

Т. А. Перцева ХОЗЛ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Днепропетровская государственная медицинская академия

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является единственной среди ведущих причин смерти, частота которой увеличилась за последние годы.

В соответствии с Руководством GOLD (2008), целью лечения больных ХОЗЛ является облегчение симптомов, предупреждение прогрессирования заболевания, повышение уровня переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни, предупреждение и лечение обострений и уменьшение смертности.

ХОЗЛ является многокомпонентным заболеванием, в развитии которого ключевую роль играет воспаление.

В схеме ступенчатой терапии больных ХОЗЛ активное противовоспалительное лечение с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) было предусмотрено только в стадиях тяжелого (III) и крайне тяжелого (IV) течения. Больным ХОЗЛ I и II стадии рекомендовано симптоматическое лечение бронхолитическими препаратами.

С нашей точки зрения, активную противовоспалительную терапию следует назначать в более ранней (II) стадии — у больных ХОЗЛ умеренной степени тяжести. С этих позиций, оптимальным является применение комбинированного препарата Серетид® (ГлаксоСмитКляйн), включающего ИГКС флутиказона пропионат, оказывающий противовоспалительный эффект, и бронходилататор из группы β_2 -агонистов пролонгированного действия сальметерол.

Еще недавно считалось, что ни один из представленных сегодня на фармацевтическом рынке препаратов не может замедлять снижение функции легких при ХОЗЛ, даже при длительном применении. Единственным эффективным мероприятием считали отказ от курения. Однако наше представление о возможностях медикаментозной терапии в модификации течения ХОЗЛ изменили результаты исследования TORCH (Towards a Revolution in COPD Health). Период наблюдения за пациентами составил 3 года.

Это первое исследование, в котором было показано, что медикаментозная терапия, и в частности, комбинация сальметерола и флутиказона, может замедлять снижение ОФВ₁, а следовательно, и прогрессирование ХОЗЛ. Так, в исследовании TORCH скорость снижения ОФВ₁ была достоверно ниже в группе Серетид® по сравнению с группой плацебо (39 и 55 мл/год соответственно). Если у взрослых практически здоровых лиц ОФВ₁ снижается в среднем на 20–30 мл в год, то показатель, достигнутый в группе комбинированной терапии, является серьезным шагом вперед в ведении пациентов с этой тяжелой патологией.

Следует отметить, что результаты столь масштабного и значимого исследования, как TORCH, не могли не быть отражены в основном международном руководстве по диагностике и лечению ХОЗЛ — GOLD. Последнее обновление этого документа было представлено совсем недавно — в декабре 2009 года. И если еще в предыдущей версии руководства (2008) ИКС рекомендовались для базисной терапии ХОЗЛ только у пациентов со снижением ОФВ₁ ниже 50% от должного и частыми обострениями, то в разделе «Медикаментозная терапия стабильного ХОЗЛ» GOLD 2009 появилось указание на то, что у пациентов с ОФВ₁ меньше 60% (а к ним относятся и больные со II стадией заболевания) фармакотерапия с применением длительнодействующего β_2 -агониста, ИКС и их комбинации уменьшает скорость снижения легочной функции.

При этом следует отметить, что при пересмотре руководства в 2009 году были учтены только основные результаты

исследования TORCH, в то время как данные субанализа, опубликованного в 2009 году и наглядно продемонстрировавшего преимущества раннего начала терапии комбинацией ИКС и β_2 -агониста длительного действия, могут быть рассмотрены только при следующей его редакции.

Таким образом, комбинированная фармакотерапия ингаляционным глюкокортикостероидом флутиказона пропионатом и β_2 -агонистом длительного действия сальметеролом способна замедлить снижение функции легких у больных ХОЗЛ, что открывает перспективы не только для повышения уровня физической активности пациентов, но и увеличения продолжительности их жизни.

Важной составляющей качества жизни больных и прогноза заболевания являются обострения ХОЗЛ.

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, возникает остро и требующим изменений базисной терапии (GOLD, 2008).

Наиболее общая причина обострений ХОЗЛ — это инфекция трахеобронхиального дерева (преимущественно бактериальная). Вместе с тем, в среднем у 1/3 больных (по нашим данным, в 39,4 % случаев) инфекционный возбудитель обострения ХОЗЛ не выделяется. В таблице 1 представлены сравнительные данные о характере и частоте выделенных возбудителей обострения ХОЗЛ по нашим данным, результатам исследований, проведенных в клинике проф. А. Я. Дзюблика, а также сведениям зарубежной литературы.

Таблица 1

Спектр и частота бактериальных возбудителей обострений ХОЗЛ

Патоген	Перцева Т. А., 2008	Бялик Е. Й., 2008 [1]	Зарубежные авторы [2–5]
<i>H. influenzae</i>	38,5	49,1	13,0–46,0
<i>S. pneumoniae</i>	28,9	22,6	7,0–26,0
<i>Haemophilus spp.</i>	7,7	0	0
<i>H. parainfluenzae</i>	5,8	0	2,0–27,0
<i>M. catarrhalis</i>	5,8	13,2	9,0–20,0
<i>P. aeruginosa</i>	5,8	0	1,0–13,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	7,7	16,0	5,0–19,0
<i>S. aureus</i>	0	7,6	1,0–17,0

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований лечения антибиотиками обострений ХОЗЛ продемонстрировали незначительное влияние антибиотиков на функцию легких, 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. 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).

Показания для назначения антибактериальной терапии обострений ХОЗЛ:

- 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.

Как видно из данных таблицы, наиболее частыми возбудителями обострений ХОЗЛ являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Вместе с тем, необходимо отметить, что в последние годы наблюдается увеличение резистентности этих возбудителей к β -лактамам антибиотикам (β -лактамам) — пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам и монобактамам, оказывающими бактерицидный эффект.

Основной механизм резистентности к β -лактамам — ферментативная инактивация, связанная с продукцией микроорганизмами особых ферментов — β -лактамаз, разрушающие антибиотики.

По данным, полученным в нашей клинике, в среднем 15 % штаммов *Haemophilus influenzae* являлись продуцентами β -лактамаз, а из штаммов *Moraxella catarrhalis* все без исключения вырабатывали β -лактамазы.

В настоящее время природные пенициллины (бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин) применяются в лечении только инфекций известной этиологии — лабораторно подтвержденных либо отличающихся характерной клинической картиной. Частота приобретенной резистентности микроорганизмов к природным пенициллинам, связанной с продукцией β -лактамаз, сегодня достигает 60–90 %.

Спектр активности аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин) расширен за счет действия на некоторых представителей семейства Enterobacteriaceae — *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P. mirabilis*.

Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus* spp. По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами. Вместе с тем аминопенициллины также подвержены гидролизу всеми β -лактамазами.

В настоящее время разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы β -лактамаз — клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам.

Антимикробный спектр комбинированных препаратов, содержащих аминопенициллин и ингибитор β -лактамаз (так называемые ингибиторозащищенные аминопенициллины) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а также некоторых анаэробов. Кроме того, ингибиторорезистентные

аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β -лактамаз: стафилококков, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. В связи с этим ингибиторозащищенные пенициллины, и прежде всего — амоксициллин в комбинации с калиевой солью клавулановой кислоты (препарат Аугментин®, ГлассоСмитКляйн), в настоящее время занимают важное место в лечении инфекционных заболеваний дыхательной системы.

В таблице 2 представлена чувствительность основных возбудителей обострения ХОЗЛ к различным антибактериальным препаратам.

Таблица 2

Чувствительность основных микроорганизмов к антибактериальным препаратам (собственные данные, 2008)

Антибактериальный препарат	Чувствительность
<i>Haemophilus</i> spp.	
Ампициллин	85,2 %
Амоксициллин/клавуланат	96,3 %
Мокси-, гатифлоксацин, имипенем	100,0 %
<i>S. pneumoniae</i>	
Оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон	100,0 %
Эритромицин	93,3 %
Клиндамицин	100,0 %
Тетрациклин	100,0 %
Ко-тримаксозол	76,9 %
Мокси-, гатифлоксацин, ванкомицин, имипенем	100,0 %
<i>M. catarrhalis</i>	
Ампициллин	0 %
Амоксициллин/клавуланат	100,0 %

По мнению экспертов ВОЗ, препаратом выбора в лечении инфекционного обострения ХОЗЛ в настоящее время является амоксициллин/клавуланат (Аугментин®). Его преимущества обусловлены следующими свойствами:

- высокая активность в отношении *H. influenzae* (основного возбудителя при обострении ХОЗЛ) и других продуцентов β -лактамаз;
- эффективность в отношении пенициллин-резистентных и макролид-резистентных штаммов *S. pneumoniae*;
- дополнительная антианаэробная активность;
- увеличение безрецидивного интервала;
- высокая эффективность пероральных форм и возможность проведения ступенчатой терапии.

AGMT/10/UA/13.04.2010/3376

Печатается при поддержке ГлассоСмитКляйн