмечено снижение титра возбудителей от 10^7 до 10^3 КОЕ/мл) и у 1 больного наблюдалась колонизация после доказанной эрадикации *S. aureus* (табл. 3).

Побочные эффекты и переносимость препарата

При лечении левофлоксацином побочные явления были отмечены у 3 пациентов (диарея – 1, тошнота – 1, сухость во рту – 1). Все побочные реакции были лёгкими и транзиторными, ни в одном случае не потребовалась отмена препарата из-за нежелательных реакций. Изменения биохимических показателей и ЭКГ отмечены не были.

Переносимость препарата была признана отличной у 85 % больных, хорошей – у 15 % больных. Все больные, включенные в исследование, отметили удобную форму назначения антибактериального препарата.

Обсуждение

Проведённое нами открытое несравнительное нерандомизированное исследование продемонстрировало, что терапия препаратом левофлоксацин (Флорацид) эффективна у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ среднетяжёлого и тяжёлого течения – клиническая эффективность препарата по окончании терапии составила 95 %, а микробиологическая эффективность – 82 %. Флорацид хорошо переносился больными, не было отмечено развития серьёзных побочных реакций.

Фторхинолоны достаточно широко используются при терапии обострений ХБ и ХОБЛ. Препараты данного класса обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способностью к

Рис. 1. Изменение симптомов обострения ХОБЛ

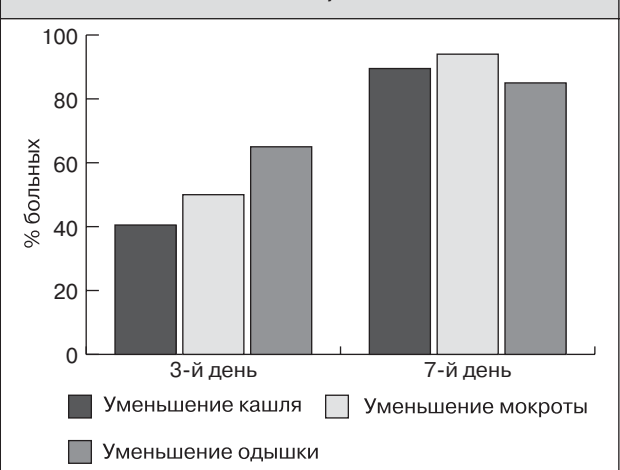
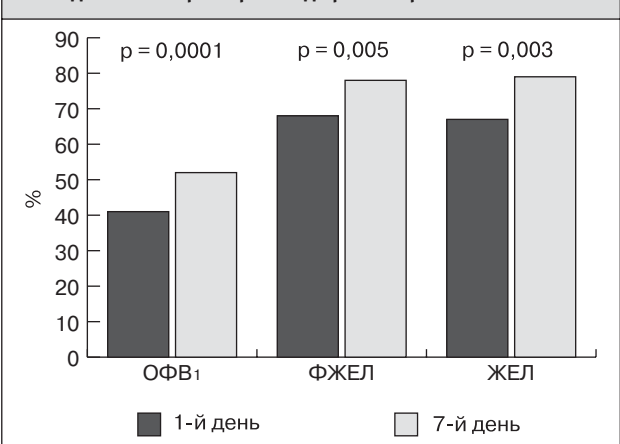


Рис. 2. Динамика параметров ФВД при обострении ХОБЛ



Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, осложнённые инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложнённые инфекции мочевыводящих путей, простатит, инфекции кожных покровов и мягких тканей, септицемия/бактериемия, связанные с указанными выше показаниями, интраабдоминальная инфекция.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Левофлоксацин в таблетках принимают внутрь один или два раза в день. Таблетки следует принимать

ФЛОРАЦИД (Отечественные лекарства, Холдинг)
Левофлоксацин

до еды или в перерыве между приёмами пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

Синусит: по 500 мг 1 раз в день 10–14 дней. **Обострение хронического бронхита:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–10 дней. **Внебольничная пневмония:** по 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней. **Неосложнённые инфекции мочевыводящих путей:** по 250 мг 1 раз в день 3 дня. **Простатит:** по 500 мг 1 раз в день 28 дней. **Осложнённые инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит:** по 250 мг 1 раз в день 7–10 дней. **Инфекции кожи и мягких тканей:** по 250 мг 1 раз в день или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней. **Септицемия/бактериемия:** по 250 мг или по 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней. **Интраабдоминальная инфекция:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней (в комбинации с антимикробными препаратами, действующими на анаэробную флору).

высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте, высокой биодоступностью (70–95 %) и возможностью назначения в 1–2 приёма [12, 28]. Все фторхинолоны обладают высокой активностью в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* и других грамотрицательных бактерий, в т. ч. *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин и левофлоксацин), внутриклеточных патогенов [12, 28]. Основным недостатком фторхинолонов ранних генераций (офлоксацин и ципрофлоксацин) является их невысокая активность в отношении *S. pneumoniae*. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) лишены данного недостатка и характеризуются высокой антипневмококковой активностью, включая и мультирезистентные штаммы [29]. Длительный период полувыведения препаратов и постантибиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки.

Получены данные, что у больных с обострением ХБ и ХОБЛ новые фторхинолоны, по сравнению с антимикробными препаратами других классов, имеют более высокую микробиологическую эффективность и лучший профиль безопасности. Мета-анализ I. Siempos и соавт., основанный на 19 РКИ, был посвящён сравнению эффективности и безопасности макролидов, фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата при лечении больных с бактериальным обострением ХБ [30]. Данное исследование показало, что клиническая эффективность антимикробной терапии практически не различалась между группами пациентов, получавшими 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). У больных, принимавших фторхинолоны, по сравнению с пациентами, получавшими макролиды, реже наблюдались рецидивы обострения ХБ в течение 26 недель после окончания антибиотикотерапии. Более высокая частота развития побочных реакций была отмечена при использовании амоксициллина/клавуланата по сравнению с фторхинолонами (ОШ 1,36; 95 % ДИ 1,01–1,85).

Эффективность левофлоксацина при обострении ХБ и ХОБЛ достаточно хорошо изучена в крупных проспективных исследованиях. В мультицентровом открытом исследовании, проведённом в России, клиническая эффективность левофлоксацина в дозе 500 мг/сут в течение 7 дней при обострении ХБ (704 пациента) составила 97,5 % [31], что сопоставимо и с результатами нашего исследования.

По данным проведённых РКИ, у больных с обострением ХБ и ХОБЛ клиническая и бактериоло-

гическая эффективность левофлоксацина была сравнима с цефуроксимом [14, 17, 18], цефаклором [15], азитромицином [19], гемифлоксацином [20], моксифлоксацином [22], а микробиологическая эффективность превосходила таковую кларитромицина [21].

В открытом РКИ А. Ruiz-Gonzalez и соавт. 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 [32]. Группы больных ХОБЛ не различались между собой по летальности, числу повторных обострений, функциональным показателям, качеству жизни и продолжительности периода без обострений. Однако потребность в стационарном лечении при терапии левофлоксацином была достоверно меньше, чем при стандартной терапии (33,6 % и 65,8 %, $p = 0,02$). Таким образом, проведённое исследование свидетельствует о возможности снижения числа госпитализаций при терапии левофлоксацином у больных с обострением ХОБЛ.

К преимуществам левофлоксацина относится низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов при его использовании. В то время как во всем мире, в том числе и в России, наблюдается тревожная тенденция повышения доли респираторных патогенов (в первую очередь, *S. pneumoniae*), резистентных к пенициллину и макролидам, антибиотикорезистентность к новым фторхинолонам пока низка [33, 34]. По данным многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II, проведённых в России в 1999–2005 гг., все исследованные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину, независимо от их резистентности к другим антимикробным препаратам [34]. Для левофлоксацина МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,5 мг/л и 1,0 мг/л соответственно.

Несомненным достоинством левофлоксацина является возможность его использования при осложнённом обострении ХБ, в т. ч. при наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* [1, 35], т. е. практически у большинства больных с бактериальным обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар, что и было продемонстрировано в нашем исследовании. Установлено, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обладает достаточной активностью в отношении синегнойной палочки [36]. У 2 больных с инфекцией *P. aeruginosa* мы использовали несколько большую дозу (1500 мг/сут), и при этом было достигнуто клиническое улучшение.

Привлекательной особенностью терапии левофлоксацином является хорошая переносимость препарата. В большинстве проведённых исследований, посвящённых левофлоксацину, нежелательные

явления встречались редко, носили транзиторный характер и не требовали отмены препарата [31]. Левофлоксацин характеризуется минимальным влиянием на интервал QT и, следовательно, минимальной вероятностью аритмогенных эффектов [37].

Выводы

Антибактериальный препарат Флорацид является эффективным антибиотиком для терапии обострений ХОБЛ среднетяжёлого и тяжёлого течения – клиническая эффективность препарата по окончании терапии составляет 95 %, микробиологическая эффективность – 82 %. Флорацид удобен для приёма и хорошо переносится больными, не было отмечено развития побочных реакций, требующих отмены препарата.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2006 report is available on www.goldcopd.com
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications // *Eur Respir J.* 2003; 21: Suppl 41: 46s–53s.
3. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations // *Chest.* 1995; 108: Suppl 3: 43s–52s.
7. Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A. Indications for and choice of antibiotics in COPD // In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne J-P. (Eds.). Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker Inc, 2002: 427–449.
8. Fagon J-Y., Chastre J., Trouillet J-L. et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis // *Am Rev Resp Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
9. Soler N., Torres A., Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation // *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
10. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью // *Клин Микробиол Антимикр Химиотер.* 2005; 7: 3: 245–254.
11. Nouira S., Marghli S., Belghith M., et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2001; 358: 2020–2025.
12. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones // *Infect Dis Clin N Am.* 2004; 18: 691–716.
13. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review // *Clin Ther.* 1994; 6: 592–9.
14. De Abate C.A., Russel M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // *Respir Care.* 1997; 42: 206–213.
15. Habib M.P., Russell M., De Abate C.A. et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // *Infect Dis Clin Practice.* 1998; 7: 1–9.
16. Davies B.I., Maesen F.P. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-

vitro activity // *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 83–90.

17. Shah P.M., Maesen F.P., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study // *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 529–539.
18. 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 // *Clin Ther.* 2002; 24: 1414–1425.
19. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S., Treadway G. Efficacy and Safety of Azithromycin vs Levofloxacin in the Outpatient Treatment of Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis // *Chest.* 2003; 123: 772–777.
20. 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.
21. Lode H., Eller J., Linnhoff A., Ioanas M. The Evaluation of Therapy-Free Interval in COPD Patients Study Group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval // *Eur Respir J.* 2004; 24: 947–53.
22. Urueta-Robledo J., Ariza H., Jardim J.R. et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: The Latin American Cohort // *Respir Med* 2006; 100: 1504–1511.
23. 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.
24. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. (eds) 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.
25. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur Respir J.* 1993; 6: Suppl16: 5–40.
26. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum // *Mayo Clin Proc.* 1975; 50: 339–344.
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (Vol 17). Philadelphia, PA: NCCLS, 1997; 1: M57–M100.
28. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections // *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19: Suppl 1: 11–9.
29. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones // *Infect Dis Clin N Am.* 2004; 18: 691–716.
30. 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: 1127–1137.
31. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Фесенко О.В. Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита // *Пульмонология* 2002; 4: 71–78.
32. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbonas 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: 117–121.
33. Антибиотикорезистентность в России: Возбудители внебольничных инфекций. Available on <http://www.antibiotic.ru>.
34. Козлов П.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС–II // *Клин Микробиол Антимикр Химиотер.* 2006; 8: 1: 33–47.
35. Martinez F.J., Grossman R.F., Zadeikis N. et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg // *Eur Respir J.* 2005; 25: 1001–1010.
36. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? // *Chemotherapy.* 2001; 47: 239–242.
37. Owens R.C. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes // *Pharmacotherapy.* 2001; 21: 301–19.