### Ефективність моксифлоксацину при інфекційних загостреннях хронічного обструктивного бронхіту

Медико-соціальна значимість хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) зумовлена невпинним зростанням захворюваності, інвалідизації та смертності в усіх країнах світу. Хронічним бронхітом хворіє до 20% населення США [1] та 9,5-13,6% населення Росії [2]. В Україні захворюваність на хронічний бронхіт у 2000 р. становила 2993,6 випадків на 100000 населення, смертність - 52,8 на 100000 [3].

Прийнято вважати, що до 50% усіх випадків загострень ХОБ зумовлені неінфекційними факторами - масивною експозицією аероіритантів і алергенів, ятрогеніями (наприклад, помилкове призначення b-адреноблокаторів) тощо. У значної кількості хворих ХОБ на фоні практично постійної присутності в респіраторному тракті мікрофлори, що принципово відрізняється за своїм складом та вірулентністю від мікрофлори здорових осіб, епізоди респіраторної інфекції виступають основною причиною загострень та ускладнень [4-6].

В етіологічній структурі інфекційних загострень ХОБ до 30% займають респіраторні вірусні інфекції - віруси грипу, парагрипу, РС-віруси, риновіруси, коронавіруси. H. influenzae є основним збудником інфекційних загострень (ІЗ) ХОБ - на нього припадає до 22-59% випадків. За частотою виявлення на другому місці знаходяться S. pneumoniae (8-22%) та M. catarrhalis (13-19%). Значно рідше виділяють H. parainfluenzae, Strepto-coccus spp., Enterobacter spp., M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella spp. [5, 7, 8].

Для ІЗ ХОБ, зумовлених H. influenzae, характерний тяжчий перебіг. Поряд із цим, до 15-20% штамів цього збудника продукують b-лактамази та 20-30% є резистентними до макролідів. M. catarrhalis у асоціації з іншими збудниками може модифікувати антибактеріальну резистентність останніх за рахунок здатності до синтезу b-лактамаз у абсолютної більшості її штамів (близько 80%) [5]. Важливим є також виявлений факт зростання етіологічного значення грамнегативних мікроорганізмів (Enterobacter spp., Pseudomonas spp.) зі збільшенням тяжкості обструктивних порушень у хворих на ХОБ [9, 10].

Наведені факти свідчать, що антибактеріальна терапія, поряд із елімінацією аероіритантів (відмова від куріння та інше), призначенням бронхолітиків та глюкокортикоїдів, повинна належати до ключових напрямів комплексної терапії хворих на ХОБ [1, 4, 6].

Важливість диференційного підходу до призначення антибактеріальної терапії була переконливо доведена у плацебоконтрольованому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні N. R. Anthonisen зі співавторами [11], де проаналізували 362 випадки загострень ХОБ у 173 хворих протягом 3,5 років. Залежно від наявності трьох кардинальних симптомів (посилення задишки, збільшення кількості мокроти та підвищення ступеня її гнійності) виділили три типи загострень: I тип - наявні всі три симптоми; II тип - наявні два симптоми із трьох; III тип - наявний один симптом із трьох, але у поєднанні з проявами інфекції верхніх дихальних шляхів (підвищення температури тіла) та збільшенням частоти серцевих скорочень або частоти дихання на 20% порівняно з вихідним станом. Переваги антибіотикотерапії були найзначніші у хворих із I та II типом загострення (80% усіх пацієнтів). Клінічна ефективність антибактеріального лікування також достовірно доведена іншими дослідженнями [12, 13].

У більшості випадків антибіотикотерапію при ІЗ ХОБ призначають на емпіричній основі. При виборі антибіотика враховують наявність у нього високої ефективності стосовно основних збудників захворювання, достатню проникність у тканини бронхів (співвідношення максимальної концентрації у тканинах бронхів та мінімальної подавляючої концентрації (МПК90) повинне бути >10) та добру переносність у терапевтичних дозах. В цілому, більшість b-лактамних антибіотиків утворюють у мокроті та бронхіальному секреті концентрації, які становлять 5-25% від їх концентрації у плазмі крові, у зв’язку з чим терапевтичні співвідношення порівняно з МПК актуальних респіраторних збудників виявляються невеликими. Поряд із цим зростаюча резистентність до b-лактамних, тетрациклінових та макролідних антибіотиків у більшості збудників ІЗ ХОБ збільшила значимість фторхінолонів при лікуванні таких пацієнтів [5].

Деяка стриманість у застосуванні ранніх фторхінолонів (ципрофлоксацин, офлоксацин та інші) при загостреннях ХОБ зумовлена недостатньою активністю проти S. pneumoniae та інших Streptococcus spp. [15]. Останніми роками у групі фторхінолонів з’явились препарати нового покоління, позбавлені цього недоліку. До таких препаратів належать грепафлоксацин, гатіфлоксацин, тровафлоксацин, левофлоксацин, а також моксифлоксацин, розроблений компанією «Байєр АГ».

Основні відмінності моксифлоксацину від ранніх фторхінолонів.

* Вища активність стосовно грампозитивних бактерій - S. pneumoniae та інших Streptococcus spp., Staphylococcus spp., а також анаеробів та атипових внутрішньоклітинних мікроорганізмів.
* Висока активність стосовно пеніцилінрезистентних штамів S. pneumoniae.
* Однакова активність стосовно грамнегативних бактерій.
* Висока біодоступність, на яку не впливає прийом їжі.
* Тривалий період напіввиведення, що дозволяє приймати препарат 1 раз на добу.
* Добра проникність у рідини, тканини, альвеолярні макрофаги та нейтрофіли з утворенням там концентрацій, які перевищують МПК основних збудників інфекцій дихальних шляхів.
* Добра переносність, відсутність фото- та гепатотоксичної дії, кардіотоксичних єфектів (подовження інтервалу Q-T, аритмій) [15, 16].

#### Методи досліждення

Ми провели вивчення ефективності та безпеки моксифлоксацину (Авелокс, Байєр, Німеччина) у лікуванні хворих із інфекційними загостреннями ХОБ.

У дослідження включили 25 пацієнтів (20 чоловіків та 5 жінок) віком 45-73 роки (середній вік - 63,8±5,6 року). У всіх хворих діагностовано ІЗ ХОБ I типу за N.R. Anthonisen та співавторами [11]. Серед обстежених 88% становили курці із середнім стажем 12,3±4,7 року. Середня тривалість ХОБ становила 8,7±5,4 року, середня тривалість даного загострення - 5,3±2,8 дня. У 24% пацієнтів дане загострення було третім протягом року, у 30% - четвертим, у решти - п’ятим. Попередня антибіотикотерапія амінопеніцилінами, макролідами або тетрациклінами була неефективною у 32% хворих.

У дослідження не включали вагітних або жінок, які годують, а також пацієнтів із наявністю пневмонії, муковісцидозу, документованих бронхоектазів, тяжких захворювань нирок, печінки та травного тракту, тяжких порушень серцевого ритму або провідності, судомного синдрому в анамнезі, гіперчутливості до фторхінолонів або їх прийому протягом даного загострення.

Обстеження та лікування хворих проводили в амбулаторних умовах. У антибактеріальній терапії, що становила 5 днів, застосовували пероральний прийом Авелоксу по 400 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Всі хворі приймали іпратропіуму бромід та сальбутамол (Комбівент, «Берінгер Інгельхайм», Німеччина) по 2 вдихи 3-4 рази на добу, амбраксолу гідрохлорид (Лазолван, «Берінгер Інгельхайм», Німеччина) - 30 мг 3 рази на добу, а 72% пацієнтам був призначений також бекламетазону дипропіонат (Беклазон, «Галена», Чехія) по 500 мкг 2-3 рази на добу.

Для виявлення основних етіологічних агентів ІЗ ХОБ до початку антибактеріальної терапії досліджували мокротиння, яке отримували після глибокого відкашлювання до їжі. Доцільність подальшого проведення мікробіологічного дослідження матеріалу визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка мокротиння - наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин у полі зору (х100). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили кількісним методом за Dixon та Miller (1965) у модифікації Л.Г. Сєліної (1980) шляхом посіву на відповідні щільні живильні середовища. Діагностично значущими вважали результати дослідження мокротиння, якщо виявляли в ньому потенційний патоген у титрі не менше 106 КУО/мл [17].

Оцінку загального стану та клінічних ознак ХОБ проводили до призначення антибіотика, на 3 і 8-10 дні після початку лікування. У ці ж терміни у відсотках від належних значень визначали показники функції зовнішнього дихання (ФЗД): форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) та об’єм форсованого видиху за 1 с (ОВФ1) на приладі «Пульмовент-2» фірми «Сенсорні системи» (Україна) [18]. До початку лікування та на 8-10 день після лікування всім хворим виконували клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові (визначали рівень білірубіну, креатиніну, сечовини, активність трансаміназ), рентгенологічне обстеження (рентгенографія або флюорографія органів грудної клітки та повторне обстеження за наявності показань), мікроскопічне (мазок, пофарбований за Грамом) та бактеріологічне дослідження мокротиння, а також ЕКГ.

Клінічну ефективність антибіотика оцінювали за критеріями, наведеними в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів (1993) [19].

* Клінічне одужання - повернення симптоматики до вихідного рівня (досягнення фази ремісії).
* Клінічне покращання - зменшення вираженості симптомів захворювання та нормалізація температури тіла (досягнення фази неповної ремісії).
* Клінічна неефективність - відсутність позитивної динаміки.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, до яких відносили будь-яке несприятливе явище (у тому числі і клінічно значуще відхилення показників лабораторних досліджень), що виникало під час проведення клінічного дослідження, незалежно від того, чи пов’язане воно із прийомом препарату дослідження. За визначеними критеріями оцінювали зв’язок між небажаним явищем і прийомом препарату дослідження (сумнівний, можливий, імовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості цього явища (легкий, середній, тяжкий).

#### Результати

Призначена антибактеріальна терапія сприяла позитивному перебігу захворювання у всіх хворих. До початку лікування у 80% хворих відзначали сильний кашель, у решти - помірний. На 3 день лікування сильний кашель залишився лише у 12% хворих, помірний - у 60%, а у решти став слабким. На 8-10 день від початку лікування лише у 16% пацієнтів інтенсивність кашлю перевищувала висхідний рівень - була помірною.

На початку лікування у всіх хворих мокрота була гнійною, на 3 день лікування вона залишалась такою лише у 20% хворих, у решти стала слизово-гнійною. На 8-10 день мокрота стала слизовою у всіх хворих.

Кількість мокроти на початку лікування у 72% хворих була в межах 60-90 мл/добу, у решти - 30-60 мл/добу. На 3 день її кількість лише у 20% хворих зменшилась до 30-60 мл/добу. На 8-10 день від початку лікування у всіх хворих зменшилась кількість мокроти, але у 20% вона не досягла висхідного рівня.

До початку лікування у всіх хворих задишка була сильною. На 3 день у 72% пацієнтів вона зменшилась до помірної. На 8-10 день інтенсивність задишки перевищувала висхідний рівень лише у 20% хворих.

На початку лікування у 12% пацієнтів температура тіла становила більше 38 °С, у 24% була субфебрильна, у решти - нормальна. На 3 день температура тіла у 12% пацієнтів стала субфебрильною, у решти - нормальною, а на 8-10 день вона нормалізувалась у всіх хворих.

На початку лікування середні значення показників ФЗД становили: ФЖЄЛ - 56,3±2,8%, ОФВ1 - 54,2±3,1% від належних значень. На 3 день ці показники практично не змінились - відповідно 62,4±3,1% та 58,4±2,7%. На 8-10 день від початку лікування виявили їх достовірне покращання - відповідно 65,3±2,5% та 63,1±2,8%.

Результати лабораторних досліджень крові на 8-10 день від початку лікування також свідчили про наявність позитивної динаміки - достовірне зниження ШОЕ (з 13,8±2,7 до 6,1±2,5 мм/год; р<0,05) та зменшення кількості лейкоцитів (з 9,9±1,9·109/л до 5,4±1,3·109/л; р<0,05).

На початку лікування у 25 хворих при бактеріологічному дослідженні мокротиння виділили 30 штамів мікроорганізмів: H. influenzae - 60%, S. pneumoniae - 23,3%, E. coli - 10% та K. pneumoniae - 6,7%. Після закінчення лікування у 40% хворих досягли ерадикації збудника ІЗ ХОБ.

Аналіз динаміки клінічних, функціональних та лабораторних даних свідчить, що проведене лікування дозволило досягти клінічного видужання у 80% та клінічного покращання - у 20% хворих. Відзначена також добра переносність даного антибіотика. Лише у 12% пацієнтів незначно підвищилась активність трансаміназ у крові та у 8% виникла нудота, проте це не вимагало дострокової відміни препарату.

Результати дослідження свідчать, що терапія моксифлоксацином (внутрішньо 400 мг 1 раз на добу протягом 5 днів) сприяє досягненню високої ефективності лікування хворих на ХОБ із інфекційними загостреннями I типу.

#### Література

1. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (1995) Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 152: 77-120.
2. Биличенко Е. Н. Распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы (данные эпидемиологических исследований).//Пульмонология, 1994, 5(1): 78-83.
3. Фещенко Ю. І. (ред). Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю на Україні 1997-1998. Київ, 2000, 35 с.
4. Цой А. Н., Синопальников А. И., Архипов В. В. Антибактериальная терапия при обострении хронического обструктивного бронхита. //Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, 2000, с. 321-337.
5. Fagon J.Y., Chastre J., Gibert C. (1995) Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Bacterial infection as a precipitating factor. In: J. P. Derenne, W. A. Whitelaw, T. Silimovski (Eds.) Acute respiratory failure. Marcel Dekker, Inc. New York, p. 337-389.
6. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень.//Український пульмонологічний журнал,1997, 1: 5-9.
7. Seemungal T., Donaldson G. C., Breuer J., Johnston S., Jeffreis D. J., Wedzicha J. A. (1998) Rhinoviruses are associated with exacerbation of COPD. Eur. Resp. J. 12(Supl. 28): 298.
8. Goh S. K., Johan A., Cheong T. H., Wans Y. T (1999) A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbation of chronic bronchitis. Ann. Acad. Med. Singapore, 28: 476-480.
9. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M. S., Mauch H., Lode H. (1998) Infective exacerbation of chronic bronchitis relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest, 113(6): 1542-1548.
10. Miravitlles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos G.A., Maldonado J.A., Callego M. (1999) Relatioship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbation of COPD. Study Groupe of Bacterial Infection in COPD/ Chest, 116: 40-46.
11. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. W. et al. (1987) Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med., 106: 196-204.
12. Allegra L., Grassi C., Grossi E. et al. (1991) Ruolo degli antibiotici neltrattamento delle riacutiza della bronchite cronica. Ital. J. Chest. Dis., 45: 138-148.
13. Saint S., Bent S., Vittinghoff E. et al. (1995) Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A meta-analisis. JAMA, 273: 957-960.
14. Grossman R. (1997) Guidelines for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis/ Chest, 112(Suppl.): 310-313.
15. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: ЛОГАТА, 1998, 352 с.
16. Яковлев С. В., Мохов О. И. Моксофлоксацин - препарат нового поколения фторхинолонов для лечения инфекций дыхательных путей.//Український хіміотерапевтичний журнал, 2001, 1(9): 17-26.
17. Навашин С. В., Чучалин А. Г., Белоусов Ю. Б. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. М., 1998, 28 с.
18. Клемент Р. Ф., Зильбер Н. А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии. //Метод. рекомендации. С.-Пб., 1993, 47 с.
19. Beam Jr. T. R., Gilbert D. N., Kunin C. M. (Eds.) Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств. Пер. с англ., под ред. Чучалина А. Г., Страчунского Л. С. Смоленск: Амипресс, 1996, 320 с.