

Л. В. Юдина
ИНФЕКЦИОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ХОЗЛ: КАКОЙ АНТИБИОТИК ПРЕДПОЧЕСТЬ?

Проблемы своевременной диагностики и лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) по-прежнему актуальны во всем мире. Для ХОЗЛ характерно хроническое неуклонно прогрессирующее течение с постепенным развитием дыхательной недостаточности и различной степени инвалидизации. Это заболевание является одной из ведущих причин смертности [5].

Развитие обострений ХОЗЛ часто служит основной причиной обращений за медицинской помощью. Частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОЗЛ, а также темпы прогрессирования заболевания. Каждое обострение усугубляет прогрессирование этого тяжелого заболевания, тем самым ускоряя и утяжеляя развитие дыхательной недостаточности. Тяжелые обострения представляют угрозу для жизни пациента и являются причиной летальных исходов.

Инфекционное обострение ХОЗЛ можно определить как декомпенсацию респираторного статуса больного вследствие превышения порога бактериальной нагрузки бронхиальной слизистой, что проявляется усугублением клинической симптоматики, усилением бронхиальной обструкции и ухудшением качества жизни.

Среди основных причин обострений ХОЗЛ удельный вес инфекционных обострений заболевания достигает 80 %, из которых на долю бактериальных агентов приходится около 50 % [1].

Несмотря на издание ряда национальных и международных руководств, основывающихся на принципах доказательной медицины, ряд вопросов, касающихся проведения антибактериальной терапии при обострениях ХОЗЛ, остаются дискуссионными. Обсуждаются вопросы:

- о роли бактерий в развитии обострений ХОЗЛ;
- об определении клинических и биологических маркеров, позволяющих выявить различия между бактериальной причиной и иными факторами обострений ХОЗЛ;
- об эффективности тех или иных антибактериальных препаратов в сравнении друг с другом и плацебо;
- о том, антибиотик какой группы отдать предпочтение при обострении ХОЗЛ;
- применение какой группы антибактериальных препаратов целесообразно у больных ХОЗЛ с сопутствующей патологией.

В возникновении многих обострений хронического бронхита (ХБ)/ХОЗЛ важная роль отводится инфекции. Диагностика обострений ХБ/ХОЗЛ не требует от врача каких-либо дополнительных исследований и основана лишь на тщательном анализе клинического течения заболевания, данных объективного исследования по сравнению с исходным (предшествующим) статусом. С помощью этих критериев становится возможным не только клинически верифицировать инфекционное

обострение, но и ориентировочно определить его тяжесть. Для решения вопроса о необходимости назначения антибиотиков (АБ) важно знать основные симптомы обострения.

Обострение ХОЗЛ характеризуется нарастанием одышки, усилением кашля, нарастанием числа свистящих хрипов, увеличением продукции мокроты и повышением ее гнойности, появлением заложенности в грудной клетке, появлением периферических отеков [2, 3]. Эти симптомы условно можно разделить на основные (усиление кашля, увеличение объема мокроты, появление гнойной мокроты) и дополнительные (лихорадка, усиление кашля, усиление хрипов в легких, увеличение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20 % по сравнению с теми, которые определялись у больного до обострения). Наличие у больного гнойной мокроты (появление или усиление гнойности) или увеличение ее количества, а также признаки дыхательной недостаточности свидетельствуют о высокой бактериальной нагрузке слизистых оболочек бронхиального дерева и позволяют расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХОЗЛ. Клиническим маркером выраженного воспаления нижних отделов респираторного тракта с наличием большого количества микроорганизмов является выделение гнойной мокроты. С позиций клинициста наличие зеленоватой (гнойной) мокроты у больных ХОЗЛ в противоположность светлой (слизистой) мокроте считается одним из надежных и самых простых признаков инфекционного воспаления, которое и является показанием к назначению антибактериальных препаратов. У амбулаторных больных с ХОЗЛ имеется тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов. Поэтому в клинической практике наличие гнойной мокроты остается основным клиническим маркером инфекционного обострения ХОЗЛ. Современные рекомендации по лечению ХОЗЛ (GOLD, 2010) указывают, что показанием к назначению АБ больным ХОЗЛ считается диагностика инфекционного обострения, отвечающая критериям N. R. Anthonisen [2, 3]. Наилучший эффект достигается при I и II типе обострений по N. R. Anthonisen. Эффективность антибактериальных препаратов прямо пропорциональна тяжести обострения болезни, и она максимально выражена при обострении ХБ/ХОЗЛ I типа (эффективность антибиотикотерапии — 63 %, а плацебо — только 43 %). Показанием для назначения АБ может быть также наличие двух из вышеперечисленных признаков (II тип обострения), но обязательным симптомом при этом должно быть наличие гнойной мокроты. Назначение антибиотиков при ХБ/ХОЗЛ обосновано, т.к. на 77 % снижает смертность в ближайшем периоде, на 53 % уменьшается риск неудач в терапии обострений ХОЗЛ и на 44 % уменьшается гнойность мокроты [10]. У больных с легкими обострениями ХОЗЛ антибиотики не

вливают на эффективность лечения т.к. не все обострения имеют бактериальную природу [3, 4].

Цель антибиотикотерапии при инфекционных обострениях ХОЗЛ заключается в эрадикации возбудителя. Выявлена четкая зависимость между степенью эрадикации и клинической эффективностью антибиотиков у больных ХОЗЛ. Назначение адекватного антибактериального препарата, обеспечивающего микробную эрадикацию, следует расценивать не только как способ купирования текущего, но и как профилактику последующих инфекционных обострений заболевания.

Пациенты с ХОЗЛ более чувствительны к развитию бактериальных инфекций бронхиального дерева по сравнению с больными бронхиальной астмой. Бактерии, попадающие в просвет бронхиального дерева, фиксируются на слизи, что является первым шагом для проникновения в слизистую оболочку. Наличие гиперсекреции слизи, присутствующей у всех пациентов с ХОЗЛ, создает благоприятные возможности для колонизации бактерий за счет высокой адгезирующей способности слизи и низкого мукоцилиарного клиренса.

Основными этиологически значимыми микроорганизмами инфекционных обострений ХОЗЛ являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, реже — *Staphylococcus (S.) aureus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. С учетом этого выбранный препарат должен обладать достаточной активностью против указанных возбудителей.

В свете современных требований к АБ, назначаемым больным с обострением ХОЗЛ, оптимальным следует считать препараты со следующими свойствами:

- антимикробная активность против основных бактериальных возбудителей;
- высокая концентрация антибиотика в слизистых оболочках респираторного тракта;
- безопасность и хорошая переносимость;
- удобный режим дозирования.

В настоящее время для лечения обострений ХБ/ХОЗЛ обычно рекомендуются 3 группы препаратов:

- бета-лактамы — амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуросим аксетил, цефаклор),
- макролиды (klarитромицин, азитромицин, спирамицин),
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), что предписано в приказе МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 [6].

Назначение АБ больным с обострением ХОЗЛ осуществляется эмпирически без идентификации возбудителя. Следует иметь в виду, что результаты лечения зависят при прочих равных условиях от своевременности начатой антибактериальной терапии: чем раньше она назначается, тем быстрее купируется обострение, снижается риск госпитализаций. Поскольку АБ терапия обострений ХОЗЛ носит эмпирический характер, при выборе оптимального препарата целесообразна стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения.

При нетяжелом обострении у пациентов моложе 65 лет с частотой обострений меньше 4 раз в год, при отсутствии сопутствующих заболеваний и ОФВ₁ больше

50 % от должных, наиболее значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* или атипичная флора. Препаратами выбора у этой группы больных считаются аминопенициллины (амоксициллин) или современные макролиды. При неэффективности бета-лактамов или аллергии на них в качестве альтернативных препаратов назначаются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Следующая группа пациентов — это, как правило, лица зрелого и пожилого возраста, часто с наличием сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, заболевания ЖКТ и др.), что может способствовать более частому развитию обострений заболевания и усилению их тяжести. Возникновение рецидивов наиболее характерно для пациентов с выраженной одышкой, а также с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Наличие сопутствующей патологии при ХОЗЛ требует повышенного внимания к возможности развития тех или иных побочных эффектов при проведении антибактериальной терапии. Поэтому при выборе АБ необходимо учитывать не только степень тяжести обострения ХОЗЛ, но и спектр нежелательных лекарственных реакций, возникающий при его приеме. При выборе антибактериального препарата следует также учитывать то, что пожилые люди с сопутствующей патологией часто применяют и другие лекарственные средства. Это требует тщательного подбора АБ, который, во-первых, был бы достаточно безопасным, а, во-вторых, был совместимым с другими лекарственными препаратами. У пациентов старше 65 лет, с частотой обострений более 4 раз в году, с наличием сопутствующих заболеваний, показателями ОФВ₁ в пределах 50–30 % от должной с наибольшей вероятностью основными возбудителями является грамотрицательная флора (*H. influenzae*, *Enterobacteriaceae*) или *S. pneumoniae*. Поэтому в качестве выбора препаратами первого ряда рекомендовано использовать защищенный аминопенициллин (амоксициллин/клавулановая кислота) или цефалоспорин II поколения в таблетированной форме. В качестве альтернативного препарата рекомендуются респираторные фторхинолоны, которые применяются у большинства больных ХБ/ХОЗЛ.

Амоксициллин/клавулановая кислота имеет ряд преимуществ при обострении ХБ/ХОЗЛ, так как препарат активен в отношении основных возбудителей и защищен от действия бета-лактамаз (частота штаммов *H. influenzae*, продуцирующих бета-лактамазы, в некоторых регионах достигает 30 %). Кроме того, амоксициллин/клавулановая кислота оказывается эффективной в отношении *S. pneumoniae* с низкой чувствительностью к пенициллину. Такая активность обусловлена оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата, позволяющими создавать высокую подавляющую концентрацию для резистентного *S. pneumoniae* при приеме 2 раза в день (по 875/125 мг) [1, 2].

Амоксициллин/клавуланат прошел проверку временем. На рынке он находится уже 30 лет, оставаясь препаратом первого ряда для лечения пациентов с тяжелыми инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП). Данный факт обусловлен незначительной устойчивостью к

этому препарату (0,1–0,3 %) *Streptococcus pneumoniae*, по данным исследования ПеГАС.

О высокой активности этого препарата свидетельствуют и данные исследования Alexander Proeject, проведенного в 26 странах мира на протяжении трех лет (1998–2000). Результаты исследования показали, что в среднем 19,6 % штаммов *H. influenzae* продуцируют β-лактамазы, при этом в России данный показатель составлял 4,2 %, в США — 29,6 % (данных по Украине, к сожалению, нет). Наиболее активными антибактериальными агентами в отношении *H. influenzae*, по результатам исследования Alexander Proeject, (уровень чувствительности более 97,5 %) были амоксициллин/клавуланат и респираторные фторхинолоны. Чувствительными к пенициллину оказались 93,8 % российских штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Исходя из этих данных, амоксициллин/клавуланат был признан препаратом первого ряда для лечения тяжелых ИНДП в 26 странах мира и в настоящее время его часто используют в качестве эталона для оценки эффективности других препаратов.

Сравнение эффективности антибактериальных препаратов при ХОЗЛ было проведено Martinez F. J. и соавт. [7]. Пациенты с острым бактериальным обострением ХОЗЛ были стратифицированы на группы в зависимости от проводимого лечения. Больные с неосложненным ХОЗЛ (ОФВ₁ ≥ 50 % от должных величин, количество обострений < 4 раз в году) были рандомизированы следующим образом: одна группа получала левофлоксацин 750 мг один раз в день 3 дня, вторая — азитромицин 500 мг первый день, затем по 250 мг 2–5 дней. Пациенты с осложненным ХОЗЛ (ОФВ₁ < 50 % от должных величин или ОФВ₁ 50–65 % от должных с наличием сопутствующей патологии; или более 4 обострений в год) получали левофлоксацин 750 мг в сутки 5 дней или амоксициллин/клавуланат 875/125 дважды в сутки 10 дней. В начале исследования оценивались симптомы заболевания и симптомы обострения ХОЗЛ. Мокрота исследовалась при наличии ≥ 25 полиморфноядерных нейтрофилов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения. Использовали рентгенографию грудной клетки для исключения пневмонии, общий анализ крови и спирометрическое исследование. Клинические проявления заболевания и симптомы обострения оценивались на протяжении лечения АБ (3–6 день). После проведенной антибактериальной терапии состояние больного оценивалось на 10–19 день при неосложненном течении болезни и на 17–26 день — при осложненном течении ХОЗЛ. В дальнейшем ситуацию оценивали на 35–40-й день при неосложненном течении и на 40–45-й день — при осложненном.

Всего под наблюдением находилось 763 пациента с бактериальным обострением ХОЗЛ. У 394 течение заболевания было неосложненным (192 человека получали левофлоксацин, 202 — азитромицин), у 369 — осложненным, то есть все пациенты этой группы страдали различными сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа, заболевания вен и суставов и т.д.), 187 из них принимали левофлоксацин, 182 — амоксициллин/клавуланат.

Клиническая эффективность после лечения лево-

флоксацином у больных тяжелым течением ХОЗЛ составила 79,2 % и 81,7 % — после лечения амоксициллин/клавулановой кислотой (рис.). Из этого следует, что левофлоксацин был сопоставим по эффективности с амоксициллином/клавулановой кислотой.

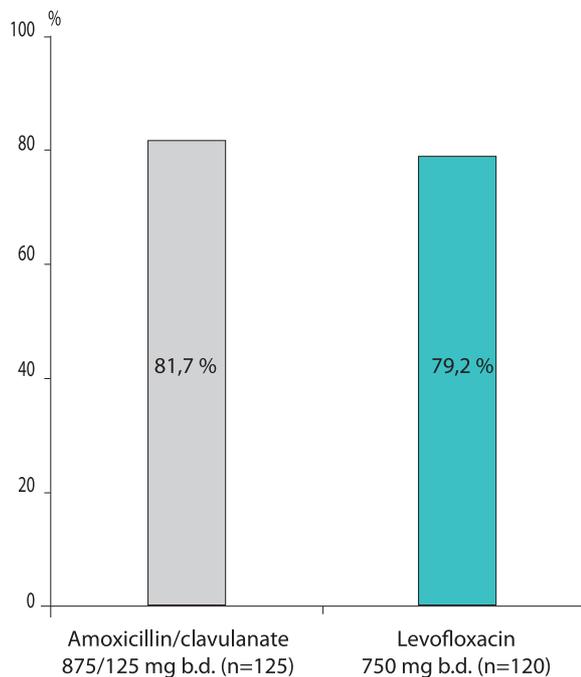


Рис. Сопоставимый клинический эффект антибактериальной терапии обострения ХОЗЛ при лечении левофлоксацином и амоксициллин/клавулановой кислотой

Бактериологический эффект оценивали по эрадикации *H. influenzae*, так как именно гемофильная палочка является самым значимым микроорганизмом при обострении ХОЗЛ. При назначении амоксициллин/клавулановой кислоты эрадикация возбудителя была получена в 100 %, а при лечении левофлоксацином — в 83,3 %.

Данные о резистентности респираторных патогенов к макролидам неоднородны и отличаются в разных странах. Но нельзя не заметить значительный рост этого показателя в последние годы. Результаты исследования ПеГАС (2003–2005 гг., Россия) говорят, что резистентность макролидов к *Streptococcus pneumoniae* не превышает 6,4 %. Исследование же Martinez F. J. с соавт., (2005) показало, что 34,8 % пневмококков были резистентны к азитромицину, что, бесспорно, следует учитывать при выборе антибактериального препарата для лечения инфекционного обострения больных ХОЗЛ тяжелого течения.

Немаловажное значение при назначении антибиотикотерапии имеет и частота нежелательных побочных эффектов. В общей группе пациентов, леченных левофлоксацином, нежелательные явления наблюдались в 8,7 % случаев, а в группе больных, принимавших амоксициллин/клавулановую кислоту — в 8,9 % (чаще всего была зарегистрирована диарея). Таким образом, препараты сравнения не имели ни клинических, ни бактериологических (в плане эрадикации *H. influenzae*) преимуществ перед группой пациентов, принимавших амоксициллин/клавуланат. Количество побочных действий

препаратов обеих групп было сравнимым. Поэтому даже у тяжелых больных ХОЗЛ с сопутствующей патологией амоксициллин/клавуланат остается препаратом первого выбора при инфекционном обострении заболевания.

При более тяжелых обострениях (выраженная дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), требующих нередко госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес перечисленных микроорганизмов снижается и увеличивается доля грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa*. Значительно чаще выявляются штаммы *H. influenzae*, продуцирующие β-лактамазы.

Факторами риска колонизации *P. aeruginosa* при обострении ХОЗЛ являются:

- частые назначения антибиотиков (не менее 4 раз за последний год),
- тяжесть обострений (ОФВ₁ < 30 % от должного),
- выделение данного микроорганизма при предыдущих обострениях или колонизация в стабильном периоде заболевания.

В данной ситуации рекомендовано использовать фторхинолон II поколения ципрофлоксацин или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин в больших дозах), можно применить бета-лактамы с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) в комбинации с аминогликозидом (лучше — амикацином).

Пациентам, у которых не предполагается наличие синегнойной инфекции фторхинолоны являются препаратами второго ряда. К сожалению, в последнее время наметилась тревожная тенденция: лечение больных как внегоспитальной пневмонией, так и инфекционным обострением ХОЗЛ доктора предпочитают начинать именно с препаратов второго ряда, что не оправдано. Преимуществом данной группы препаратов является наличие бактерицидного эффекта, активность в отношении лекарственно устойчивых штаммов *S. pneumoniae*, активность в отношении типичных и «атипичных» возбу-

дителей инфекций дыхательных путей. Широкий спектр активности фторхинолонов, без сомнения, полезен у пациентов «групп риска», однако начинать лечение со столь активного антибиотика не целесообразно.

Таким образом, согласно приказу № 128 от 19.03.2007 г. для лечения инфекционного обострения ХБ/ХОЗЛ рекомендовано использовать препараты трех групп (бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны). Препаратами первой линии являются аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины второго поколения. При неэффективности препаратов первого ряда необходимо использовать респираторные фторхинолоны. У пациентов ХОЗЛ средней тяжести и тяжелого течения препаратами выбора продолжают оставаться защищенные аминопенициллины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий, Л. И. Практические аспекты антибактериальной терапии [Электронный ресурс] / Л. И. Дворецкий. Режим доступа: <http://www.lvach.ru/2003/03>
2. Anthonisen, N. R. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. R. Anthonisen, J. Manfreda, C. P. W. Warren // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106. — P. 196–204.
3. Авдеев, С. Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия [Текст] / С. Н. Авдеев // *РМЖ.* — 2003. — № 11. — С. 1205–1211.
4. Авдеев, С. Н. Когда и почему нужны антибиотики при хронической обструктивной болезни легких? [Электронный ресурс] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин. Режим доступа: <http://www.rmj.ru/Kah/t3/n1-2/5.htm>
5. Фещенко, Ю. И. Фармакотерапия больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик // *Український пульмонологічний журнал.* — 2008. — № 2. — С. 5–8.
6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст] / Київ. — 2007. — 146 с.
7. Martinez, F. J. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg [Text] / F. J. Martinez, R. F. Grossman, N. Zadeikis // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25, № 6. — P. 1001–1010.
8. Козлов, Р. С. Антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций дыхательных путей: существует ли решение проблемы? [Текст] / Р. С. Козлов // *Здоров'я України.* — 2008. — № 22/1. — С. 32–33.