

С. М. Поливода, О. В. Кулинич
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ФТОРХІНОЛОНА
ІІІ ПОКОЛІННЯ "ФЛОКСІУМ" В ПОРІВНЯННІ З ОРИГІНАЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ
В ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ

Запорізький державний медичний університет

На теперішній час хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) у всьому світі є однією з основних причин захворюваності та летальності. Летальність з приводу ХОЗЛ займає четверте місце серед усіх причин смерті у загальній популяції, що складає близько 4 % у структурі загальної летальності [27]. Однією з основних причин звернення хворих на ХОЗЛ — це загострення хвороби, яке потребує не тільки суттєвої корекції вже раніш призначеної схеми лікування та проведення додаткової терапії, але й госпіталізації хворих на ХОЗЛ.

Загострення захворювання є характерною ознакою перебігу ХОЗЛ, при цьому частота загострень прогресивно збільшується з посиленням тяжкості захворювання. Часті загострення захворювання у хворих на ХОЗЛ призводять до зниження якості життя [29], що, можливо, веде до більш швидкого прогресування захворювання [26]. Окрім цього, важке загострення захворювання є основною причиною смерті хворих на ХОЗЛ [30].

У 2000 році Робочою Групою спеціалістів США та Європи по захворюванням легень було запропоновано наступне визначення загострення ХОЗЛ: відносно тривале (не менш 24 годин) погіршення стану хворого, яке за своєю тяжкістю виходить за межі добової варіабельності симптомів та характеризується гострим початком і потребує зміни схеми лікування [23]. Головними клінічними ознаками загострення ХОЗЛ є посилення задухи, посилення кашлю (збільшення інтенсивності), збільшення кількості свистячих хрипів, збільшення продукції харкотиння та підвищення "гнійності" харкотиння, стиснення грудної клітини [1, 10, 17, 20].

Згідно наказу № 499 МОЗ України від 28. 10. 2003 р. за визначенням ХОЗЛ — це хворобливий стан, що характеризується обмеженням повітряного потоку дихальних шляхів, яке не є повністю зворотнім. Обмеження повітряного потоку зазвичай прогресує і пов'язано з незвичайною запального характеру відповіддю легень на шкідливі частки або гази [10].

Виходячи з визначення ХОЗЛ, респіраторна інфекція не є головним компонентом у патогенезі ХОЗЛ. Під впливом різноманітних аероіритантів у схильних до захворювань бронхо-легеневої системи осіб послідовно (а саме — постійно прогресуючи) розвиваються структурні зміни дихальних шляхів та легеневої тканини, порушуються реологічні властивості бронхіального секрету. Функціональні та патоморфологічні зміни різних ланок місцевого імунітету сприяють умовам для колонізації мікроорганізмів та їх послідувочої адгезії до поверхні епітелію дихальних шляхів. На тлі практично постійного існування мікрофлори епізоди респіраторної інфекції у значної кількості хворих виступають у якості провідної причини як загострень, так і ускладнень ХОЗЛ. При цьому необхідно зазначити, що мікрофлора респіраторного тракту у хворих на ХОЗЛ принципово відрізняється за складом

та вірулентністю від мікрофлори практично здорових осіб.

Дійсно причинами загострення ХОЗЛ можуть бути неінфекційні фактори: атмосферні поллютанти, явища застою у малому колі кровообігу, тромбоемболія гілок легеневої артерії, бронхоспазм, втручання ятрогенного характеру (снодійні препарати, транквілізатори, неадекватна планова терапія, порушення при використанні кисню), раптові або постійні забруднення повітряного басейну (викиди промислових підприємств у поєднанні з погіршенням погодних умов, праця в умовах підвищеної запиленості та загазованості) [19, 27]. В 30 % випадків усіх загострень ХОЗЛ у якості причини загострення може бути вірусна інфекція [8]. Але інфекції бронхіального дерева, у якості провідної причини загострення ХОЗЛ, виявляються у 50–60 % випадків [1, 3, 4, 25].

Найбільше значення в розвитку загострення ХОЗЛ мають мікроорганізми таких штамів як: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branchamella) catarrhalis* та *Streptococcus pneumoniae*. Беручи до уваги можливість та деякі огріхи сучасної мікробіологічної діагностики, за даними більшості вчених, в 35–50 % випадків не вдається провести етіологічну верифікацію інфекційного процесу [3, 4, 13]. Така ситуація веде до того, що антибактеріальна терапія переважно призначається на основі клінічних ознак захворювання. В цьому випадку провідним критерієм для призначення антибактеріальної терапії є клінічний діагноз [3, 4, 15], який в ідеалі повинен мати мікробіологічне обґрунтування.

Основним методом в лікуванні інфекційно залежних (бактеріальні інфекції) загострень ХОЗЛ — призначення раціональної антибіотикотерапії у поєднанні з адекватною бронхолітичною та муколітичною терапією, а при необхідності — застосування методів ендобронхіальної санації [9, 15, 16]. Приводом для призначення антибактеріальних препаратів, згідно даних багатьох вчених [8, 14, 15, 20] та наших власних спостережень, є: гнійний характер або підвищення ступеня "гнійності" харкотиння, збільшення об'єму харкотиння; загальні ознаки інтоксикації — лихоманка або субфебрильна температура тіла, виражена слабкість, зниження апетиту; збільшення кількості та відсоткового вмісту нейтрофілів у периферичній крові, зсув лейкоцитарної формули вліво; при дослідженні харкотиння — слизово-гнійний або гнійний характер, лейкоцити більш ніж 25–30 у полі зору; виявлення при бронхоскопічному дослідженні ознак слизово-гнійного та/або гнійного ендобронхіту II–III ступеня активності запального процесу — при можливості проведення такого дослідження.

З метою покращання результатів антимікробної терапії загострення ХОЗЛ, проведення диференційної діагностики, запропоновано [1, 8, 20, 24] проводити класифікацію загострень виходячи з існуючого клінічного статусу, величини бронхіальної прохідності, клінічних симптомів загострення, наявності та характеристик супутніх захворювань, найбільш вірогідних у даному випад-

ку патогенів. У випадку загострення ХОЗЛ, в залежності від спектру вірогідних бактеріальних збудників та їх чутливості до антибіотиків, є можливість виділити три групи хворих за типом загострення [8, 20].

I група — хворі віком до 65 років, без ознак важкої бронхіальної обструкції (ОФВ₁ > 50 %, від належних величин), без супутньої патології та частих загострень захворювання. Серед бактеріальних збудників у таких хворих превалюють *Haemophilus influenzae*, які не продукують β-лактамази, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*. Антибактеріальними препаратами вибору є амоксицилін та сучасні макроліди.

II група — хворі старші 65 років і/або з ознаками важкої бронхіальної обструкції (ОФВ₁ < 50 %, від належних величин), і/або з супутньою патологією, і/або з частими загостреннями захворювання, а також хворі, які отримують системні глюкокортикостероїди. Серед бактеріальних збудників переважають штами *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, котрі продукують β-лактамази, пеніцилін-резистентні штами *Streptococcus pneumoniae*, деякі ентеробактерії. Антибактеріальними препаратами вибору є інгібіторзахищені амінопеніциліни, цефалоспорины II—III генерації, фторхінолони (переважно респіраторні фторхінолони [6, 11, 12, 18]).

III група — хворі з частими загостреннями, незалежно від віку, з постійними ознаками бронхіальної обструкції і виділенням гнійного харкотиння. З бактеріальних збудників переважають штами *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, котрі продукують β-лактамази, пеніцилін-резистентні штами *Streptococcus pneumoniae*, бактерії з родини *Enterobacteriaceae* (частіше — *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*), *Pseudomonas aeruginosa*. Антибактеріальними препаратами вибору є класичні ти респіраторні фторхінолони, сучасні β-лактами (враховуючи антисиньогінні). Антибактеріальні препарати призначаються переважно парентерально.

Отже, з урахуванням клінічних ознак, фізикальних даних, результатів лабораторного та інструментального досліджень, спочатку використовується призначення емпіричної антибактеріальної терапії (до верифікації культури мікробіологічного збудника загострення ХОЗЛ), і цей вибір обумовлений порівняльною ефективністю антибіотиків у даної групи хворих [3, 15].

Ми навмисно для читача зробили таку досить довгу преамбулу, щодо класифікації, діагностики загострення ХОЗЛ та принципів призначення емпіричної антибактеріальної терапії. Виходячи з наведених вище даних в емпіричній антибактеріальній терапії при загостренні ХОЗЛ II і III типу відводиться провідна роль фторхінолонам, серед яких переважають саме респіраторні фторхінолони.

При загостренні ХОЗЛ доказана висока ефективність респіраторних фторхінолонів [2, 7, 22, 28]. Це пояснюється їх активністю проти *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*, особливості фармакокінетики цієї групи антибіотиків дозволяє створити високий ступінь проникнення до слизової оболонки дихальних шляхів та до бронхіального секрету, що дозволяє досягти концентрації, яка є ефективною проти *Streptococcus pneumoniae*. Зростання резистентності респіраторних патогенів до стандартних антибіотиків (β-лактамам, макролідам, тетрациклінам, котримоксазолу) та широкий спектр активності сприяють призначенню респіраторних фторхінолонів, у якості препаратів емпіричної антибіотикотерапії (в переважній більшості випадків), при загостренні ХОЗЛ [5, 21, 22].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та безпеки вітчизняного препарату "Флоксіум", таблетки 500 мг виробництва фармацевтичної корпорації "АРТЕРІУМ" (БАТ "Київмедпрепарат" та БАТ "Галичфарм", Україна) у порівнянні з оригінальним препаратом "Таванік®", таблетки 500 мг виробництва компанії "Sanofi Aventis" в лікуванні загострень хронічного обструктивного захворювання легень.

Вітчизняний препарат Флоксіум та оригінальний препарат Таванік® відносяться до антибактеріальних препаратів із групи фторхінолонів (а саме — до III покоління антибактеріальних препаратів цієї групи, які отримали назву "респіраторних фторхінолонів"). Хімічна назва — левофлоксацину напівгідрат; (-)-(S)-9фтор-2,3-дигідро-3-метіл-10-(4метіл-1-піперазін)-7-оксо-7Н-піридо[1.2.3-де]-1.4-бензоксазін-6-карбонової кислоти гемігідрат. Левофлоксацин має широкий спектр антибактеріальної дії. Левофлоксацин має високу активність як по відношенню до аеробних грамотригативних та грампозитивних бактерій, так і по відношенню до внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Антибактеріальна дія левофлоксацину розповсюджується на бактерії, котрі продукують β-лактамази, в тому числі неферментуючі бактерії (збудники нозокоміальної інфекції), а також на атипичні мікроорганізми: *C. Pneumoniae*, *C. Trahomatis*, *M. Pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *Ureplasma*. Окрім цього до левофлоксацину чутливі такі збудники, як мікобактерії, *H. Pylori*, анаероби. До дії препарату резистентний грампозитивний аероб — *Staphylococcus aureus methi-R*.

Фармакокінетичні якості левофлоксацину полягають у наступному: після прийому всередину пік концентрації в плазмі крові спостерігається через 1 годину. Максимальна концентрація левофлоксацину після прийому разової дози (250 мг) встановлюється через $(1,6 \pm 1,0)$ години, що складає $(2,8 \pm 0,4)$ мкг/мл, а після прийому 500 мг $(1,3 \pm 0,6)$ години і складає $(5,1 \pm 0,8)$ мкг/мл. Упродовж трьох діб досягаються стабільні показники розподілення. Абсолютна біодоступність препарату наближається до 100 %. З протеїнами сироватки крові зв'язується 30–40 % препарату. Левофлоксацин виводиться переважно нирками (більш ніж 85 % від введеної дози). Показаннями до застосування левофлоксацину є: інфекції легкого та помірного ступеню тяжкості при гострих синуситах, загостренні хронічних бронхітів, негоспітальних пневмоній, при інфекціях сечовивідного тракту, при інфекціях шкіри та м'яких тканин.

Для виконання мети дослідження були поставлені наступні задачі: 1) вивчити ефективність препарату Флоксіум в лікуванні загострення ХОЗЛ; 2) вивчити переносимість та можливі побічні реакції при використанні препарату Флоксіум; 3) оцінити та порівняти результати використання вітчизняного та оригінального препаратів, отримані в основній та контрольній групах при лікуванні загострення у хворих на ХОЗЛ.

Дане клінічне дослідження проводилось за обмеженою програмою, як відкрите, порівняльне, паралельне. Дослідження виконувалось у відповідності з вимогами, що висуваються Державним фармакологічним центром МЗ України до клінічних досліджень, з виконанням умов затвердженого протоколу дослідження та принципів GCP.

Матеріали та методи. В дослідженні взяли участь 60 осіб, хворих на ХОЗЛ (фаза загострення захворювання), котрі відповідали прийнятим критеріям включення/вик-

лючення наданих у протоколі даного клінічного дослідження, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в клініці кафедри госпітальної терапії 2 Запорізького державного медичного університету.

Усі хворі, які приймали участь в дослідженні, були поділені на дві групи: основна група (хворі, які отримували вітчизняний препарат Флоксіум — 30 осіб) та контрольна група (хворі, які отримували референтний препарат Таванік® — 30 осіб). Основну групу хворих склали 30 осіб віком ($48,72 \pm 4,36$) років (19 чоловіків та 11 жінок), контрольну групу склали 30 осіб віком ($47,12 \pm 5,19$) років (20 чоловіків та 10 жінок). Безпосередньо до призначення антибіотикотерапії усі хворі пройшли клініко-лабораторне дослідження, дослідження функції зовнішнього дихання у відповідності до схеми протоколу та стандартів обстеження пульмонологічних хворих. Серед хворих на ХОЗЛ в обох групах переважали хворі з III стадією (82 %); за типом загострення ХОЗЛ переважна більшість хворих відповідала другій групі (86 %); 68 % хворих, які приймали участь у дослідженні, мали індекс паління тютюну понад 20 пачко/років, при цьому понад 39 % продовжували палити і на момент загострення у них ХОЗЛ. Тривалість ХОЗЛ від моменту верифікації діагнозу в середньому становила ($14,6 \pm 5,3$) років. Бронхоскопічне дослідження було проведене у 35 % хворих в обох групах. Всім хворим було проведено цитологічне та мікробіологічне дослідження харкотиння з визначенням чутливості виділених збудників до антибактеріальних препаратів за диск-дифузним методом (харкотиння досліджували до призначення досліджуваного/референтного препарату). Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету програм — MS Office 2000, Statistica for Windows 95.

Під час проведення дослідження хворим на ХОЗЛ не призначали наступні препарати: 1) інші групи антибіотиків; 2) нестероїдні протизапальні препарати; 3) препарати, які містять у своєму складі солі заліза, алюмінію, магнію; 4) антациди; 5) теофіліни; 6) циметидін; 7) пробенцид; 8) системні глюкокортикостероїди.

Антибіотикотерапію хворим на ХОЗЛ призначали за наступною схемою: Флоксіум/Таванік — 500 мг всередину 1 раз на добу упродовж 10 днів (тривалість лікування могла бути скорочена до 7 днів або подовжена у відповідності з клінічною ситуацією за визначенням лікаря). Усі хворі отримували базисну терапію ХОЗЛ у відповідності до стадії захворювання, тяжкості загострення та особистих супутніх симптомів у кожного окремого хворого.

Характер основних скарг у хворих до призначення антибіотикотерапії відповідав клінічній картині загострення ХОЗЛ (табл. 1). Найбільш часто пацієнтів турбували помірний кашель з виділенням слизово-гнійного або гнійного харкотиння у помірній кількості, задуха, субфебрильна температура тіла. Переважна кількість хворих (близько 70 %) в основній та контрольній групах розцінювали своє самопочуття як помірну слабкість. Оцінку суб'єктивних та об'єктивних симптомів та ознак проводили за 4-х бальною шкалою (від 0 балів (відсутність ознаки) до 3 балів (сильний ступінь вираженості симптому чи ознаки)). Оцінку ефективності та переносності антибактеріальної терапії проводили наприкінці першої доби після призначення антибіотика, а також в динаміці спостереження — третя, сьома та десята доба дослідження.

Отримані результати та їх обговорення. Як видно з наведених даних (табл. 1) у хворих на ХОЗЛ в основній і в контрольній групах під впливом лікування спостерігали

достовірне зменшення проявів та інтенсивності суб'єктивних симптомів та ознак загострення захворювання. Вже на третю добу лікування в обох групах хворих відмічали достовірне зменшення інтенсивності кашлю, задухи, зменшення "гнійності" харкотиння та його кількості (що підтверджувалося цитологічним дослідженням харкотиння), а також понад 60 % хворих обох груп оцінювали свій стан як незначна слабкість. В процесі подальшого лікування практично у 95 % хворих прояви суб'єктивних симптомів та ознак були мінімальні.

У всіх хворих, які отримували як досліджуваний препарат Флоксіум (табл. 2), так і референтний препарат Таванік®, на третю добу лікування спостерігали зниження температури тіла. Значущої різниці між показниками артеріального тиску та частоти серцевих скорочень до та після лікування в обох групах не спостерігали. Частота дихальних рухів у хворих на ХОЗЛ в обох групах в середньому знизилась з 23 до 18. По закінченню курсу антибіотикотерапії у хворих, які отримували як досліджуємих препарат, так і референтний, шкіра і видимі слизові оболонки мали звичайне забарвлення (у середньому 64 %), що відрізнялось ($p < 0,01$) від похідних даних до початку лікування, а у 34 % хворих в обох групах стан забарвлення шкіри та видимих слизових оболонок розцінювали як "бліді", $p < 0,05$. При аускультатії легень частота сухих свистячих хрипів до початку терапії та після зменшилась як в основній, так і в контрольній групах в середньому на 30 % ($p < 0,05$).

Ми провели порівняльну оцінку стану функції зовнішнього дихання до та після проведеної терапії. В біль-

Таблиця 1

Динаміка суб'єктивних симптомів та ознак у хворих основної та контрольної груп до початку та після лікування загострення ХОЗЛ

Симптоми/ ознаки	Ступінь вираженості симптомів/ ознак	Групи хворих			
		основна, n=30		контрольна, n=30	
		Відносно проведеної терапії, %			
		до	після	до	після
Кашель	відсутній	0	43,3*	0	43,3*
	незначний	0	53,4**	0	53,4**
	помірний	63,3	3,3**	70,0	3,3**
	сильний	36,7	0*	30,0	0*
Задуха	відсутня	0	46,6**	0	46,6**
	незначна	3,3	54,4**	6,6	54,4**
	помірна	70,4	0**	73,4	0**
	сильна	26,6	0*	20,0	0*
Харкотиння	відсутнє	0	86,7**	0	86,7**
	слизове	3,3	10,0	3,3	13,3
	слизово-гнійне	80,0	3,3**	83,4	0**
	гнійне	16,7	0	13,3	0
Кількість харкотиння	відсутнє	0	93,3**	0	93,3**
	незначне	0	6,7	0	6,7
	помірне	46,7	0**	50,0	0**
	значне	53,3	0**	50,0	0**
Суб'єктивна оцінка самопочуття	задовільне	0	93,3**	0	96,7**
	незначна слабкість	0	6,7	3,3	3,3
	помірна слабкість	56,7	0**	53,3	0**
	значна слабкість	43,3	0**	44,4	0**

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — вірогідність розбіжності всередині групи. Розбіжність між групами не достовірна.

Таблиця 2

Динаміка об'єктивних симптомів та ознак у хворих основної та контрольної груп до початку та після лікування загострення ХОЗЛ

Параметри		Групи хворих			
		основна, n=30		контрольна, n=30	
		Відносно лікування, %			
		до	після	до	після
t° C		38,01±0,29	36,62±0,18	38,0±0,30	36,63±0,11
АТ мм рт.ст.: Сист. Діаст.		129,1±8,7/ 79,1±6,7	122,9±7,21/ 9,73±6,65	128,5±7,4/ 79,8±6,9	123,4±7,31/ 82,43±5,12
ЧСС, уд. за 1 хв		79,3±9,5	72,32±7,67	78,8±8,9	72,62±7,97
ЧДР, за 1 хв		23,3±1,7	18,36±1,46	23,4±1,8	18,47±1,32
Стан шкіри та слизових оболонок	Звичайне забарвлення бліді акроціаноз диф. ціаноз	0	63,3**	0	66,6**
		76,7	36,7*	80,0	33,4*
		16,6	0	13,3	0
		6,7	0	6,7	0
Сухі свистячі хрипи	є відсутні	90,0	30,0*	93,3	26,7*
		10,0	70,0*	6,7	73,3*
Притуплення перкуторного звуку	є відсутнє	13,3	0	10,0	0
		86,7	100	90,0	100

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — вірогідність розбіжності всередині групи. Розбіжність між групами не достовірна.

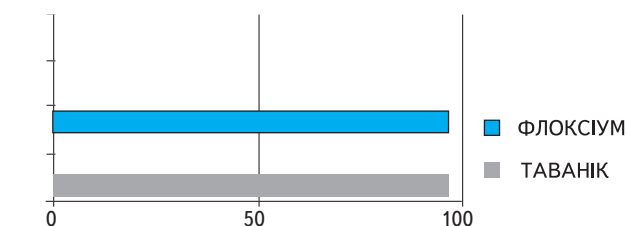


Рис. Клінічна ефективність

шій мірі ми орієнтувались на зміни $ОФВ_1$ на початку загострення і після проведеної терапії. Потрібно зауважити, що показники (середні) $ОФВ_1$ в основній та контрольній групах не відрізнялись і відповідно склали ($58,32 \pm 9,61$) та ($57,92 \pm 8,11$). Після проведеної терапії $ОФВ_1$ покращився в основній групі на ($6,93 \pm 1,09$) %, а в контрольній — на ($6,65 \% \pm 1,19$) %.

Вихідні дані лабораторного обстеження у хворих до початку антибіотикотерапії в обох групах майже не відрізнялись. Отримані дані вказували на наявність запального процесу (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво (за рахунок паличкоядерних лейкоцитів), прискорення ШОЕ, а також запальний характер харкотиння), при цьому серйозних свідчень про порушення функції нирок або печінки ми не отримали, що дозволяло призначити левофлоксацин. Після проведеного лікування ознак активного запального процесу за даними лабораторного обстеження не спостерігалось в обох групах хворих.

Всім хворим до початку лікування було проведено бактеріологічне дослідження харкотиння з визначенням чутливості збудника загострення захворювання до левофлоксацину *in vitro*. У переважної більшості хворих були виділені *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pneumoniae* (74 %), а також *Moraxella catarrhalis* (20 %). Хворих, у яких виділені мікроорганізми були не чутливі до левофлоксацину *in vitro*, виключали з подальшого

дослідження і призначали антибактеріальний препарат іншої групи.

Нами була проведена як динамічна оцінка ефективності антибактеріальної терапії у хворих на ХОЗЛ в обох групах, так і оцінка кінцевого результату через 10 діб антибіотикотерапії (рис.). В кожній із груп хворих нами було зафіксовано по одному випадку, де ефективність лікування левофлоксацином була невисока, що потребувало доповнення та розширення як антибіотикотерапії, так і більш інтенсивної базисної терапії ХОЗЛ. Отримані клініко-лабораторні данні у хворих на ХОЗЛ в обох групах після проведеного курсу антибіотикотерапії свідчать про наявність співвіднесеної клінічної ефективності вітчизняного препарату Флоксіум та оригінального препарату Таванік у цієї категорії хворих.

Отже, при проведенні клінічного випробування по вивченню ефективності препарату Флоксіум, таблетки по 500 мг виробництва ВАТ "Київмедпрепарат" (фармацевтична корпорація "АРТЕРІУМ") у порівнянні з оригінальним препаратом Таванік®, таблетки 500 мг виробництва компанії "Sanofi Aventis" в лікуванні загострень ХОЗЛ, результати, отримані на підставі вивчення впливу антибактеріальної активності препаратів на мікрофлору бронхіального тракту, на морфологічний склад крові, а також наявність позитивної динаміки показників функції зовнішнього дихання та позитивний вплив на суб'єктивні симптоми і ознаки загострення ХОЗЛ свідчать про наявність у препарату Флоксіум вираженої фармакотерапевтичної активності.

Під час проведення клінічного дослідження у хворих на ХОЗЛ, які отримували вітчизняний препарат Флоксіум або референтний оригінальний препарат Таванік, серйозні побічні явища не спостерігалися. Переносимість препарату Флоксіум отримала оцінку дослідників "добре" у 28 хворих (90 %) та "задовільно" у 3-х хворих (10 %), аналогічні данні були отримані по відношенню щодо переносимості референтного препарату Таванік.

Найбільш часті прояви побічної дії як вітчизняного препарату Флоксіум, так і оригінального препарату Таванік, були у вигляді симптомів діареї (до 20 % в кожній із груп), котрі розвивались на 6–7 добу від початку прийому препарату. Якщо пацієнти водночас з призначенням антибіотикотерапії отримували пробіотики, симптомів діареї не спостерігали. Відсутність клінічно значущих побічних ефектів та несприятливих змін лабораторних показників крові та сечі свідчать про добру переносимість та безпеку використання у хворих впродовж 10 діб препарату Флоксіум при загостренні ХОЗЛ.

Окрім основних задач дослідження ми оцінювали строки повторного звернення за медичною допомогою з приводу загострення ХОЗЛ з числа осіб, які приймали участь в дослідженні. Повторно звернувся за допомогою упродовж 2004 року 41 хворий: 21 з першої групи та 20 з другої. Було з'ясовано, що хворі першої групи з приводу повторного загострення зверталися в середньому через 116 днів, а хворі другої групи в середньому через 118 днів, що свідчить про якісну ерадикацію причинного (бактеріального) збудника попереднього загострення захворювання.

На сьогоднішній день поряд з доведеною клінічною ефективністю препарату досить велике значення мають і його фармакоекономічні аспекти застосування в клінічній практиці. Зробивши розрахунки ціна-якість, ми прийшли до висновку, що використання в схемі лікування загострення ХОЗЛ препарату Флоксіум вдвічі дешевше, ніж застосування аналогічного оригінального препарату.

Висновки

1. Клінічна ефективність препарату Флоксіум, таблетки по 500 мг виробництва ВАТ "Київмедпрепарат" (фармацевтична корпорація "АРТЕРІУМ") у лікуванні загострення ХОЗЛ ідентична ефективності оригінального препарату.

2. За всіма параметрами антибактеріального ефекту (спектр чутливості до мікроорганізмів, час зниження та нормалізація температури тіла, вплив на характер харкотиння, нормалізація аналізів крові) препарат Флоксіум не поступається референтному препарату Таванік.

3. Відсутність серйозних побічних явищ, та відсутність небажаних змін лабораторних показників у хворих свідчать про безпеку використання препарату Флоксіум в лікуванні загострення ХОЗЛ упродовж 10 діб.

4. Результати клінічного дослідження дозволяють рекомендувати препарат Флоксіум, таблетки по 500 мг виробництва ВАТ "Київмедпрепарат" (фармацевтична корпорація "АРТЕРІУМ") для використання в широкій клінічній практиці при лікуванні загострення у хворих на ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. — 2003. — Том 11. — № 4 (176). — С. 182–188.
2. Авдеев С. Н., Чучалин А. Т. Когда и почему нужны антибиотики при хронической обструктивной болезни легких? <http://www.Rmj.ru/Kah/t3/n1-2/5.htm>
3. Антибактериальная терапия: Практическое руководство / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Москва, РЦ Фармедино. — 2000. — 192 с.
4. Белоусов Б. Ю., Шатунов С. М. Антибактериальная химиотерапия // Москва: Издательство ИИА "Ремедиум". — 2001. — 480 с.
5. Березняков И. Г. Фторхинолоны — уникальный класс антибактериальных средств // Клин. Антибиотикотерапия. — 2001. — № 4 (12). — С. 14–17.
6. Буданов С. В., Васильев А. Н., Смирнова Л. Б. Первый "дыхательный" фторхинолон — левофлоксацин (Таваник) в терапии

бактериальных инфекций. Принципы фармакодинамики при оптимизации режимов применения // Антибиотики и химиотерапия — 2001. — Т. 46. — № 7. — С. 38–46.

7. Дворецкий Л. И. Антибактериальная терапия хронического бронхита // РМЖ. — 2002. — Том 10. — № 3. — С. 5–7.
8. Ильницький Р. И. Современный подход к антимикробной терапии воспалительных заболеваний бронхов // Здоров'я України. — 2005. — № 1–2 (100–111). — С. 20–21.
9. Ильницький Р. И. Ендобронхіальна санація — важливий метод лікування хронічного гнійного обструктивного бронхіту // Актуальні проблеми клінічної пульмонології: Матеріали науково-практичної конференції (Київ, 23 січня, 2003 р.). — Київ: Книга плюс, 2003. — С. 47–48.
10. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень // Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень", Київ, 2003. — С. 50–58.
11. Падейская Е. Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов // Рос. мед. журнал — 1999. — № 10(92). — С. 470–476.
12. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Фторхинолоны. — Москва, Биоинформ. — 1995. — 208 с.
13. Рациональная антимикробная терапия: Рук. Для практикующих врачей / В. П. Яковлев, С. В. Яковлев и др.; под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. — Москва: Литера, 2003. — 1008 с.
14. Сахарчук І. І., Ильницький Р. І., Бондаренко Ю. М. та інші. Клінічна пульмонологія / За ред. І. І. Сахарчука. — Київ: Книга плюс, 2003. — 368 с.
15. Сахарчук І. І., Мальцев В. І., Ильницький Р. І. Антибактеріальна і протимікозна терапія у клінічній медицині. — К: Книга плюс, 2004. — 424 с.
16. Симонов С. С., Прокопчук С. Н., Ломоносов С. П. Сочетанное применение антибиотиков с амброксолом повышает эффективность антибактериальной терапии у больных с инфекциями нижних дыхательных путей // Клиническая антибиотикотерапия. — 2003. — № 1. — С. 30–33.
17. Фещенко Ю., Гаврисюк В. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение // Ліки України. — 2004. — № 9. — С. 14–17.
18. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горovenko Н. Г. "Респираторный" фторхинолон левофлоксацин (таваник) в лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей // Укр. Хіміотерапевт. Журн. — 2001. — № 2 (10). — С. 7–12.
19. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горovenko Н. Г. Хронические обструктивные заболевания легких. — Киев: Морион, 2001. — 80 с.
20. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Полянская М. А., Туманов А. Н. Обструктивные заболевания легких: образовательная программа для врачей. — Киев, 2004. — 287 с.
21. Юдина Л. В., Макаров А. В., Демин Н. И. Фторхинолоны в лечении хронических обструктивных заболеваний легких в стационарных условиях // Здоров'я України. — 2005. — № 1–2 (100–111). — С. 16–17.
22. Яковлев С. В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Том 44. — № 12. — С. 27–30.
23. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 398–401.
24. 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. Vol. 106. — P. 196–204.
25. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations // Chest. — 1995. — Vol. 108. — P. 43–52.
26. 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. — Vol. 57. — P. 847–852.
27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100.
28. Grossman R. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // Chest. — 1997. — Vol. 112. — P. 310–313.
29. 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. — Vol. 151. — P. 1418–1422.

30. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J., Ambrosino N., Braghiroli A., Dolensky J., et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // Monaldi Arch.Chest Dis. — 1997. — Vol. 52. — P. 43– 47.

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА
ПЕРЕНОСИМОСТІ ФТОРХІНОЛОНА
ІІІ ПОКОЛІННЯ "ФЛОКСІУМ" В
ПОРІВНЯННІ З ОРИГІНАЛЬНИМ
ПРЕПАРАТОМ В ЛІКУВАННІ
ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ**

С. М. Поливода, О. В. Кулинич

Резюме

Проведено клінічне випробування по вивченню ефективності препарату Флоксіум таблетки по 500 мг виробництва ВАР "Київмедпрепарат" (фармацевтична корпорація "Артеріум") у порівнянні з оригінальним препаратом Таванік® таблетки 500 мг виробництва компанії "SanofiAventis" в лікуванні загострень ХОЗЛ. Клінічна ефективність препарату Флоксіум була ідентична ефективності оригінального препарату. За всіма параметрами антибактеріального ефекту (спектр чутливості до мікроорганізмів, час зниження та нормалізація температури тіла, вплив на характер харкотиння, нормалізація аналізів крові) препарат Флоксіум не поступається референтному препарату Таванік.

Відсутність серйозних побічних явищ, та відсутність небажаних змін лабораторних показників у хворих свідчать про безпеку використання препарату Флоксіум в лікуванні загострення ХОЗЛ упродовж 10 діб.

**EFFICACY AND TOLERABILITY OF 3RD
GENERATION FLUOROQUINOLONE
FLOXIM IN COMPARISON WITH
ORIGINAL DRUG IN TREATMENT
OF COPD EXACERBATION**

S. M. Polyvoda, O. V. Kulinich

Summary

There was conducted a clinical trial of efficacy of Floxium 500 mg tablets, produced by "Kievmedpreparat" (pharmaceutical corporation "Arterium"), in comparison with original drug Tavanik® 500 mg tablets, produced by "SanofiAventis", in treatment of COPD exacerbation. Clinical efficacy of Floxium was identical to efficacy of original drug. There were no difference of Floxium vs Tavanik® in terms of antibacterial effect (microbial spectrum, time to decrease or normalization of body temperature, influence on sputum properties, normalization of blood count). Absence of serious adverse events and unfavorable change of laboratory indices in patients confirm the safety of Floxium in 10 days treatment of COPD exacerbation.