

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, О. В. Плеханова
ОСНОВИ ТА ДОСВІД АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНОМУ ЕТАПІ

Дніпропетровська державна медична академія

На сьогоднішній день респіраторні інфекції займають одне з провідних місць серед інфекційних захворювань людини. Третина усіх антибіотиків, що призначаються пульмологічним хворим, припадає на бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів [4]. Подальша бактеріальна інвазія у нижні дихальні шляхи потребує ще ширшого охоплення населення антибіотикотерапією, у зв'язку з чим, безумовно, виникає ціла низка проблем і питань, котрі стосуються вибору лікарського засобу тієї чи іншої фармакологічної групи, підбору схем лікування тощо.

Досить значущою проблемою пульмонології є визначення показів до призначення антибактеріальної терапії хворим на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Як свідчать епідеміологічні дані, хворі на ХОЗЛ переносять від 1 до 4 (іноді й більше) інфекційних загострень протягом року, що служить основною причиною звернень їх за медичною допомогою. Загострення є етапом перебігу ХОЗЛ, вони значно погіршують якість життя хворих, сприяють прогресуванню бронхіальної обструкції та суттєво підвищують вартість лікування [2, 5, 9]. Прямі та непрямі витрати у зв'язку з інфекційним загостренням становлять близько 70 % усіх витрат на лікування ХОЗЛ [3]. Саме тому оптимізація діагностики та лікування у разі загострення ХОЗЛ залишається і досі актуальним та не зовсім вирішеним завданням.

В амбулаторних умовах емпіричний підхід до антибіотикотерапії хворих на ХОЗЛ у період інфекційного загострення є єдиною можливим, особливо на початковому етапі лікування. Від грамотного рішення лікаря щодо вибору засобів та методів стартової терапії залежить найголовніше — чи вдасться зупинити процес бактеріального запалення на початковій стадії його розвитку та запобігти появі ускладнень. Проте у різних країнах існують значні відмінності щодо підходів до вибору засобів початкової антибіотикотерапії. Це пов'язано з регіональними особливостями структури збудників, їх чутливістю до антибактеріальних препаратів, а також з "формулярним" ("протокольним") відношенням до системного застосування антибактеріальних ліків.

Щодо респіраторної інфекції вона є причиною майже 80 % усіх загострень ХОЗЛ. 40–60 % інфекційних загострень розвивається за участю бактеріальних збудників [9, 11]. Нерідко (у 20–40 % випадків) вони обумовлені вірусною або вірусно-бактеріальною етіологією.

У більшості країн Європи етіологія бактеріальних загострень ХОЗЛ обумовлена такими мікроорганізмами, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [7, 10, 11]. Дещо менша роль належить атипичним (внутрішньоклітинним) збудникам — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae* [13, 14]. Останнього часу існує тенденція до

зменшення питомої ваги пневмококів та збільшення грам-негативних мікроорганізмів та *Haemophilus influenzae*. Слід зауважити, що всі зазначені збудники найчастіше зустрічаються у хворих із загостреннями ХОЗЛ легкого та середнього ступенів тяжкості, саме таких загострень, які потребують лікування хворих в амбулаторно-поліклінічних умовах.

Необхідно зазначити, що при тяжкому загостренні ХОЗЛ, а також у хворих так званих особливих категорій (мешканців будинків людей похилого віку; хворих, котрі нещодавно отримували антибактеріальні препарати або були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії) у більшості випадків виділяють таку грамнегативну флору, як *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також *Staphylococcus aureus* [1, 6, 8, 12].

Робочою групою спеціалістів США та Європи по хворобах легень було запропоновано класифікаційну схему загострення ХОЗЛ, за допомогою якої можна рекомендувати той чи інший антибактеріальний препарат у залежності від факторів ризику, віку хворих та параметрів функції зовнішнього дихання [2]. Проте, не зважаючи на досить широке застосування схем для емпіричного лікування пацієнтів в амбулаторних умовах, частота клінічної неефективності за різними даними сягає 13–25 % [5]. Можливо, відсутність чітких об'єктивних критеріїв інфекційного загострення (фізикальне обстеження хворого, лабораторна діагностика, рентгенографія органів грудної клітки не є специфічними, а проведення спірографії дозволяє лише підтвердити наявність бронхообструкції та ступінь її вираженості), відсутність регіональних даних (чи їх неуррахування) стосовно резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, часте призначення препаратів, ефективність яких не була клінічно підтверджена, ведуть до великої кількості клінічних помилок та неефективних результатів лікування. Зрештою терапія, котра не забезпечує повної ерадикації збудника, призводить до селекції та поширення резистентних штамів патогенних мікроорганізмів, що у подальшому знижує ефективність лікування хворих на різних етапах патологічного процесу.

Основними вимогами до вибору сучасного антибактеріального препарату для терапії інфекційного загострення ХОЗЛ в амбулаторних умовах є:

- доведена у клінічних дослідженнях клінічна та мікробіологічна ефективність препарату;
- висока активність антибіотику по відношенню до основних респіраторних патогенів;
- низький рівень антибіотикорезистентності у регіоні;
- здатність препарату створювати високі концентрації у мокротинні та бронхіальному слизу при прийомі його всередину;
- високий профіль безпеки, відсутність взаємодії лікарського засобу з іншими ліками;
- оптимальний режим дозування;
- мінімальні побічні прояви;

- доступна ціна;
- висока комплаєнтність пацієнтів при прийомі даного лікарського засобу.

Незважаючи на те, що в останні роки у науковій літературі досить широко обговорюються різні питання стосовно призначення антибіотиків, ще й до сьогодні найбільш типовими помилками, яких припускаються лікарі амбулаторно-поліклінічної служби при лікуванні хворих на ХОЗЛ, є:

- неправильний вибір препарату (без урахування основних збудників та спектра активності антибіотика);
- невірний спосіб введення препарату (антибіотикотерапія, що проводиться в амбулаторних умовах, повинна базуватися перш за все на пероральному призначенні ліків);
- неправильний вибір дози препарату (в основному, в сторону її заниження);
- ігнорування зв'язку прийому препарату з прийомом їжі.

У зв'язку із вищезазначеним та враховуючи літературні дані щодо резистентності основних збудників респіраторних інфекцій до антибіотиків (табл. 1) метою нашого дослідження було: 1) вивчити спектр інфекційних збудників загострень ХОЗЛ у регіоні Придніпров'я та оцінити їх чутливість до антибіотиків; 2) визначити клінічну ефективність та ступінь безпечності застосування Аугментину™ (GlaxoSmithKline, Великобританія) при емпіричному лікуванні хворих на ХОЗЛ із інфекційним загостренням легкого та середнього ступенів тяжкості на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Матеріали та методи

Для вирішення 1-го завдання дослідження нами у амбулаторно-поліклінічних умовах було обстежено 33 хворих на ХОЗЛ (18 з II стадією захворювання та 15 з III стадією) за умов загострення патологічного процесу легкого та середнього ступенів тяжкості (I та II типи загострення за Anthonisen). Діагноз ХОЗЛ встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних та лабораторних даних згідно з

Наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року. Усі пацієнти приймали адекватну бронхолітичну та глюкокортикостероїдну терапію згідно із стадією захворювання. Хворі склали основну групу спостереження.

Клінічна характеристика хворих базувалася на скаргах (кашель, кількість та характер мокротиння, задишка), об'єктивних даних (підвищення температури, погіршення аускультативної симптоматики — збільшення кількості сухих та поява вологих хрипів); враховувався стан хворих щодо супутньої патології, насамперед серцево-судинної.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ₁), індекс Тіфно (ОФВ₁/ФЖЄЛ), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид.)) проводили методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі "потік/об'єм" за допомогою апарату Master Screen Body/Diff ("Jaeger", Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках до належних величин, котрі розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще. Ступінь бронхообструкції оцінювали за зміною ОФВ₁ у відсотках до належних величин, враховували співвідношення швидкісних показників та форму кривої "потік/об'єм".

Мікробіологічне дослідження харкотиння здійснювали вранці натще після очищення ротової порожнини; проводили цитологічне дослідження з підрахунком нейтрофілів та епітеліальних клітин, бактеріоскопію, культуральне дослідження з ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості до антибіотиків.

Для вирішення 2-го завдання дослідження була сформована підгрупа із 14-ти попередньо обстежених хворих на ХОЗЛ у стані інфекційного загострення патологічного процесу, яким ще до отримання результатів мікробіологічного дослідження призначався Аугментин™ (GlaxoSmithKline, Великобританія). Вибір антибіотика проводився з урахуванням домінування в лікувальній тактиці емпіричної антибактеріальної терапії, котра орієн-

Таблиця 1

Резистентність до антибіотиків (цит. за [4])

Збудник	Природна чутливість	Природна резистентність або низька чутливість	Набута (вторинна) резистентність
Streptococcus pneumoniae	<ul style="list-style-type: none"> • пеніциліни • цефалоспорини • карбапенеми • макроліди • лінкозаміди • рифампіцин • фторхінолони III-IV пок. 	<ul style="list-style-type: none"> • аміноглікозиди • азтреонам • поліміксин • фторхінолони I-II пок 	<ul style="list-style-type: none"> • пеніцилін • цефалоспорини • макроліди • ко-тримоксазол
Haemophilus influenzae	<ul style="list-style-type: none"> • ампіцилін • амоксицилін • цефалоспорини • ко-тримоксазол • фторхінолони III-IV пок. 	<ul style="list-style-type: none"> • еритроміцин • аміноглікозиди 	<ul style="list-style-type: none"> • ампіцилін • амоксицилін
Moraxella catarrhalis	<ul style="list-style-type: none"> • пеніциліни • цефалоспорини • карбапенеми • макроліди • лінкозаміди • ко-тримоксазол • рифампіцин • фторхінолони III-IV пок. 	<ul style="list-style-type: none"> • аміноглікозиди • азтреонам • поліміксин • фторхінолони I-II пок. 	<ul style="list-style-type: none"> • пеніцилін • цефалоспорини • макроліди • ко-тримоксазол

тується на найбільш вірогідні збудники при загостренні ХОЗЛ. Аугментин™ є комбінованим препаратом (амоксцилін/клавуланат — 875/125), ефективним по відношенню до основних інфекційних патогенів респіраторної групи. Препарат призначався хворим у дозі 875/125 мг двічі на день протягом 7 днів. Ефективність терапії оцінювали через 24–48 годин та після закінчення курсу лікування за клінічною симптоматикою (кашель за 4-бальною шкалою, кількість харкотиння, його характер, загальний стан хворого) та показниками функції зовнішнього дихання.

Безпечність застосування Аугментину™ оцінювали за виникненням у хворих побічних ефектів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій "MS Excel".

Результати дослідження та їх обговорення.

Клінічні параметри хворих основної групи спостереження наведені у таблиці 2.

Як видно із наведених даних, абсолютна більшість пацієнтів мали 2 і більше симптомів інфекційного загострення ХОЗЛ. Привернуло увагу те, що температурна реакція як системний прояв загострення мала місце лише у $1/4$ хворих, в той час як симптоматика, пов'язана із локальним патологічним процесом (кашель, харкотиння, задишка), була більш поширеною — практично у всіх хворих. Така симптоматика відображає не лише ступінь загострення ХОЗЛ, а і є проявом значного порушення мукоциліарного кліренсу у даних пацієнтів.

Незважаючи на наявність клінічних проявів інфекційних загострень ХОЗЛ у всіх пацієнтів, патогенні збудники були ідентифіковані тільки у 24 (72,7 %) з них — 11 хворих на ХОЗЛ II стадії та 13 хворих на ХОЗЛ III стадії. У 10 (30,3 %) хворих (2 з ХОЗЛ II стадії та 8 з ХОЗЛ III стадії) були визначені мікробні асоціації. Всього було ідентифіковано 34 мікробні патогени, із них *Streptococcus pneumoniae* — 9 (26,5 %), *Haemophilus influenzae* — 8 (23,5 %), *Moraxella catarrhalis* — 1 (2,9 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 7 (20,6 %), *Klebsiella pneumoniae* — 5 (14,7 %), *Staphylococcus aureus* — 4 (11,8 %). Співставлення клінічних та мікробіологічних даних показало, що при ХОЗЛ II стадії найчастіше ідентифікувались *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*, а при ХОЗЛ III стадії — ці ж збудники в асоціації з *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*. Найтяжчими за клінічними характеристиками були загострення ХОЗЛ, викликані асоціацією *Streptococcus pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* (у 3 хворих).

Щодо чутливості мікроорганізмів до антибіотиків слід зазначити, що 1 ізолят *Streptococcus pneumoniae* із 9 (склало 11,1 %) виявився резистентним до макролідів та цефалоспоринов II покоління. 2 ізоляти *Haemophilus influenzae* були резистентними до макролідів (25,0 %), а один із них — ще й до тетрацикліну (12,5 %). *Pseudomonas aeruginosa* у 2 випадках (28,6 %) був резистентним до пеніцилінів, в тому числі й до захищених.

Із 14 хворих, яким емпірично для усунення загострення ХОЗЛ був призначений Аугментин™, 13 (92,9 %) закінчили дослідження. Уже через 24-48 годин у 9 хворих (69,2 %) значно покращився стан: знизилась температура, зменшився кашель ($p < 0,05$) та кількість харкотиння, полегшилися клінічні прояви бронхообструкції. Через тиждень тільки 2 хворих із 13 (15,4 %) виділяли невелику кількість харкотиння; у більшості із них (8 осіб, 61,5 %)

Таблиця 2

Клінічні параметри обстежених хворих на ХОЗЛ

Симптоми	Кількість хворих (абс.)	Частота спостереження (%)
Підсилення кашлю	33	100
Підвищення кількості харкотиння	30	90,9
Підвищення гнійності харкотиння	31	93,9
Підсилення задишки	26	78,8
Підвищення температури тіла	8	24,2
Погіршення аускультативної симптоматики	31	93,9
Погіршення показників ФЗД (за даними спірометрії)	29	87,9
Декомпенсація супутньої патології (серцева недостатність, артеріальна гіпертензія)	11	33,3

статистично достовірно покращились показники ФЗД (ФЖЕЛ, ОФВ₁, індекс Тіфно, ПОШвид.)

Один хворий, котрому був призначений Аугментин™, мав не досить виражений клінічний ефект: і після закінчення курсу антибіотикотерапії утримувалась виражена задишка, виділялося гнійне харкотиння. Отримані результати мікробіологічного дослідження (*Streptococcus pneumoniae* в асоціації з *Pseudomonas aeruginosa*, резистентним до амоксициліну/клавуланату) надали змогу пояснити причину клінічної неефективності лікування та вирішити питання щодо подальшого ведення хворого — за спектром чутливості мікроорганізмів до антибіотиків йому було призначено левофлоксацин.

Кількість небажаних проявів при застосуванні Аугментину™ була низькою. Лише в 1 випадку спостерігалися метеоризм, послаблення випорожнення, проте ці прояви не призвели до припинення курсу терапії.

Висновки

1. Спектр інфекційних збудників загострення ХОЗЛ у регіоні Придніпров'я суттєво не відрізняється від такого у більшості європейських країн. Бактеріальні асоціації найчастіше викликають більш тяжкі загострення та спостерігаються здебільшого при ХОЗЛ III стадії.

2. Результати проведеного клінічного дослідження довели високу ефективність сучасного антибіотика Аугментин™ (GlaxoSmithKline, Великобританія) при лікуванні хворих з інфекційними загостреннями ХОЗЛ. Зважаючи на вірогідний спектр збудників доцільніше призначати препарат хворим з нетяжким загостренням ХОЗЛ та переважно при ХОЗЛ II–III стадії.

3. Фармакокінетичні особливості Аугментину™ дозволяють використовувати препарат в амбулаторній клінічній практиці по 875/125 мг двічі на день протягом 7 днів.

4. Аугментин™ продемонстрував низьку токсичність та хорошу переносимість, включаючи низький алергогенний потенціал.

5. Аугментин™ може застосовуватися з препаратами інших фармакологічних груп, зокрема з бронходилататорами та інгаляційними глюкокортикостероїдами, що є актуальним в лікуванні хворих на ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах). — Москва: Атмосфера, 2003. — 24 с.
2. Авдеев С. Н. Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ // Москва: Атмосфера: Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2. — С. 19–22.
3. Емельянов А. В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Русский мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 183–189.
4. Крюков А. И., Туровский А. Б. Антибактериальная терапия острого воспаления в оториноларингологии // Справочник поликлинического врача. — 2005. — № 1. — С. 49–52.
5. Синопальников А. И., Романовских А. Г. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких // Consilium medicum: пульмонология. — № 3. — С. 30–37.
6. Фармакотерапия обострения хронического бронхита в амбулаторной практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования / Козлов С. Н. и соавт. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3. — № 2. — С. 148–155.
7. Фещенко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 1. — С. 5–10.
8. Юхимец В. А., Бялик Е. И., Клягин В. Я. Инфекционное обострение ХОЗЛ // Укр. химиотерапевт. журн. — 2005. — № 3 — 4. — С. 97–102.
9. Ячник А. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, діагностика, клініка, лікування // Журнал практичного лікаря. — 2004. — № 4. — С. 21–26.
10. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. — 1987. — V. 106. — P. 196–204.
11. 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, Update 2005. GOLD website (www.goldcopd.com).
12. MacNee W., ZuWallack R. L., Keenan J. Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Professional Communications. — 2005. — P. 251–255.
13. Modulkoc N., Karakurt S., Isalska B. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection // Am J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — V. 160. — P. 349–353.
14. Von Hertzen L., Isoaho R., Leinonen M. Chlamydia pneumoniae antibodies in chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Epidemiol. — 1996. — V. 25 (3). — P. 658–664.

ОСНОВИ ТА ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНОМУ ЕТАПІ

**Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна,
О. В. Плеханова**

Резюме

У статті представлені результати клініко-мікробіологічного обстеження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у фазі інфекційного загострення. Визначено спектр патогенів у регіоні Придніпров'я, вивчено чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. Наведено досвід терапії Аугментином ТМ (GlaxoSmithKline, Великобританія) хворих на ХОЗЛ у фазу загострення. Проведено оцінку клініко-функціональної ефективності терапії, показано безпеку застосування препарату.

RATIONALE AND EXPERIENCE OF OUT-PATIENT THERAPY OF INFECTIOUS EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**T. O. Pertseva, L. I. Konopkina,
O. V. Plechanova**

Summary

The results of clinical and microbiological study of chronic infectious exacerbation of obstructive pulmonary disease (COPD) in are presented in the article. The spectrum of pathogens in Dnepr-region was determined, the susceptibility of microorganisms to antibiotics was studied. The experience of Augmentin (GlaxoSmithKline, Great Britain) therapy of COPD out-patients with infectious exacerbation was described. The clinical and functional efficiency and the safety of Augmentin was demonstrated.