

А. Я. Дзюблик, Я. А. Дзюблик
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ
ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Хроническое обструктивное заболевание лёгких (ХОЗЛ) по-прежнему остаётся в центре внимания многих специалистов мира. И, несмотря на проведенные в последнее время многочисленные научные исследования, современное понимание этапов и механизмов формирования, а также прогрессирования данной патологии, всё ещё остаётся неполным. Именно поэтому в рекомендациях, приведенных в основополагающем на сегодняшний день документе GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease), главной задачей на ближайшее время является разработка и проведение научных исследований в рамках четырёх компонентов менеджмента (ведения и лечения) больных ХОЗЛ [1]. К ним относятся: 1) мониторинг и оценка особенностей течения ХОЗЛ; 2) установление и устранение факторов риска формирования заболевания; 3) управление течением ХОЗЛ и лечение в стабильную фазу заболевания; 4) управление течением ХОЗЛ во время обострения патологического процесса. Особенно важен и сложен последний компонент менеджмента, поскольку именно обострения являются ведущей причиной прогрессирования заболевания, госпитализации пациентов, ухудшения качества их жизни, смертности и увеличения экономических затрат при этой патологии [2, 3].

Наиболее частая причина обострения ХОЗЛ (около 80 %) — это инфекция трахеобронхального дерева, которая в большинстве случаев вызывается бактериальными возбудителями [4]. Вместе с тем, их роль в обострении данного заболевания продолжает обсуждаться. С одной стороны, приблизительно у 50 % больных во время обострения при проведении бронхоскопии из нижних дыхательных путей выделяют бактериальные возбудители в концентрации более 10⁶ КОЕ, а с другой — значительная часть пациентов имеет бактериальную колонизацию слизистой бронхов и в стабильную фазу болезни [5, 6]. Хотя, по мнению многих специалистов, и сама колонизация воздухоносных путей является причиной прогрессирования эндобронхального воспаления, обусловленного высвобождением продуктов микробного происхождения и ответным «выбросом» провоспалительных медиаторов [7, 8]. Помимо того, микроорганизмы вырабатывают субстанции, приводящие к развитию цилиарной дисфункции, стимулирующие гиперсекрецию слизи и оказывают прямое повреждающее действие на эпителий дыхательных путей.

В настоящее время для объяснения патогенеза обострений ХОЗЛ используется гипотеза «порочного круга», объясняющая связь между периодически возрастающей «микробной нагрузкой» на дыхательные пути и переходящим усугублением клинических проявлений заболевания [9, 10]. Таким образом, в основе инфекционного

обострения ХОЗЛ лежит усугубление воспаления в бронхах, что позволяет рассматривать его и обострение хронического бронхита как единый патологический процесс, имеющий общие причины возникновения и подходы в лечении [9, 11].

Итак, основу лечения больных с инфекционным обострением ХОЗЛ составляют антибактериальные препараты, которые назначают с учётом их фармакодинамики и фармакокинетики, а также доказательств их клинической и бактериологической эффективности в ходе рандомизированных контролируемых исследований [12]. Вместе с тем, и сегодня подавляющее большинство врачей в мире используют эти лекарственные средства при любом обострении ХОЗЛ. Такой подход, к сожалению, способствует тому, что антибактериальные препараты более чем в 50 % случаев используются нерационально, что приводит к росту резистентности бактериальных возбудителей, повышению частоты побочных и токсических реакций, удлинению сроков лечения, а также повышению его стоимости.

За последние 40 лет было выполнено большое число рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований, ставивших целью доказать терапевтическое превосходство антибиотикотерапии над плацебо при обострении ХОЗЛ. При этом был отмечен положительный эффект антибиотиков у больных с увеличением выраженности трёх кардинальных симптомов: одышки, объёма мокроты и ее гнойности [13]. Положительный эффект отмечался, кроме того, у пациентов, которые имели увеличение выраженности двух из этих кардинальных симптомов. Исследования, проведенные у амбулаторных пациентов с обострением ХОЗЛ, показали взаимосвязь между наличием гнойной мокроты и присутствием в ней бактерий, что в сочетании с усилением одышки или увеличением объёма мокроты предполагает использование антибиотика [14]. Эффективность антибактериальной терапии при лечении обострений ХОЗЛ у больных, нуждающихся в респираторной поддержке, была проанализирована S. Nouria и соавт. [15]: приём антибиотиков сопровождался достоверным снижением летальности (4 % в группе пациентов, принимавших офлоксацин, и 22 % в группе пациентов, принимавших плацебо).

На основании приведенных данных, были предложены следующие показания к назначению антибиотиков при ХОЗЛ: 1) у больных с обострением заболевания, при наличии трёх кардинальных симптомов — усиление одышки, увеличение объёма и степени гнойного характера мокроты; 2) у больных с обострением ХОЗЛ, при наличии двух кардинальных симптомов, один из которых — увеличение степени гнойности мокроты; 3) у пациентов с тяжёлым обострением ХОЗЛ, которым требуется механическая вентиляция лёгких (инвазивная

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

Все пациенты с инфекционным обострением ХОЗЛ, нуждающиеся в антибактериальной терапии, согласно рекомендациям GOLD [1], подразделяются на три группы. Группу А составляют больные с лёгким обострением без факторов риска летального исхода. В этой группе возбудителями могут быть: гемофильная палочка, пневмококк, моракселла катаралис, хламидия пневмонии и вирусы. В группу В входят больные со среднетяжёлым обострением при наличии одного или нескольких факторов риска летального исхода. У них возбудителями являются те же микроорганизмы, что и в группе А + пенициллинорезистентный пневмококк и представители семейства энтеробактерий. Группу С составляют пациенты с тяжёлым обострением при наличии фактора риска синегнойной инфекции. В этой группе возбудителями являются те же микроорганизмы, что и в группе В + синегнойная палочка.

В группе А препаратами выбора являются: β -лактамы (амоксциллин), тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол. В качестве альтернативных средств используются защищённые аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины II-III поколений, кетолиды. У больных группы В применяются защищённые аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат), а в качестве альтернативы — респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). У пациентов с риском синегнойной инфекции используются ципрофлоксацин или левофлоксацин в высоких дозах. Парентерально также могут применяться β -лактамы с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим, карбапенемы).

Таким образом, в приведенных международных рекомендациях важная роль при инфекционном обострении ХОЗЛ отводится амоксициллину/клавуланату (Аугментину™), который у больных группы В является препаратом выбора, а группы А — альтернативным препаратом. Одно из центральных мест занимает данный антибиотик и в национальных рекомендациях, утверждённых приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. [16]. При этом, амоксициллин/клавуланат рассматривается как препарат выбора у больных ХОЗЛ старше 65 лет, с частотой обострения 4 и более раз на протяжении года, с наличием сопутствующих заболеваний и ОФВ₁ в пределах 30–50 % от должных значений. Как правило, такие рекомендации, особенно международные, базируются на результатах многоцентровых рандомизированных хорошо контролируемых проспективных исследований, т.е. методах доказательной медицины. В этом плане особое место занимает исследование, выполненное F.J. Martinez et al. [17]. Авторами детально была изучена клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность амоксициллина/клавуланата в сравнении с левофлоксацином у больных с I или II типом обострения ХБ/ХОЗЛ по N. R. Antonisen et al. [13]. По дизайну это исследование было проспективным рандомизированным слепым в параллельных группах. Оно выполнялось в 73 центрах США. В исследование было включено 369

больных с осложнённым течением ХБ/ХОЗЛ (при наличии снижения ОФВ₁ менее 50 % должной величины, либо ОФВ₁ в пределах 50–65 % должного значения при наличии сопутствующих заболеваний и/или 4-х и более обострений в год), из которых 187 пациентов получали левофлоксацин в дозе 750 мг один раз в сутки на протяжении 5 дней и 182 — амоксициллин/клавуланат в дозе 875/125 мг два раза в сутки на протяжении 10 дней.

Клиническая эффективность на 17–26 день наблюдения в группе больных, получавших левофлоксацин, составила 79,2 %, а в группе больных, получавших амоксициллин/клавуланат, — 81,7 % ($p > 0,05$). Соответственно на 40–45 день наблюдения клиническая эффективность составила 80,4 % и 82,7 % ($p > 0,05$).

Всего у 369 больных был выделен 341 штамм микроорганизмов: 172 штамма от 125 пациентов, принимавших левофлоксацин, и 169 штаммов от 123 пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат. Общая чувствительность выделенных культур к левофлоксацину составила 95,5 %, а к амоксициллин/клавуланату — 89,8 %. По окончании курса антибиотикотерапии частота эрадикации возбудителя в исследуемых группах соответственно составила — 81,4 % и 79,8 % ($p > 0,05$). Важно отметить и тот факт, что частота эрадикации *Haemophilus influenzae* при лечении амоксициллин/клавуланатом достигала 100 %, а при использовании левофлоксацина — 83,3 %.

Оба режима антибактериальной терапии были практически одинаково безопасны: частота нежелательных явлений, непосредственно связанных с приёмом исследуемого препарата, не превышала 9 %. Наиболее частым нежелательным явлением была диарея. На основании полученных данных, авторы сделали вывод об одинаковой клинической и бактериологической эффективности изучаемых антибиотиков у больных с обострением осложнённого течения ХОЗЛ.

Следует, однако, отметить, что согласно рекомендациям Европейского Медицинского Агенства (ЕМЕА), пероральные фторхинолоны при синуситах, обострениях ХОЗЛ и внегоспитальных пневмониях следует назначать только в случаях, когда другие антибиотики не могут быть использованы или неэффективны [18].

В исследовании, проведенном российскими учеными [19], была изучена клиническая и микробиологическая эффективность амоксициллина/клавуланата в сравнении с азитромицином или кларитромицином в лечении больных с инфекционным обострением ХОЗЛ. В каждую из двух групп включили по 20 больных. В результате было установлено, что больные, принимавшие амоксициллина/клавуланат, быстрее достигали ремиссии и её продолжительность была больше ($263 \pm 107,1$ дней), чем в группе пациентов, лечившихся макролидами ($164,9 \pm 112,2$ дней). Эрадикация возбудителя к 5 дню терапии у больных, принимавших амоксициллина/клавуланат и макролид, соответственно составила 92 % и 30 %. Эти результаты позволили авторам отметить преимущество амоксициллина/клавуланата по сравнению с макролидами как в отношении клинической, так и микробиологической эффективности.

В журнале американской ассоциации гериатров в 2010 опубликованы рекомендации по антибактериаль-

ной терапии пожилых пациентов с инфекционным обострением ХОЗЛ/ХБ. Известно, что с возрастом риск развития данной патологии заметно увеличивается. В 70 % случаев у пожилых пациентов с ХОЗЛ/ХБ определяется инфекция (вирусная, бактериальная или вирусно-бактериальные ассоциации). Кроме того, риск возникновения резистентности возбудителей выше, чем в целом в популяции. Мета-анализ рандомизированных исследований показывает, что амоксициллин/клавуланат занимает важное место среди препаратов выбора для пациентов групп А и В с учетом эффективности и риска осложнений антимикробной химиотерапии [20].

На 20 конгрессе Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID), состоявшемся в Вене 10–13 апреля 2010 г., были представлены материалы изучения антибиотикорезистентности актуальных возбудителей инфекций нижних дыхательных путей в России (рис.). В период с 1999 по 2009 в 23 городах было собрано 2449 штаммов *S. pneumoniae*. Частота устойчивых к амоксициллин/клавуланату штаммов пневмококка составила в 1999–2003 гг. — 0 %; 2004–2005 гг. — 0,3 %; 2007–2009 гг. — 0,6 %. Все изученные штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* также были чувствительны к амоксициллин/клавуланату. В то же время отмечен рост резистентности пневмококка в России к цефтриаксону/цефотаксиму с 1,8 % (1999–2003гг.) до 4,4 % (2007–2009гг.) и макролидам с 2 % до 10 % соответственно [21].

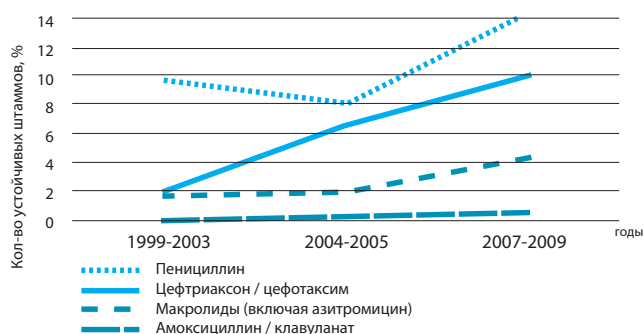


Рис. Рост устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам в России (23 города, 2449 штаммов) [21]

Таким образом, несмотря на бытующее мнение у отдельных специалистов о якобы снижающейся эффективности амоксициллин/клавуланата (Аугментин[™]) у больных с бактериальными обострениями ХБ/ХОЗЛ в последние годы, результаты представленных исследований достаточно убедительно свидетельствуют об обратном, что позволяет рекомендовать данный антибиотик для широкого применения у этого контингента пациентов.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2009*: [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.goldcopd.org/>.
2. *Spencer, S.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD [Text] / S. Spencer, P. Calverley, P. Burge // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 698–702.
3. *Wouters, E.* The burden of COPD in the Netherlands: results from the Confronting COPD survey [Text] / E. Wouters // *Respir. Med.* — 2003. — Vol. 97. — Suppl. C: S51–S59.
4. *Leeper, K.* The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / K. Leeper, A. Jones, G. Tillotson // *Chest.* — 1997. — Vol. 112. — P. 21–27.
5. *Pela R.* Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation [Text] / R. Pela, F. Marchesani, C. Agostinelli // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 1998. — Vol. 53, № 3. — P. 262–267.
6. *Перцева, Т. О.* Роль фактора «інфекція/колонізація» у формуванні та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // *Медичні перспективи.* — 2006. — Том XI, № 3. — С. 11–15.
7. *Seemungal, T.* Time course and recovery of exacerbations in patients with COPD [Text] / T. Seemungal, G. Donaldson, A. Bhowmik et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 1608–1613.
8. *Stoller, J.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Stoller // *The New England J. of Medicine.* — 2002. — Vol. 346. — P. 988–994.
9. *Sethi, S.* Chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Sethi, T. Murphy // *The New England Journal of Medicine.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1969–1970.
10. *Pela, R.* Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation [Text] / R. Pela, F. Marchesani, C. Agostinelli et al. // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 1998. — Vol. 53. — P. 262–267.
11. *Burge, S.* COPD exacerbations: definitions and classifications [Text] / S. Burge, J. Wedzicha // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21 (Suppl. 41). — P. S46–S53.
12. *Saint, S.* Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis [Text] / S. Saint, S. Bent, E. Vittinghoff // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273, № 12. — P. 957–960.
13. *Antonisen, N. R.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. R. Antonisen, J. Manfreda, C. P. Warren // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106, № 2. — P. 196–204.
14. *Stockley, R. A.* Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD [Text] / R. A. Stockley, C. O'Brien, A. Pye // *Chest.* — 2000. — Vol. 117, № 6. — P. 1638–1645.
15. *Nouria, S.* Once daily oral ofloxacin in COPD exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomized placebo-controlled trial [Text] / S. Nouria, M. Marghli, M. Belghith et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 2020–2025.
16. *Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.* «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
17. *Martinez, F.* Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg [Text] / F. Martinez, R. Grossman, N. Zadeikis et al. // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1001–1010.
18. *Siempos, I. I.* Treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Expert Opin. / I. I. Siempos, A. Michalopoulos, M. E. Falagas // *Pharmacother.* — 2009. — 10 (7). — P. 1173–1182.
19. *Dvoretiskii, L.* Clinicomicrobiological monitoring of patients with exacerbation of chronic bronchitis treated with antibacterial drugs [Text] / L. Dvoretiskii, N. Dubrovskaya, S. Grudinina, O. Filimonova, S. Iakovlev et al. // *Ter. Arkh.* — 2006. — Vol. 78(3). — P. 25–35.
20. *Albertson, T. E.* The diagnosis and treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis [Text] / Albertson T. E, Louie S, Chan A. L. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2010. — Vol. 58(3). — P. 570–579.
21. *Kozlov, R.* Current and future issues in resistance of respiratory pathogens: is the horizon still bright? 20 ESCMID Congress, Vienna, Austria, 10–13 Apr 2010 [Text] / R. Kozlov // *Clinical microbiology and infection.* — 2010. — Vol. 16, Suppl. 2. — P. 42.

AGMT/10/UA/29.06.2010/3637

Печатається при підтримці компанії ГлаксоСмיתКляйн