

Т. А. Перцева, Е. В. Братусь, О. В. Плеханова, О. Ю. Кононович
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТА (АМОКСИКЛАВ®)
У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Днепропетровская государственная медицинская академия
Диагностический центр Днепропетровской государственной медицинской академии

Неотъемлемым свойством хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), как и любой другой хронической патологии, является прогрессирование процесса с каждым обострением, что характеризуется необратимым ухудшением легочной функции (в виде более выраженного, чем в норме, ежегодного снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)) и нарушением состояния других органов и систем [1]. В главных международных руководствах обострения ХОЗЛ рассматриваются как важные события в естественном течении болезни [11, 13]. Частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. На протяжении года больные переносят от 1 до 4, а иногда и больше, обострений ХОЗЛ. Обострения ХОЗЛ ведут к ухудшению качества жизни, прогрессированию заболевания и часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации [8, 12, 13].

Причины обострения могут носить как неинфекционный (атмосферные поллютанты, неадекватная базисная терапия, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, прием седативных и транквилизирующих препаратов) так и инфекционный характер. А в ряде случаев причины и вовсе остаются неидентифицированными [1, 12].

Однако, несмотря на длительные дискуссии, на сегодняшний день отсутствуют общепринятые определение и классификация обострений ХОЗЛ и, как следствие, тактика введения этих больных. По мнению большинства специалистов, наиболее удобным является определение обострения ХОЗЛ, предложенное Anthonisen N. R. и соавторами в 1987 году. Согласно данному определению, обострением можно считать ухудшение состояния при наличии одного "большого" критерия и хотя бы одного "малого" критерия, или при наличии двух-трех "больших" критериев (таблица 1).

В соответствии с критериями обострения патологического процесса при ХОЗЛ было выделено 3 типа обострений: I тип — наличие 3-х "больших" критериев, II тип — наличие 2-х "больших" критериев и III тип — наличие 1-го "большого" на фоне, как минимум, одного "малого" критерия. Данное определение базируется на симптомах и очень удобно для контроля эффективности антибактериальной терапии [12].

Рабочей группой специалистов США и Европы по заболеваниям легких в 2000 г. было предложено следующее определение: обострения 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 [1].

И в данном случае перед врачом возникает серьезная задача: назначенная больному терапия должна способствовать не только избавлению больного от симптомов обострения ХОЗЛ, но и вести к предупреждению будущих обострений. Учитывая, что респираторная инфекция является причиной почти 80 % обострений ХОЗЛ, а 40–60 % случаев инфекционного обострения обусловлены бактериальными возбудителями [1, 2, 3], нам хотелось бы более детально остановиться на принципах антибактериальной терапии у этой категории больных. Рациональность использования антибактериальных препаратов при обострении ХОЗЛ дискутируется постоянно. Основным аргументом противников — возможность спонтанного разрешения обострения даже без этиотропной терапии, так как в процесс вовлекается только слизистая оболочка бронхов [11]. И действительно, в некоторых исследованиях не было продемонстрировано преимуществ антибактериальной терапии по сравнению с плацебо. Однако следует отметить, что ни в одном из этих исследований не было идентичного дизайна, нередко в исследования включали молодых пациентов с клиническими симптомами хронического бронхита и нормальной функцией внешнего дыхания. На исход антибактериальной терапии влияет как тяжесть обострения ХОЗЛ, так и выбор антибиотика. Доказано, что адекватная антибактериальная терапия при обострении ХОЗЛ ускоряет его разрешение, улучшает функциональные показатели и прогноз [1]. Результат лечения при обострении ХОЗЛ зависит и от своевременности начала антибактериальной терапии: чем раньше она назначена, тем быстрее происходит разрешение обострения, снижается риск госпитализации [3].

Так как в большинстве случаев антибактериальная терапия у этих больных носит эмпирический характер, то одним из основных критериев выбора первоначального АБП является знание спектра основных микроорганизмов в развитии обострений и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. Согласно результатам многочисленных исследований, доминирующими и наиболее вероятными возбудителями являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по различным данным, составляет 13–46, 7–26 и 9–20 % соответственно. Реже выделяются *H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [1, 2, 11]. Роль "атипичных" микроорганизмов в развитии обострений и клиническом течении ХОЗЛ остается не до конца изученной. Доля *Mycoplasma pneumoniae* среди всех возбудителей обострения ХОЗЛ составляет около 6–9 %, а *Chlamydia pneumoniae* — до 10 % (а в Турции и Испании до 18–22 %) [1, 2, 6]. По результатам других же исследований их роль может и вовсе не рассматриваться.

Таблиця 1

Критерии обострения ХОЗЛ (по Anthonisen N. R.)

"Большие" критерии	"Малые" критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Усиление одышки • Увеличение продукции мокроты • Повышение степени гнойности мокроты 	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекция верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней • Лихорадка, не связанная с другими причинами • Нарастание количества сухих свистящих хрипов • Усиление кашля • Увеличение числа дыханий и сердечных сокращений на 20 % по сравнению со стабильным состоянием

Соответственно для успешной антибактериальной терапии инфекционного обострения ХОЗЛ, выбранный препарат должен отвечать следующим критериям:

- высокая активность против большинства наиболее встречаемых и наиболее вероятных микроорганизмов;
- низкий уровень резистентности к данному препарату в регионе;
- хорошее проникновение в слизистую бронхов и бронхиальный секрет;
- доказанные клиническая эффективность и безопасность антибиотика по результатам контролируемых исследований;
- низкая токсичность, низкая частота развития побочных эффектов;
- простота приема;
- оптимальное соотношение цена/эффективность [1].

Какому же препарату, из огромного арсенала представленных на фармацевтическом рынке, стоит отдать предпочтение? С появлением первого антибактериального препарата (пеницилина) врачам казалось, что любой недуг может быть побежден. У пеницилина оказалось столько достоинств, что он до сих пор широко применяется в медицинской практике. Главные из них — высокая антибактериальная активность и безопасность для человека. Поначалу его действие вообще производило впечатление "волшебной" палочки. Однако вскоре стали появляться данные о штамме *Escherichia coli*, резистентном к действию пеницилина. Позже было показано, что разрушение пеницилина может происходить и в результате взаимодействия с ферментом, синтезируемым *Staphylococcus aureus*. В середине 50-х годов прошлого века исследователями Beecham Research Laboratory было установлено, что причиной устойчивости микроорганизмов явилась продукция фермента, вызывающего инактивацию одного из компонентов антибиотика — β-лактамного кольца. Гидролиз последнего ферментами, получившими название β-лактамаз, обуславливает устойчивость продуцирующих их микроорганизмов к ряду β-лактамовых антибиотиков. [7, 9].

Модификация β-лактамного кольца путем присоединения боковых цепей послужила отправной точкой для создания новых представителей β-лактамовых антибиотиков. Эволюция β-лактамов была направлена на расширение спектра антибактериальной активности, улучшение фармакокинетических характеристик и преодоление резистентности возбудителей. Однако, несмотря на расширение спектра действия полученных препаратов (полусинтетические аминопенициллины), они оставались чувствительными к разрушающему действию β-лактамаз.

Первый ингибитор β-лактамаз (клавулановая кислота) был получен из культуры *Streptomyces clavuligeris* в начале 70-х годов. А в 1981 г. уже в клинической практике появился первый комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту. Первоначально соотношение амоксициллина и клавуланата калия в препаратах для приема внутрь составляло 2:1, в современных лекарственных формах это соотношение колеблется от 5:1-7:1 до 16:1 [7, 9]. β-лактамное кольцо клавуланата необратимо связывается с бактериальной β-лактамазой, предотвращая тем самым ферментативную инактивацию аминопенициллина. Активность амоксициллина/клавуланата в отношении возбудителей, резистентность которых связана с продукцией β-лактамаз, многократно превосходит таковую амоксициллина.

На сегодняшний день амоксициллин/клавуланат рассматривается как антибиотик выбора или альтернативы в лечении инфекций дыхательных путей (ИДП).

Целью нашего исследования было определить эффективность и безопасность комбинированного препарата амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®, Sandoz, Словения).

Материалы и методы

Нами было обследовано 28 больных (22 мужчины и 6 женщин) в возрасте от 41 до 77 лет (средний возраст составил $59,0 \pm 3,2$ года) с I и II типами обострения ХОЗЛ по Anthonisen. У 4 человек было диагностировано ХОЗЛ I стадии, у 10 — ХОЗЛ II стадии, у 14 — III стадии. Диагноз и стадия ХОЗЛ устанавливали согласно критериям и рекомендациям Приказа МОЗ Украины № 128 от 19 марта 2007 года.

Всем больным до назначения антибактериальной терапии было проведено клиническое обследование: анализировались жалобы и анамнез заболевания, изучалась динамика результатов общеклинических и дополнительных методов исследования.

Функция внешнего дыхания исследовалась при помощи компьютерного спирографа Master Screen Body/Diff фирмы "Jaeger" (Германия). Изучались такие показатели функции внешнего дыхания, как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость на уровне 25, 50 та 75 % ФЖЕЛ (МОС 25–75 %). Спирография проводилась утром натощак.

Материалом для микробиологического изучения служила спонтанно экспекторированная мокрота, полученная от больных до лечения. Забор мокроты производился утром натощак, после тщательной санации ротовой полости. Образцы мокроты собирали в стерильные контейнеры и доставляли в течение 2 ч в микробиологическую лабораторию, где проводилась микроскопия мазков для оценки качества материала. Образцы мокроты считались репрезентативными, если количество нейтрофильных лейкоцитов превышало 25, а количество эпителиальных клеток составляло менее 10 в одном поле зрения. После микроскопии проводили бактериологическое исследование. Для идентификации возбудителей и определения чувствительности к АБП использовались следующие питательные среды: кровяной агар с гентамицином — Columbia-агар для пневмококков ("BioMerieux", Франция), шоколадный агар с бацитроцином ("BioMerieux", Франция) для гемофильной палочки, среда Эндо

(НПО "Питательные среды", Россия) и Мак Конки ("Bio-Merieux", Франция) для энтеробактерий. Результаты исследования мокроты считали диагностически значимыми при выявлении потенциального патогена в титре не ниже 10^6 КОЕ/мл.

Чувствительность патогенов к антибактериальным препаратам оценивали диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтон агар ("BioMerieux", Франция) с использованием дисков "Becton Dickinson" (США) или дисков "НИЦФ" (Россия) По итогам исследования все штаммы микроорганизмов были разделены на три группы: "чувствительные", "умеренно-резистентные", "резистентные".

Всем больным эмпирически был назначен комбинированный препарат Амоксиклав® в дозе 875/125 мг дважды в сутки на протяжении 7 дней. Оценку эффективности антибактериальной терапии проводили через 48 часов и 7–10 дней от начала терапии. Клинически эффективным препарат считался, если в этот срок у пациента наблюдалось уменьшение выраженности кашля и одышки, уменьшение либо прекращение выделения мокроты с изменением характера последней. Безопасность терапии оценивали по частоте возникновения побочных реакций.

Результаты исследования

Клиническая характеристика больных приведена в таблице 2.

Гнойную мокроту выделяли 24 из 28 пациентов. При бактериологическом исследовании мокроты этиологически значимый патоген был выделен у 16 (66,6 %) больных. Всего было выделено 18 штаммов микроорганизмов, из них *H. influenzae* — 10 (55,5 %); *S. pneumoniae* — 5 (27,7 %), *Kl. pneumoniae* — 2 (11,1 %), *Ps. aeruginosa* — 1 (5,5 %). Микробные ассоциации наблюдались у 2 (14,2 %) пациентов и были представлены *Ps. aeruginosa* и *S. pneumoniae* в одном случае, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* — в другом. Следует отметить, что наиболее часто патогенный микроорганизм выделялся у больных с ХОЗЛ III стадии (в 13 из 18 случаев). Все выделенные патогены были чувствительны к амоксициллин/клавуланату (за исключением штамма *Ps. aeruginosa*, что объясняется его природной устойчивостью к данному антибиотику; пациенту была проведена коррекция антибактериальной терапии с назначением активных в отношении синегнойной палочки препаратов).

Как видно, из приведенных в таблице данных, уже через 48 часов от начала терапии у большинства больных наблюдалась положительная динамика. И несмотря на то, что у ряда больных симптомы обострения сохраня-

лись (усиление кашля сохранялось у 7 (25,0 %) пациентов, увеличение одышки и продукции мокроты — у 10 (35,7 %), гнойный характер мокроты — у 4 (14,3 %) пациентов), их выраженность была существенно меньше по сравнению с исходной. Температура тела нормализовалась у всех больных.

По окончании терапии у 23 (85,2 %) пациентов была достигнута фаза ремиссии. Состояние 4 (14,8 %) пациентов можно характеризовать только как клиническое улучшение (фаза неполной ремиссии) ввиду сохранения усиленного выделения мокроты, характер которой все же сменился с гнойного на слизистый, кроме того показатели функции внешнего дыхания у этих пациентов не вернулись к исходным величинам.

Все больные хорошо переносили исследуемый препарат. Нежелательные явления во время приема препарата пациенты не отмечали.

Хотелось бы отметить, что нами в исследование было включено 4 пациента, у которых не наблюдалось усиления гнойности мокроты при наличии других симптомов обострения.

Критериями для назначения антибактериальной терапии этим больным послужили частые обострения ХОЗЛ (4–5) в течение последнего года и выраженная дыхательная недостаточность. Через 48 часов от начала антибактериальной терапии у всех больных отмечалось уменьшение одышки и улучшение самочувствия. По окончании исследования терапия у этих больных была оценена как успешная.

Так можно ли назначать антибактериальную терапию пациентам с обострением ХОЗЛ без усиления гнойности мокроты? Четких общепризнанных рекомендаций не существует, но большинство экспертов сходятся во мнении, что антибиотики показаны больным с обострением ХОЗЛ, у которых имеется один из следующих критериев (кроме уже названного: I тип обострения по Anthonisen):

- более 4 обострений ХОЗЛ в течение последнего года и/или сопутствующая сердечно-сосудистая патология (критерии Ball);
- острая дыхательная недостаточность;
- тяжелая степень бронхиальной обструкции (ОФВ₁ < 35% от должного) [1].

Полученные результаты исследования позволили сделать нам следующие выводы:

1. Обращает на себя внимание отсутствие в спектре инфекционных возбудителей ХОЗЛ в нашем регионе *Moraxella catarrhalis* и более частая, по сравнению с литературными данными, встречаемость *H. Influenzae*.

2. Комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) продемонстрировал высокую

Таблица 2

Динамика клинических показателей у обследуемых пациентов

Симптомы	До лечения (n, %)	Через 48 часов (n, %)	Через 7–10 дней (n, %)
Усиление кашля	28 (100 %)	7 (25,0 %)	2 (7,4 %)
Увеличение продукции мокроты	22 (78,6 %)	10 (35,7 %)	4 (14,8 %)
Усиление гнойности мокроты	24 (85,7 %)	4 (14,3 %)	0 (0 %)
Усиление одышки	26 (92,9 %)	10 (35,7 %)	0 (0 %)
Повышение температуры тела	6 (21,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Нарастание аускультативной симптоматики	28 (100 %)	8 (28,6 %)	0 (0 %)
Ухудшение показателей ФВД	26 (92,9 %)	—	4 (14,8 %)

бактериологическую и клиническую эффективность в лечении больных с инфекционным обострением ХОЗЛ.

Препарат характеризуется низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Простота и кратность его приема повышает комплайнс пациента с врачом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев С. Н.* Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ // Атмосфера: Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2. — С. 19–22.
2. *Гучев И. А., Сидоренко С. В.* Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) // Consilium medicum: Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — Т. 5, № 3. Интернет ресурс: http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/03_06/135.shtml.
3. *Дворецкий Л. И., Дубровская Н. В.* Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита: почему необходима микробная эрадикация? // Пульмонология. — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 11–18.
4. *Емельянов А. В.* Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Русский мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 183–189.
5. *Наказ № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"*.
6. *Синопальников А. И., Козлов Р. С.* Внебольничные инфекции дыхательных путей; Москва, 2007. — 351 с.
7. *Синопальников А. И., Романовских А. Г.* Амоксициллин/клавуланат в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей // Consilium medicum: Инфекции дыхательной системы. — 2005. — Т. 7, № 10. Интернет ресурс: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_10/835.shtml.
8. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горovenko Н. Г.* Хронические обструктивные заболевания легких. — К.: Морион, 2001. — 79 с.
9. *Яковлев С. В., Яковлев В. П.* β-лактамы антибиотики // Consilium medicum: Инфекции дыхательной системы. — 2006. — Т. 8, № 1. Интернет ресурс: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/06_01/4.shtml.
10. *Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P.* Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. — 1987. — Vol. 106. — P. 196–204.
11. *Celli B. R., Macnee W.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 23. — P. 932–946.
12. *Celli B. R., Barnes P. J.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 1224–1238.

13. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).* Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report 2006. Date last updated: November 2006. (GOLD website www.goldcopd.com/workshop/index.html).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТА (АМОКСИКЛАВ®) У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Т. А. Перцева, Е. В. Братусь, О. В. Плеханова, О. Ю. Кононович

Резюме

Обследовано 28 больных ХОЗЛ (22 мужчины и 6 женщин) в возрасте от 41 до 77 лет с I и II типами обострения по Anthonisen.

Установлено отсутствие в нашем регионе в спектре инфекционных возбудителей ХОЗЛ *Moraxella catarrhalis* и значительная, по сравнению с литературными данными, частота *H. Influenzae*.

Комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) продемонстрировал высокую бактериологическую и клиническую эффективность в лечении больных с инфекционным обострением ХОЗЛ.

Препарат характеризуется низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Простота и кратность его приема повышает комплайнс пациента с врачом.

AN EXPERIENCE OF APPLICATION OF AMOXICILLINE/CLAVULANIC ACID (AMOXICLAV®) IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T. A. Pertseva, Ye. V. Bratus, O. V. Plehanova, O. Yu. Kononovich

Summary

We examined 28 patients (22 males and 6 females) 41-77 years old with Anthonisen types 1 and 2 exacerbation of COPD. We revealed the absence among the pathogens of *Moraxella catarrhalis* and high prevalence of *H. influenzae*.

Combination medicine amoxicilline/clavulanate (Amoxiclav®) demonstrated high bacteriological and clinical efficacy in treatment of patients with exacerbation of COPD.

The medication had low toxicity and it was tolerated well. Simplicity of treatment regimen improved patient's compliance.