

Л. И. Дворецкий, Н. В. Дубровская АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Показания к антибактериальной терапии (АТ), рациональная тактика лечения, оценка ее эффективности у больных с обострением хронического бронхита (ХБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) продолжают оставаться важной клинической проблемой. Это обусловлено различными причинами обострения заболевания, трудностями верификации его инфекционного характера, неоднозначной трактовкой этиологического значения выявляемых микроорганизмов.

Является ли инфекция причиной обострений ХБ/ХОБЛ?

Наличие микроорганизмов в мокроте больных ХБ/ХОБЛ долгое время давало повод для дискуссии: является этот феномен результатом колонизации или инфекционного воспаления. В настоящее время инфекционная природа обострения заболевания доказана в 50–60% случаев. Полученные данные позволили говорить о значении количества микроорганизмов, т. е. степени бактериальной нагрузки в частоте и тяжести клинически манифестированных обострений ХБ/ХОБЛ.

Основная доктрина антибактериальной терапии обострений ХБ/ХОБЛ выглядит так: назначение адекватного антибиотика следует расценивать не только как способ купирования текущего, но и профилактики последующих обострений ХБ/ХОБЛ посредством эрадикации возбудителя.

Клиническая диагностика инфекционной природы ХБ/ХОБЛ

Клиническим маркером выраженного воспаления нижнего респираторного тракта с наличием большого количества микроорганизмов является выделение гнойной мокроты. С позиций клинициста, наличие зеленоватой (гнойной) мокроты у больных ХОБЛ, в противоположность светлой (слизистой) мокроте, считается одним из надежных и самых простых признаков инфекционного воспаления, которое и является показанием к назначению антибактериального препарата (АП). В связи с этим целесообразно выделять два типа обострений ХБ/ХОБЛ с различной вероятностью инфекции.

Обострения, ремиссии и рецидивы

Поскольку рецидивы после лечения обострения могут приводить к длительной утрате трудоспособности, назначению повторных курсов АТ, обращению к врачу или даже госпитализации больных, представлялось важным определить больных из группы риска рецидивов обострений ХБ/ХОБЛ. Идентификация факторов риска плохого ответа на АТ позволяет строить соответствующую программу АТ с использованием современных АП и включать факторы риска рецидивов в рекомендации для врачей общей практики по ведению данной категории пациентов.

Основными факторами риска рецидивов следует считать следующие:

- частые предыдущие обращения к врачу по поводу появления или усиления респираторной симптоматики;

- наличие сопутствующей кардиальной патологии;
- частые предшествующие обострения;
- выраженность исходной одышки;
- выраженные обструктивные нарушения (по данным ОФВ₁);
- оксигенотерапия в домашних условиях.

Результаты динамического наблюдения показывают, что у больных с частыми обострениями на протяжении заболевания отмечаются более частые рецидивы и в последующем. Следовательно, частота обострения в прошлом является одним из прогностических факторов и предиктором риска рецидивов.

Частота обострения ХБ/ХОБЛ зависит от степени тяжести заболевания. Так, при ОФВ₁ 50–55% от должного средняя частота обострений составляет 1,9–2,1 обострения-год⁻¹, а у больных с ОФВ₁ менее 40% — 2–3 обострения-год⁻¹. При ретроспективном анализе 1001 больного ХОБЛ в поликлинической практике показано, что более выраженные нарушения бронхиальной проходимости, по данным ОФВ₁, были независимым фактором риска развития более двух обострений в год, а также более частых госпитализаций по поводу обострений. Это может быть обусловлено преобладанием у больных ХБ/ХОБЛ с более выраженными обструктивными нарушениями грамотрицательной флоры, вызывающей более интенсивное воспаление.

Связь между выраженностью бронхиальной обструкции и микробной колонизацией респираторных слизистых оболочек можно считать твердо установленной. У 40% больных ХОБЛ в стабильном состоянии со средними показателями ОФВ₁ 55% от должных величин выявлена колонизация главным образом *H. influenzae*, причем риск колонизации при выраженных нарушениях бронхиальной проходимости был в 5,1 раза выше, чем у больных с умеренной обструкцией. Меньшая частота колонизации (22%), отмеченная в другом исследовании, возможно, обусловлена менее выраженной бронхиальной обструкцией в исследованной группе больных, составлявшей в среднем 74% от должных величин. Ценность полученных результатов заключается еще и в том, что в проведенных исследованиях использовалась методика защищенной биопсии, исключающей попадание выявленных микроорганизмов из верхних дыхательных путей.

В клинических условиях довольно трудно продемонстрировать влияние респираторной инфекции на темпы снижения показателей ОФВ₁, поскольку необходим длительный дорогостоящий мониторинг большой популяции пациентов, у которых среднее число обострений невысоко и симптоматика, как правило, непродолжительна. Кроме того, многие обострения по разным причинам не регистрируются врачами, что затрудняет оценку влияния эпизодов обострений на прогрессирование дыхательной недостаточности.

Тяжесть заболевания является одним из важных факторов рецидива. Известно, что больные с более выраженной исходной одышкой чаще обращаются к врачам общей практики в связи с сохранением или усилением симптомов.

Таблиця

**Клиническая, биохимическая и бактериологическая характеристика обострения ХОБЛ
(М. Mizavirilles, 2002)**

Основные признаки обострений ХОБЛ	Гнойное обострение (вероятно, бактериальное)	Слизистое обострение (вероятно, небактериальное)
ОФВ ₁ %*	55,9 ± 22	66,8 ± 23
Цвет мокроты	Желто-зеленый, зеленый	Светлый
Наличие микроорганизмов в мокроте, %	90	33
КОЕ/мл > 10 ⁷ бактерий в мокроте, %	83	17
Воспалительные маркеры в мокроте		
Миелопероксидаза	++	+
Лейкотриен В4	++	+
Интерлейкин-8	++	+
НЭ	+++	
Купирование обострений без антибиотиков	Не доказано	Возможно

* ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.



Рис. Эрадикация возбудителей инфекций респираторного тракта позволяет разорвать порочный круг течения заболевания

Задачей терапии больного с ХОБЛ является не только избавление от имеющихся симптомов, но и предупреждение будущих обострений. Эта задача решается в том числе путем адекватной АТ, где основным фактором выбора антибиотика становится способность вызывать эрадикацию возбудителей (рис.).

Принятие решения о назначении антибиотика

Практический врач должен уметь определить показания к назначению АП больному с обострением ХБ/ХОБЛ.

Наличие у больного гнойной мокроты (появление или усиление "гнойности") наряду с увеличением ее количества, а также признаками дыхательной недостаточности свидетельствует о высокой бактериальной нагрузке, превышающей порог клинической манифестации обострения и позволяет расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХБ/ХОБЛ.

Диагностика инфекционного характера обострения, отвечающего критериям N. Anthoniesen, является основанием для назначения АТ с учетом данных автора о пользе АП у больных при наличии трех основных признаков: увеличения количества мокроты, увеличения ее "гнойности" и усиления одышки (1-й тип обострения). Показанием для назначения АП может быть также наличие двух из вышеприведенных признаков (2-й тип обострения), но обязательным признаком при этом должна быть гнойная мокрота, количество микроорганизмов в которой согласно гипотезе "падения и подъема" превышает порог клинической манифестации. Действительно, у амбулаторных больных ХОБЛ имеется тесная корреляция между "гнойностью" мокроты и наличием в ней микроорганизмов.

Уместно привести результаты двух исследований, дающих ответ на вопрос, кому из больных ХБ/ХОБЛ целесообразно назначать АП. Так, у амбулаторных больных с умеренно выраженными симптомами обострения рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование не выявило преимуществ азитромицина в сравнении с плацебо. В другом исследовании у больных с тяжелым обострением ХОБЛ, требующем неинвазивной вентиляции, не получавших АП, возникали чаще осложнения и вторичная внутрибольничная инфекция.

При принятии решения о назначении АП больным с обострением ХБ/ХОБЛ принципиально важным следует считать цель АТ, которая должна заключаться в эрадикации возбудителя. Такой подход отвечает количественной концепции "падения и подъема", согласно которой степень эрадикации этиологически значимых микроорганизмов определяет продолжительность ремиссии и сроки наступления последующего рецидива.

В ряде исследований показана четкая зависимость между степенью эрадикации и клинической эффективностью АП у больных ХБ/ХОБЛ. В открытом рандомизированном исследовании оценивали сравнительную клиническую и бактериологическую эффективность азитромицина и амоксициллина/клавуланата у 142 больных ХБ. Бактериологическая эффективность азитромицина составляла 67%, а клиническое излечение или улучшение наблюдали также у 67% больных. В то же время при лечении амоксициллином/клавуланатом эрадикация достигалась у 99% больных, что сопровождалось значительно более выраженным клиническим эффектом у 97% пациентов. Результаты данного исследования не только

подтверждают зависимость между бактериологическим и клиническим эффектом АП, но свидетельствуют также о большей эффективности амоксициллина/клавуланата у больных ХБ/ХОБЛ. В проведенном позже ретроспективном анализе 12 исследований с использованием 16 антибиотиков, применяемых в 26 различных режимах, показана тесная корреляция между частотой отсутствия микробной эрадикации и клинической неэффективностью АТ.

Таким образом, бактериальная эрадикация является основной целью АТ у больных ХБ/ХОБЛ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эрадикация значительно повышает клиническую эффективность АТ, снижает стоимость лечения больных, а также уменьшает риск развития антибиотикорезистентности.

Выбор оптимального антибактериального препарата при ХБ/ХОБЛ

Важным шагом в ведении больных ХБ/ХОБЛ является выбор оптимального для данного больного АП. При этом следует ориентироваться на спектр основных возбудителей, тяжесть обострения, вероятность региональной резистентности, безопасность АП, удобство его применения, стоимостные показатели.

Одним из основных критериев выбора первоначального АП является знание спектра основных микроорганизмов в развитии обострений и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. АТ обострений ХБ/ХОБЛ носит эмпирический характер с учетом ориентировочной этиологической диагностики, основанной на клинической ситуации (тяжесть обострения, фоновая патология и др.).

С целью выбора оптимального АП целесообразна стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения. При легком обострении наиболее частыми клинически значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae* (нетипируемые и некапсулированные формы), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. При более тяжелых обострениях (выраженная дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), требующих нередко госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес названных микроорганизмов снижается и увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*. Факторы риска колонизации *P. aeruginosa* при обострении ХБ/ХОБЛ включают частые назначения АП (не менее 4 раз за последний год), тяжесть обострений (ОФВ₁ ниже 30% от должного), выделение данного микроорганизма при предыдущих обострениях или колонизация в стабильном периоде заболевания.

Препаратами первого ряда у больных с нетяжелыми обострениями ХБ/ХОБЛ являются:

- амоксициллин/клавулановая кислота или его защищенная форма — амоксициллин.

При тяжелых обострениях предпочтительнее:

- амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II поколения (цефуроксим) или III поколения (цефотаксим, цефтриаксон внутривенно), респираторные фторхинолоны.

При факторах риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, обосновано назначение:

- АП с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, тикарциллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим).

Препараты, содержащие амоксициллин, активны против основных возбудителей у данной категории паци-

ентов, остаются препаратами выбора при обострениях ХБ/ХОБЛ. Проблема назначения амоксициллина может возникать в регионах с высоким уровнем пенициллинорезистентности *S. pneumoniae*, с чем, вероятно, связаны отсутствие или недостаточная эффективность данного препарата в ряде случаев ХБ/ХОБЛ.

Амоксициллин/клавулановая кислота у больных с обострением ХБ имеет ряд преимуществ. Это касается прежде всего случаев наличия *H. influenzae*, продуцирующей β -лактамазу. Частота этих штаммов *H. influenzae* колеблется в широком диапазоне и в некоторых регионах достигает 30%. С учетом того, что *H. influenzae* является основным возбудителем при обострениях ХБ/ХОБЛ, назначение защищенных пенициллинов считается достаточно обоснованным и целесообразным.

Наряду с активностью против устойчивых штаммов *H. influenzae* амоксициллин/клавуланат оказывается эффективным в отношении *S. pneumoniae* с низкой чувствительностью к пенициллину. Такая активность обусловлена оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата, позволяющими создавать высокую минимальную подавляющую концентрацию для резистентного *S. pneumoniae*. Особенно данный эффект выражен при использовании амоксициллина/клавуланата в дозе 875/125 мг, применяемой двукратно.

В одном из исследований была продемонстрирована большая эффективность высоких доз амоксициллина/клавуланата у детей (90 мг/кг 2 раза в сутки в течение 10 дней) по сравнению с азитромицином (5 мг/кг в сутки в течение 4 дней) на носительство в носоглотке пенициллинорезистентного *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, продуцирующей β -лактамазу. При применении амоксициллина/клавуланата достигнута эрадикация всех штаммов *S. pneumoniae* (с высокой и промежуточной чувствительностью) и 73% пенициллинорезистентных штаммов. Азитромицин вызывал эрадикацию только 69% чувствительных и 29% резистентных штаммов. Более выраженная эрадикационная способность амоксициллина/клавуланата по сравнению с азитромицином отмечена также в отношении *H. influenzae*, как продуцирующей, так и не продуцирующей β -лактамазу. Активность амоксициллина/клавуланата по отношению к устойчивым штаммам *S. pneumoniae* дает основание к назначению препарата у больных ХБ/ХОБЛ с высоким риском пенициллинорезистентности *S. pneumoniae*.

По данным рандомизированного сравнительного исследования эффективности кларитромицина и амоксициллина/клавулановой кислоты при лечении обострения ХБ, клиническое излечение у больных, леченных кларитромицином и амоксициллином/клавуланатом, отмечено у 85 и 87% соответственно, а бактериологическая эффективность зарегистрирована среди 92 и 89% больных соответственно, из числа имевших клиническое улучшение. Дозы кларитромицина (таблетки с медленным высвобождением препарата) и амоксициллина/клавуланата составляли 500 мг однократно в сутки в течение 7 дней и 875 мг дважды в сутки в течение 10 дней соответственно. Желудочно-кишечные симптомы возникали реже у больных, получавших 7-дневный курс кларитромицина, но в этой группе чаще отмечены нарушения вкуса.

У большинства больных ХБ/ХОБЛ эффективны макролиды, несмотря на регистрируемую к ним резистентность *S. pneumoniae* и низкую природную чувствитель-

ность *H. influenzae*. Высказывается предположение, что данный эффект может быть частично обусловлен противовоспалительной активностью макролидов. Среди макролидов используются главным образом азитромицин и кларитромицин, с которыми сравниваются новые АП других классов.

В то же время способность макролидов к эрадикации основных возбудителей значительно уступает защищенным пенициллинам и фторхинолонам. Так, в рандомизированных клинических исследованиях ХБ при применении амоксициллина/клавуланата эрадикация была достигнута в 99% и в 67% — при применении азитромицина. В другом исследовании при применении ципрофлоксацина эрадикация была достигнута в 92% случаев, и в 77% — при применении кларитромицина.

Специальная группа экспертов ВОЗ, специализирующихся по выработке рекомендаций для применения АП, рекомендует амоксициллин/клавулановую кислоту в качестве препарата выбора при лечении больных ХБ. Во всех современных рекомендациях по ХОБЛ амоксициллин/клавуланат входит в препараты первой линии для терапии ХОБЛ осложненного течения. Новые формы препарата позволяют использовать его 2 раза в день по 875 мг/125 мг.

Альтернативой защищенным пенициллинам могут быть новые (респираторные) фторхинолоны (спарфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), обладающие широким спектром антимикробной активности против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Респираторные фторхинолоны способны создавать высокую концентрацию в бронхиальном содержимом, имеют почти полную биодоступность при приеме внутрь.

С позиции значения микробной эрадикации при АТ оценка эффективности назначенного АП должна основываться не столько на купировании клинических симптомов обострения, сколько на обеспечении длительного безрецидивного периода и качества достигнутой ремиссии. Такой подход представляется важным для клинициста, поскольку оценка эффективности назначенного АП, а, следовательно, и рекомендации относительно дальнейшего его применения в соответствующих ситуациях определяются главным образом отдаленными результатами.

Неэффективность АТ обострений ХБ/ХОБЛ и возможные пути ее коррекции

Особого внимания заслуживают причины неэффективности АТ у больных с обострением ХБ/ХОБЛ. Приблизительно 10–20% больных не отвечают на АП, что требует выявления причин неэффективности и методов коррекции АТ. Среди основных причин плохого ответа больных на АТ необходимо иметь в виду следующие:

- выбор неадекватного АП;
- отсутствие эрадикации микроорганизма;
- наличие резистентных штаммов основных возбудителей;
- наличие новых штаммов основных возбудителей;
- наличие более редких возбудителей;
- некомплайентность больных.

Ошибка в выборе первоначального АП может быть связана, с одной стороны, с недоучетом спектра наиболее

вероятных в данной ситуации возбудителей, а с другой — антимикробной активностью назначенного препарата.

Недостаточный клинический эффект может быть связан с отсутствием или неполной эрадикацией микроорганизмов, в пользу чего свидетельствуют данные о корреляции между степенью эрадикации возбудителя и клиническим эффектом на фоне применения различных АП. С учетом этого уместно напомнить, что основной целью АТ у больных острым ХБ является эрадикация этиологически значимого микроорганизма.

Вероятность резистентности микроорганизмов (пенициллинорезистентность *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, продуцирующая β -лактамазы) определяется региональными особенностями, а также наличием факторов риска, что следует учитывать при выборе АП. В ситуациях с высоким риском антибиотикорезистентности предпочтительнее назначение защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат 875 мг по амоксициллину), а также респираторных фторхинолонов.

Полученные данные о выделении у больных ХБ/ХОБЛ штаммов *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catharralis* с новым фенотипом и предположение об этиологической роли в развитии обострения именно таких штаммов ("new strain") указанных микроорганизмов позволяют считать, что неэффективность АТ по крайней мере у части больных может быть обусловлена появлением новых штаммов. Однако эти данные требуют подтверждения и пока не могут служить основанием для изменения стратегии и тактики АТ у больных ХБ/ХОБЛ. Причиной неэффективности АТ может быть небактериальная инфекция, поскольку накапливается все больше данных о возможной этиологической роли респираторных вирусов в развитии ХБ/ХОБЛ.

При отсутствии эффекта от АТ следует иметь в виду некомплайентность больных, обусловленную различными причинами (побочные эффекты, неудобный режим дозирования и др.). По данным Niederman, 54% американских пациентов не завершают предписанного врачом курса АТ, преждевременно прекращая лечение или уменьшая дозу АП по мере улучшения своего самочувствия; 56% больных не выполняют режим дозирования, что, вероятно, связано с необходимостью приема препарата более 2 раз в сутки; 82% пациентов предпочитают прием АП 1 или 2 раза в сутки, только 5% выполняют назначение препарата в течение 2 недель.

С целью обеспечения высокой комплайентности больных, назначенный АП должен приниматься внутрь 1–2 раза в сутки и в течение не менее 5, желательно 7 дней, что соответствует современным требованиям АТ при обострении ХБ.

К факторам риска плохого ответа на АТ больных ХБ/ХОБЛ относится частота обострений за предыдущий год — показатель, который является прогностически менее благоприятным фактором. Процент больных с неэффективностью АТ возрастает по мере увеличения частоты обострений за предшествующие два года.

*Статья ранее была опубликована
в медицинской газете
"Здоров'я України", № 18, 2005.*

AGMT/10/UA/04.12.2007/1065

