

**Н. Е. Моногарова, А. В. Глухов, А. А. Ле, Т. В. Закомолдина, А. С. Панчишко, Ю. В. Щербина,
О. В. Каспарова, Т. В. Мороз, И. Н. Бойцун**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение*

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) широко распространено в современном обществе и является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности. Основной причиной обращения пациентов с ХОЗЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации. Частые обострения у больных ХОЗЛ приводят к снижению качества жизни и, возможно, более быстрому прогрессированию заболевания. Более того, тяжелое обострение, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является главной причиной смерти больных ХОЗЛ [17].

Развитие обострений заболевания является характерной особенностью течения ХОЗЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести процесса [2, 12, 15, 16].

Обострение ХОЗЛ — это относительно длительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии (рабочая Группа специалистов США и Европы по болезням легких, 2000).

Частое развитие обострений, особенно инфекционных, у больных ХОЗЛ приводит к длительному ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Более того, респираторные инфекции у больных ХОЗЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Как правило, более тяжелое обострение развивается у пациентов с тяжелой стадией заболевания, низкими (< 50 % от должных) величинами объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [2].

Традиционная терапия обострений ХОЗЛ включает бронхолитики, муколитики, глюкокортикостероиды, кислород и антибиотики. Примерно 60–70 % всех случаев обострения ХОЗЛ вызваны бактериальной инфекцией, что делает применение антибиотиков обязательным элементом терапии в стационаре и в амбулаторных условиях. [1, 2, 3, 8, 11]. Данные метаанализа показывают, что по сравнению с плацебо антибактериальная терапия достоверно снижает госпитальную летальность на 78 % и на 46 % уменьшает риск отсутствия ответа на лечение [3].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что эффективность антибиотикотерапии выше у больных с низким (< 50 % от должного) ОФВ₁. Таким

образом, при более тяжелых стадиях ХОЗЛ антибиотики существенно эффективнее, чем у больных с начальными проявлениями заболевания. Поэтому при определенных условиях (тяжелое обострение ХОЗЛ, обострение у больных с III–IV стадией заболевания) антибиотики следует назначать и при II, и при III типе обострения по критериям Anthonisen [3].

Критерии Anthonisen вошли в рекомендации Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ (GOLD) и применяются в национальных руководствах (Приказ МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г.).

Наиболее значимыми возбудителями при обострении ХОЗЛ является *Haemophilus influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. У больных в возрасте старше 65 лет при наличии сопутствующих заболеваний, выраженных нарушений бронхиальной проходимости (ОФВ₁ < 50 %) этиологическое значение могут иметь *S. aureus*, энтеробактерии и даже *P. aeruginosa*. Атипичные патогены также играют определенную роль в развитии обострения ХОЗЛ [2, 3, 6, 8, 9, 10, 17].

Требования к антибиотикам для терапии обострений ХОЗЛ: высокая активность против большинства наиболее вероятных возбудителей (особенно *H. influenzae*); устойчивость к разрушению β-лактамазами микроорганизмов; бактерицидный механизм действия; хорошая пенетрация в слизистую бронхов и бронхиальный секрет; низкая токсичность и частота побочных эффектов; простота и удобство дозирования; оптимальное соотношение цена/эффективность [18].

Когда при обострении ХОЗЛ назначать антибиотики?

Учитывая имеющиеся в настоящее время доказательства, антибиотики следует назначать:

- пациентам с обострением ХОЗЛ, имеющим 3 кардинальных признака по Anthonisen — усиление одышки, увеличение объема и усиление гнойного характера мокроты;
- пациентам с обострением ХОЗЛ, имеющим 2 кардинальных признака обострения, если один из этих двух симптомов — усиление гнойного характера мокроты;
- пациентам с тяжелым обострением ХОЗЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [2].

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением ХОЗЛ относятся респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). В отличие от препаратов более ранних генераций (офлоксацин, ципрофлоксацин) респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, включая и мультирезистентные штаммы. При этом респираторные

Таблица 1

Основные признаки обострений ХОЗЛ

Основные признаки	Гнойное обострение	Слизистое обострение
ОФВ ₁ , %	55,9±22	66,9±23
Цвет мокроты	желто-зеленый, зеленый	светлый
Наличие МО в мокроте, %	90	33
КОЕ/мл >107 бактерий в мокроте, %	83	17
Миелопероксидаза	++	+
Лейкотриен В4	++	+
Интерлейкин 8	++	+
НЭ	+++	+
Купирование обострений без антибиотиков	не доказано	возможно

(Дворецкий Л. И., Дубровская Н. В., 2005; Юдина Л. В., 2006)

фторхинолоны сохраняют высокую активность и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (в том числе *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточным патогенам. Установлено, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обладает достаточной активностью по отношению к синегнойной палочке. [4, 5, 6, 9, 13, 14, 17–20].

Респираторные фторхинолоны обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способностью к высокой концентрации в слизистой оболочке бронхов и мокроте, высокой биодоступностью (70–95 %). Наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм у левофлоксацина и моксифлоксацина позволяет использовать их в виде ступенчатой схемы терапии [4, 9, 13, 14, 18–20].

К преимуществам респираторных фторхинолонов относится низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов при их использовании. В то время как во всем мире наблюдается тревожная тенденция к повышению доли респираторных патогенов (в первую очередь *S. pneumoniae*), резистентных к пеницилину и макролидам, антибиотикорезистентность к новым фторхинолонам пока остается низкой. По данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-II, проведенного в России в 2003–2005 гг., все исследованные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину и моксифлоксацину независимо от их резистентности к другим антимикробным препаратам [2].

В нашем исследовании участвовало 32 пациента с ХОЗЛ II–IV стадии заболевания, которые были госпитализированы в пульмонологическое отделение Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.

Цель данного исследования: изучение эффективности и безопасности препарата Леволет (левофлоксацин), таблетки 500 мг, производства фармацевтической компании Dr. Reddy's у больных с инфекционным обострением ХОЗЛ.

Препарат был назначен всем пациентам по 500 мг (1 таблетка) однократно на протяжении до 10 дней, у 1

пациента с инфекцией *P. aeruginosa* — 1000 мг в сутки.

Всем больным проводилось обследование: общеклинические анализы крови и мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, спирометрия (спирограф Master-Scope PC), анализы мокроты (включая бактериологическое исследование); бронхоскопия (18 пациентов); пульсоксиметрия, при необходимости — спиральная компьютерная томография.

Все пациенты имели установленный диагноз ХОЗЛ II–IV стадии согласно рекомендациям GOLD и приказу МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. Длительность заболевания была более 7 лет у всех обследованных больных, средний возраст — $54,4 \pm 2,5$. Все обследованные — мужчины, настоящие или бывшие курильщики с индексом курения > 10 пачко-лет. 13 пациентов имели длительный стаж работы в угольной промышленности, 5 — группу инвалидности в связи с ХОЗЛ. Число обострений в течение года в среднем превышало 3.

У наблюдаемых больных были I и II типы обострения ХОЗЛ по критериям Anthonisen. Больные отмечали на момент поступления появление гнойной мокроты и увеличение ее объема, усиление одышки, у 8 из них отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При проведении бронхоскопии у 7 больных выявлен эндобронхит II степени воспаления; у остальных пациентов был выраженный отек и гиперемия слизистой, гнойное отделяемое — III ст. воспаления.

Микробиологическое исследование мокроты проводилось в соответствии с приказами МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в КДЛ ЛПУ» и МЗ Украины № 167 от 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Пригодность образца мокроты для посева определялась с помощью бактериоскопии мазков, окрашенных по Граму. Материал рассматривался как пригодный при наличии > 25 полиморфноядерных лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении. При обнаружении в мазках микроорганизмов оценивали их морфологические и тинкториальные свойства. Посев мокроты производили на питательные среды фирмы bioMerieux (Франция). Идентификация микроорганизмов осуществлялась с помощью автоматического баканализатора Vitek 2 compact (bioMerieux, Франция), а также диагностических дисков и тест-реактивов PLIVA-Lachema (Чехия). Этиологическая роль возбудителей считалась достоверной при концентрации 105 КОЕ/мл и выше. Оценка чувствительности выделенных патогенов к Леволету осуществлялась диско-диффузионным методом.

Согласно результатам культурального исследования мокроты 32 пациентов с ХОЗЛ этиологию заболевания удалось установить у 23 больных (72 %). Типичные бактериальные возбудители инфекционного обострения ХОЗЛ *S. pneumoniae* и гемофилы идентифицированы соответственно в 30,4 % и 21,7 % случаев заболевания. Среди патогенов с высоким уровнем приоритетности также выделены *K. pneumoniae* в 13 % и *S. aureus* в 8,7 % случаев. В общей структуре этиологических агентов ХОЗЛ условно-патогенная микрофлора (оппортуни-

тические патогены) составляет 50 %, грибы рода *Candida* — 20,6 %, псевдомонады — 14,7 %, *B. Bronchiseptica* — 11,8 %, *Pasterella pneumotropica* — 2,9 %. В 52 % случаев патогены бронхо-легочных заболеваний выделены в монокультуре и в 48 % случаев в виде ассоциаций из 2–3 микроорганизмов.

Чувствительными к Леволету были 26 (96,3 %) из 27 патогенов. Только в одном случае выделена *B. bronchiseptica*, умеренно устойчивая к препарату.

Каждый из больных вел дневник, где было отражено: прием препарата, температура тела, балльная оценка самочувствия (от 1 до 5 баллов), неприятные явления, связанные с приемом препарата; сопутствующая терапия. Анализ дневников пациентов показал, что к 3 дню приема Леволета у всех больных, которые поступили в стационар с повышением температуры, была отмечена ее нормализация. Отмечалось также уменьшение кашля и количества отделяемой мокроты. Пациенты при поступлении в стационар оценивали свое состояние на 2,3 балла, к концу лечения — на 4,4 балла.

Все больные получали стандартную общую терапию: ингаляционные бронхолитики, глюкокортикостероиды, муколитики, небулайзерную терапию, фенспирид и др. Другие препараты из группы антибиотиков не получали.

У всех пациентов на момент госпитализации отмечалась одышка, у 4 больных степень одышки была очень тяжелой, у 22 — тяжелой, у остальных — средней. Динамика основных клинических признаков в процессе лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2

Шкала выраженности субъективных и объективных симптомов у пациентов с ХОЗЛ на фоне лечения

Степень выраженности признаков	До лечения	После лечения
<i>Слабость</i>		
Отсутствует		
Незначительная	22 %	46 %
Умеренная	33 %	34 %
Значительная	45 %	
<i>Кашель</i>		
Отсутствует		22 %
Незначительный		19 %
Умеренный	78 %	53 %
Сильный	22 %	6 %
<i>Одышка</i>		
Отсутствует		9 %
Незначительная	6 %	22 %
Средняя	32 %	53 %
Тяжелая и очень тяжелая	62 %	16 %
<i>Мокрота</i>		
Отсутствует		3 %
Слизистая	6 %	78 %
Слизисто-гнойная	41 %	19 %
Гнойная	53 %	
<i>Количество мокроты</i>		
Незначительное	3 %	67 %
Умеренное	64 %	33 %
Значительное	33 %	
<i>Сухие свистящие хрипы</i>		
Наличие	100 %	59 %
Отсутствие		41 %

Оценка степени выраженности одышки проводилась по шкале MRC (таблица 3).

Таблица 3

**Оценка одышки по шкале MRC
(Medical Research Council Dyspnea Scale)**

Тяжесть	Описание
Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток-объем (Мастер Score) перед началом лечения и на 10–11-й дни исследования. На фоне терапии Леволетом у больных ХОЗЛ наблюдались положительные изменения показателей спирометрии — увеличение ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Динамика показателей спирометрии и клинических симптомов свидетельствует об эффективности проведенного лечения. Показатели SpO₂ по данным пульсоксиметрии увеличились с 87,8 % до 93,4 %.

При лечении Леволетом побочные явления наблюдались у 1 пациента (боли в суставах). У данного пациента препарат был отменен. Изменений биохимических показателей крови и ЭКГ не отмечалось.

Заключение

Динамика клинических симптомов и показателей функции внешнего дыхания свидетельствуют об эффективности применения антибактериального препарата «Леволет» в терапии больных с инфекционным обострением ХОЗЛ, что в первую очередь обусловлено высокой чувствительностью выделенных патогенов к данному препарату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. Н. Авдеев // Русский медицинский журнал. — 2003. — Том 11. — № 4 (176). — С. 182–188.
2. Авдеев, С. Н. Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ: что необходимо знать терапевту? [Текст] / С. Н. Авдеев // Здоров'я України. — 2009. — № 23 (228).
3. Архипов, В. В. Подходы к назначению антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ [Текст] / В. В. Архипов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2010. — № 3 (38). — С. 24–28.
4. Березняков, И. Г. Фторхинолоны — уникальный класс антибактериальных средств [Текст] / И. Г. Березняков // Клин. Антибиотикотерапия. — 2001. — № 4 (12). — С. 14–17.
5. Буданов, С. Е. Первый «дыхательный» фторхинолон — левофлоксацин (Таваник) в терапии бактериальных инфекций. Принципы фармакодинамики при оптимизации режимов применения

- [Текст] / С. Е. Буданов, А. Н. Васильев, Л. Б. Смирнова // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 7. — С. 38–46.
6. Дворецкий, Л. И. Антибактериальная терапия хронического бронхита [Текст] / Л. И. Дворецкий // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 3. — С. 5–7.
 7. Левофлоксацин в лечении обострений хронического бронхита [Текст] / Л. И. Дворецкий, Т. В. Денисова, Н. В. Дубровская [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2003. — № 3 (10). — С. 22–24.
 8. Конопкіна, Л. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: роль запалення, діагностика та лікування [Текст]: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук / Конопкіна Людмила Іванівна; Дніпропетровська державна медична академія. — Київ. — 2010. — 36 с.
 9. Опыт применения препарата Флоксим в лечении больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Н. Е. Моногарова, В. В. Закоимолдин, В. А. Норейко, Т. В. Кугаевская, А. В. Глухов, П. Г. Фоменко, Т. В. Мороз, Т. М. Белоконов, Т. В. Закомолдина // Український пульмонологічний журнал. — 2006. — № 4. — С. 29–31.
 10. Симонов, С. С. Сочетанное применение антибиотиков с амброксолом повышает эффективность антибактериальной терапии у больных с инфекциями нижних дыхательных путей [Текст] / С. С. Симонов, С. И. Прокопчук, С. П. Ломоносов // Клиническая антибиотикотерапия. — 2003. — № 1. — С. 30–33.
 11. Феценко, Ю. І. Діагностика, клінічна класифікація та лікування хронічного обструктивного захворювання легень [Текст]: методичні рекомендації / Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина, А. М. Туманов, В. І. Ігнат'єва // Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". — Київ. — 2007. — С. 63–88.
 12. Феценко, Ю. І. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение [Текст] / Ю. И. Феценко, В. К. Гаврисюк // Ліки України. — 2004. — № 9. — С. 14–17.
 13. Феценко, Ю. І., Мостовой Ю. М. Фторхинолоновые антибактериальные препараты: лекция для врачей [Текст] / Ю. И. Феценко, Ю. М. Мостовой // Киев, 2002. — 26 с.
 14. Феценко, Ю. І. "Респираторный" фторхинолон левофлоксацин (таваник) в лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей [Текст] / Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горюденко // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2001. — № 2 (10). — С. 7–12.
 15. Феценко, Ю. І. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горюденко // Киев: Морион. — 2001. — 80 с.
 16. Феценко, Ю. І. Обструктивные заболевания легких: образовательная программа для врачей [Текст] / Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская, А. Н. Туманов // Киев, 2004. — 287 с.
 17. Чучалин, А. Г. Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности левофлоксацина при обострении ХОБЛ [Текст] / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова, Г. С. Нуралиева // Пульмонология. — 2007. — № 6. — С. 67–72.
 18. Юдина, Л. В. Фторхинолоны в лечении хронических обструктивных заболеваний легких в стационарных условиях [Текст] / Л. В. Юдина, А. В. Макаров, Н. И. Демин // Здоров'я України. — 2005. — № 1–2 (100–111). — С. 16–17.
 19. Яковлев, С. В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций [Текст] / С. В. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44, № 12. — С. 27–30.
 20. Яковлев, С. Я. Новое поколение фторхинолонов — новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей [Текст] / С. Я. Яковлев // Антибиотики и химиопрепараты. — 2001. — Т. 46, № 6. — С. 38–42.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Н. Є. Моногарова, О. В. Глухов, О. А. Ле, Т. В. Закомолдіна, А. С. Панчішко, Ю. В. Щербина, О. В. Каспарова, Т. В. Мороз, І. Н. Бойцун

Резюме

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — найбільш поширена патологія органів дихання. 50–60 % загострень ХОЗЛ пов'язано із інфекційним агентом. В статті наведені результати дослідження 32 хворих із загостренням ХОЗЛ. На протязі 10 діб було призначено препарат «Леволет» по 500 мг одноразово. Встановлено, що препарат здійснює позитивний вплив на прояви інфекційного загострення завдяки широкому спектру антибактеріальної активності та задовільному профілю безпечності.

AN EXPERIENCE OF APPLICATION OF LEVOFLOXACIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N. E. Monogorova, A. V. Glukhov, A. A. Le, T. V. Zakomoldina, A. S. Panchishko, Y. V. Scherbina, O. V. Kasparova, T. V. Moroz, I. N. Boizun

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of most prevalent diseases of respiratory system. 50–60 % of COPD exacerbations are caused by infectious agent. The results of the study, which involved 32 patients with COPD exacerbation are presented in this article. The patients were administered "Levolet" 500 mg once daily for 10 days. It was established that "Levolet" reduced manifestations of infectious exacerbation due to wide spectrum of antibacterial activity and had satisfactory tolerability profile.