

Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"

Обострение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) — это явление в естественном течении болезни, которое характеризуется увеличением степени выраженности одышки, кашля и/или выделения мокроты, превышающим повседневные колебания, возникающим остро и требующим изменений базисной терапии [7].

Обострение — наиболее серьезная проблема в лечении больных ХОЗЛ. Госпитальная летальность больных с обострениями в сочетании с гиперкапнией составляет в среднем 10 % [4]. В течение 3 лет после госпитализации больных ХОЗЛ по поводу обострений общая летальность достигает 49 % [22]. Кроме того, обострение ХОЗЛ оказывает серьезный негативный эффект на качество жизни, легочные функции и требует значительных экономических затрат [6, 17, 22].

Наиболее общая причина обострений ХОЗЛ — это инфекция трахеобронхиального дерева (преимущественно бактериальная) и загрязнение окружающей воздушной среды [20]. Вместе с тем, в среднем у 1/3 больных с тяжелым обострением их причины не идентифицируются. Роль бактериальной инфекции при обострениях ХОЗЛ до сих пор обсуждается. С одной стороны, как показали бронхоскопические исследования [11, 16], по крайней мере, 50 % больных во время обострений имеют бактериальные возбудители в нижних дыхательных путях в высоких концентрациях. С другой стороны, значительная часть больных имеет бактериальную колонизацию в нижних дыхательных путях и в стабильной фазе болезни [13].

Несомненно, инфекционный фактор имеет большое значение в развитии и течении обострений ХОЗЛ, но является ли он первопричиной — это вопрос. По-видимому, существуют и другие факторы, оказывающие триггерный эффект на развитие нейтрофильного воспаления в бронхах. Вместе с тем, антибактериальная терапия, безусловно, занимает центральное место в лечении больных с обострениями ХОЗЛ.

Антибактериальная терапия обострений ХОЗЛ

В зависимости от степени тяжести все больные распределяются на три группы:

- 1) больные с обострениями ХОЗЛ, требующие лечения в амбулаторных условиях;
- 2) больные, требующие госпитализации в пульмонологическое (терапевтическое) отделение;
- 3) больные, нуждающиеся в госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Третья группа подразделяется на две подгруппы: больные, требующие вспомогательной вентиляции легких, и больные, нуждающиеся в ИВЛ.

Имеет ли степень тяжести обострений, обозначенная в этой группировке, отношение к принятию решения о проведении антибактериальной терапии? Попробуем от-

ветить на этот вопрос на примере рассмотрения показаний для госпитализации.

Показания для госпитализации при обострении ХОЗЛ [1, 7]:

- 1) значительное нарастание интенсивности симптомов, таких как внезапно развившаяся тяжелая одышка;
- 2) тяжелое течение ХОЗЛ (III-IV стадия);
- 3) появление новых клинических признаков (например, цианоз, периферические отеки);
- 4) неэффективность начальной лекарственной терапии обострения;
- 5) возникновение острых, или обострение хронических сопутствующих заболеваний;
- 6) впервые возникшие аритмии;
- 7) диагностическая неопределенность;
- 8) старческий возраст.

Если мы внимательно посмотрим на эти показания к госпитализации, то несомненно придем к выводу, что они никак не связаны с показаниями к проведению антибактериальной терапии. Например, появление таких симптомов, как внезапно развившаяся тяжелая одышка, периферические отеки, внезапно возникшие аритмии, может не иметь никакого отношения к инфекции. Если больной нуждается в госпитализации, это совершенно не означает, что он нуждается в антибиотикотерапии.

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований лечения антибиотиками обострений ХОЗЛ продемонстрировали незначительное влияние антибиотиков на функцию легких [15], вместе с тем показали значительный положительный эффект антибиотиков у больных с наличием увеличения выраженности трех следующих симптомов: одышки, объема мокроты и степени гнойного характера мокроты [2]. Положительный эффект отмечался также у пациентов, которые имели увеличение выраженности двух из этих кардинальных симптомов.

Исследование мокроты у негоспитализированных больных с обострениями ХОЗЛ показало связь между степенью гнойного характера мокроты и присутствием возбудителей, что позволило сделать вывод о необходимости лечения антибиотиками больных, имеющих дополнительно по крайней мере один из двух кардинальных симптомов (одышка или объем мокроты) [18].

Показания для назначения антибактериальной терапии обострений ХОЗЛ [3, 7]:

- пациенты с обострениями ХОЗЛ, имеющие три кардинальных симптома: увеличение одышки, увеличение объема мокроты, увеличение степени гнойного характера мокроты;
- пациенты с обострениями ХОЗЛ, имеющие два кардинальных симптома, один из которых — увеличение степени гнойного характера мокроты;
- пациенты с тяжелым обострением ХОЗЛ, которым требуется механическая вентиляция легких.

Больным, имеющим только один кардинальный симптом, антибактериальные препараты не назначаются.

Показания для проведения антибактериальной терапии универсальны для всех пациентов — и для амбулаторных, и для стационарных. Теперь необходимо решить, какие же препараты назначить. Принцип эмпирической терапии? Да. Но должны же быть какие-то ориентиры в виде наиболее вероятных потенциальных возбудителей. По-видимому, в общей популяции больных существуют группы пациентов, отличающиеся по виду микроорганизмов, вызывающих обострение?

Чтобы ответить на эти вопросы, были проведены масштабные исследования, первый этап которых составило изучение, в основном ретроспективное, факторов риска летального исхода обострения ХОЗЛ. Оказалось, что статистически значимыми факторами риска летального исхода являются [3, 21]:

- 1) наличие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- 2) тяжелое и крайне тяжелое течение ХОЗЛ (III–IV стадии);
- 3) частые обострения (более 3 раз в год);
- 4) использование антибактериальной терапии в течение последних 3 месяцев.

А затем, в зависимости от наличия или отсутствия этих факторов, был проанализирован спектр инфекционных агентов, выделенных из нижних дыхательных путей [3, 21].

Оказалось, что у больных, не имеющих факторов риска летального исхода (группа А) наиболее часто при обострении ХОЗЛ выделялись *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Viruses* (табл. 1).

У больных с одним фактором риска или более (группа В) наряду с перечисленными микроорганизмами уже довольно часто выделялись резистентные возбудители (антибиотикорезистентный *S. pneumoniae*, продуцирующие бета-лактамазы грамположительные возбудители и грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*).

Из этой группы больных были выделены пациенты с факторами риска для синегнойной инфекции (группа С).

Факторы риска *P. aeruginosa* [9]:

- 1) частое назначение антибиотиков (4 курса за последний год);
- 2) тяжелые обострения ХОЗЛ;
- 3) выделение *P. aeruginosa* во время предыдущего обострения или колонизация в течение стабильного периода.

У больных группы С из нижних дыхательных путей наиболее часто выделяются те же самые микроорганизмы, что и в группе В, плюс *P. aeruginosa*.

Обострение ХОЗЛ в группе А обозначено как легкое, в группе В — как среднетяжелое и в группе С — как тяжелое. Необходимо еще раз подчеркнуть, что распределение больных по этим группам осуществляется не на основе оценки тяжести клинических проявлений обострения, а на основе наличия или отсутствия перечисленных факторов риска летального исхода и факторов риска синегнойной инфекции. Надо полагать, что тяжесть клинических проявлений обострения в группе В и в группе С в целом возрастает. Однако может случиться и так, что у больного группы А легочная недостаточность, гипоксемия, дыхательный ацидоз выражены в большей степени, чем у больного группы В.

В таблице 2 представлены рекомендации GOLD [7] о составе антибактериального лечения больных с обострениями ХОЗЛ применительно к каждой из этих групп.

В группе А препаратами выбора являются пенициллины, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол. В качестве альтернативных средств используются защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины II и III поколения, кетолиды. У больных группы В применяются β-лактамы в сочетании с ингибитором β-лактамазы или респираторные фторхинолоны *per os* или парентерально. У пациентов с риском синегнойной инфекции применяются ципрофлоксацин, левофлоксацин в высоких дозах или β-лактамы с антисинегнойной активностью.

Бронхолитическая терапия

Принципы применения бронхолитиков в терапии обострений ХОЗЛ в амбулаторных и госпитальных условиях одинаковы — необходимо увеличить дозу и/или частоту приема препаратов короткого действия. При этом предпочтение отдается β₂-агонистам. Если эффект сальбутамола или фенотерола недостаточен, используются комбинированные препараты — β₂-агонисты и антихолинергические препараты короткого действия. Несмотря на то, что существенных различий в эффективности сальбутамола и ипратропиума бромиды не установлено [10], у больных, которые ранее не принимали антихолинергические препараты, назначение ипратропиума в сочетании с сальбутамолом может вызвать дополнительный положительный эффект на бронхиальную проходимость.

В период обострений рекомендуется применение небулайзера или спейсера, при этом не установлено различий в эффективности бронхолитической терапии при использовании ингалятора MDI со спейсером и применении небулайзера [7].

Таблица 1

Группировка больных ХОЗЛ в фазе обострения, имеющих показания к проведению антибактериальной терапии [7]

Группа	Определение	Потенциальные микроорганизмы
Группа А	Легкое обострение: нет факторов риска летального исхода	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Chlamydia Pneumoniae</i> <i>Viruses</i>
Группа В	Среднетяжелое обострение: наличие одного или нескольких факторов риска летального исхода	Группа А плюс присутствие резистентных возбудителей (продуцирующих β-лактамазу, пенициллин-резистентный <i>S. pneumoniae</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i>)
Группа С	Тяжелое обострение: с факторами риска для <i>P. aeruginosa</i> -инфекции	Группа В плюс <i>P. aeruginosa</i>

Таблиця 2

Антибактериальна терапія больних с обострєннями ХОЗЛ [7]

Препараты выбора per os	Альтернативные препараты per os	Парентеральные препараты
<i>Группа А (легкое обострение)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • β-лактамы (пенициллины) • Тетрациклин • Триметоприм/ Сульфаметоксазол 	<ul style="list-style-type: none"> • β-лактамы/ β-лактамаза-ингибитор (амоксциллин/ клавуланат) • Макролиды (Азитромицин, Кларитромицин, Рокситромицин) • Цефалоспорины II—III поколения • Кетолиды (Телитромицин) 	—
<i>Группа В (среднетяжелое обострение)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • β-лактамы/β-лактамаза-ингибитор (амоксциллин/ клавуланат) 	<ul style="list-style-type: none"> • Фторхинолоны (Левифлоксацин, Моксифлоксацин, Гемифлоксацин) 	<ul style="list-style-type: none"> • β-лактамы/β-лактамаза-ингибитор (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) • Цефалоспорины II—III поколения • Фторхинолоны (Левифлоксацин, Моксифлоксацин)
<i>Группа С (тяжелое обострение)</i>		
<p>У больнх с риском Pseudomonas-инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фторхинолоны (Ципрофлоксацин, Левифлоксацин — в высоких дозах) 	—	<ul style="list-style-type: none"> • Фторхинолоны (Ципрофлоксацин, Левифлоксацин — в высоких дозах) или β-лактамы с антисегментарной активностью

В литературе отсутствуют убедительные данные, подтверждающие целесообразность изменения режима применения в базисной терапии бронхолитиков пролонгированного действия (как β₂-агонистов, так и антихолинэргических средств) в период обострения ХОЗЛ.

Метилксантинны относятся к препаратам второго ряда и применяются в виде внутривенной терапии при недостаточной эффективности бронхолитиков короткого действия [8].

Глюкокортикостероиды

Применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) безусловно повышает эффективность лечения больнх с обострєннями ХОЗЛ. ГКС сокращают время купирования обострєння, улучшают функцию внешнего дыхания и уменьшают степень гипоксемии [5, 12]. Системные ГКС назначаются в дополнение к бронхолитической терапии пациентам с ОФВ₁ < 50 % в дозе 30–40 мг (в расчете на преднизолон) ежедневно в течение 7–10 дней [14, 19]. Убедительных доказательств эффективности повышения в период обострєний ХОЗЛ дозы ингаляционных ГКС, применяемых в качестве базисной терапии, пока не получено. Исключения составляют результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности применения небулизированного будесонида, который может составить альтернативу системным ГКС [12].

Важное значение в лечении больнх с обострєннями ХОЗЛ имеют методы коррекции мукоцилиарного клиренса, инфузионная терапия, вспомогательная вентиляция легких, оксигенотерапия и ряд других методов, требующих отдельного обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Наказ № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".* — Київ, 2007. — 146 с.
2. *Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106, № 2. — P. 196–204.
3. *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, № 6 — P. 932–946.

4. *Connors A. F., Dawson N. V., Thomas C.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 154. — P. 959–967.
5. *Davies L., Angus R. M., Carverley P. M.* Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial // *Lancet* — 1999. — Vol. 354. — P. 456–560.
6. *Donaldson G. C., Seemungal T. A., Bhowmik A.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57. — P. 847–852.
7. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.* Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. — 2006. — 76 p.
8. *Mahon J. L., Laupacis A., Hodder R. V.* Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomised study comparing n of 1 trials to standard practice // *Chest.* — 1999. — Vol. 115, № 1 — P. 38–48.
9. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // *Chest.* — 1999. — Vol. 116, № 1 — P. 40–46.
10. *Moayyedi P., Congleton J., Page R. L.* Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 1995. — Vol. 50, № 8 — P. 834–837.
11. *Monso E., Rulz J., Manterola J.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — P. 1316–1320.
12. *Niewoehner D. E., Erbland M. L., Deupree R. H.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/ Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, № 25. — P. 1941–1947.
13. *Pela R., Marchesani F., Agostinelli C.* Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 1998. — Vol. 53, № 3. — P. 262–267.
14. *Rodriguez-Roisin R.* COPD exacerbations. 5: management // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61, № 6 — P. 535–544.
15. *Saint S., Bent S., Vittinghoff E.* Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. — *JAMA.* — 1995. — Vol. 273, № 12. — P. 957–960.
16. *Sethi S., Evans N., Grant B. J.* New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 465–471.
17. *Spencer S., Calverley P. M., Burge P. S.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 698–702.

18. *Stockley R. A., O'Brien C., Pye A.* Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // *Chest.* — 2000. — Vol. 117, № 6 — P. 1638–1645.
19. *Thompson W. H., Nielson C. P., Carvalho P.* Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 154. — P. 407–412.
20. *White A. J., Gompertz S., Stockley R. A.* Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 2003. — Vol. 58. — P. 73–80.
21. *Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26, № 6 — P. 1138–1180.
22. *Wouters E. F.* The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey // *Respir. Med.* — 2003. — Vol. 97. — Suppl. C: S51–59.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

**Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк,
А. Я. Дзюблик**

Резюме

В статье изложены современные принципы лечения больных с обострениями хронического обструктивного заболева-

ния легких. Представлены показания для назначения антибактериальных препаратов, приведена группировка больных в зависимости от факторов риска летального исхода с характеристикой наиболее вероятных инфекционных возбудителей, даны рекомендации о составе антибактериального лечения применительно к каждой группе больных. Изложены принципы применения бронхолитических препаратов и системных глюкокортикоидов.

PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Yu. I. Feshchenko, V. K. Gavrysyuk,
A. Ya. Dzyublik**

Summary

Modern principles of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations have been presented in this article. There have been described indications for administration of antibacterial medications, presented grouping of patients, considering lethality risk factors and characteristic of potential causative microorganisms. The recommendations on choice of antimicrobials for each group of patients have been given. The principles of bronchodilators and corticosteroids use have been delivered.