

С. С. Симонов, Г. Б. Капитан
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО
ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Хронический бронхит (ХБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания человека. Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, этой патологией страдают от 10 до 20 % взрослого населения, причём среди хронических неспецифических заболеваний легких на её долю приходится 30–60 % [1, 2]. Распространённость ХБ в Украине в 2012 г. составляла 2912,5 случая на 100 тыс. взрослого населения. Болезнь поражает, как правило, наиболее работоспособную часть населения (20–40 лет) и наносит значительный материальный и социальный ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но и с потерей трудоспособности [3].

Согласно современным представлениям, ХБ — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся повышенной продукцией мокроты, изменением её физико-химических свойств и хроническим кашлем в течение 3 мес в году на протяжении 2 последовательных лет [4].

Течение ХБ характеризуется периодическим возникновением обострений заболевания, которые являются основной причиной ухудшения качества жизни пациента и прогрессированием патологического процесса [5]. Более 80 % обострений ХБ имеет инфекционную природу. Наиболее значимыми патогенами в возникновении обострений заболевания являются бактериальные возбудители, доля которых составляет 50–60%. Среди них ведущее место принадлежит *Haemophilus influenzae* (30–50 %), *Streptococcus pneumoniae* (14–30 %) и *Moraxella catarrhalis* (15–17 %) [6, 7].

Существенна также роль вирусных возбудителей, на долю которых приходится около 30–40 % всех обострений ХБ. В настоящее время описано около 200 вирусов, способных вызывать инфекционные заболевания дыхательных путей. Они относятся к нескольким родам, в том числе и к *Rhinoviridae* и *Coronaviridae*. Наиболее значимыми являются 6 видов вирусов: риновирус, РС-вирус, коронавирус, аденовирус, вирус гриппа и парагриппа [8–10].

Обострения варьируют от легкой степени тяжести, при которой пациенты иногда и не обращаются за медицинской помощью, до тяжелых состояний, которые могут потребовать проведения интенсивной терапии.

Определение обострения ХБ все еще не является общепринятым и, как правило, основано на сочетаниях различных симптомов, таких как усиление одышки и кашля, увеличение объема отделяемой мокроты и/или изменение гнойного компонента мокроты. До сих пор наибольшей популярностью пользуются результаты исследования N. Anthonisen и соавт. [11], в соответс-

твии с которыми выделяют три типа обострения ХБ: тип I — определяется усилением одышки, увеличением объема отделяемой мокроты и усилением гнойности мокроты; тип II — наличием двух из этих симптомов; тип III — наличием одного из этих симптомов, в дополнение к одному из следующих: инфекции верхних дыхательных путей в последние 5 дней, лихорадка без иной причины, усиление хрипов или кашля, увеличение на одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания 20 % частоты сердечных сокращений или частоты дыхания по сравнению с исходными значениями.

Таким образом, обострение ХБ — это устойчивое усиление интенсивности симптомов по сравнению с обычным стабильным состоянием, при котором изменчивость симптоматики превышает повседневную и развивается остро. Обострения классифицируют по тяжести с точки зрения использования ресурсов здравоохранения, т.е. легкая и умеренная степени (требующие амбулаторного лечения) и тяжелая (требующая госпитализации в стационар).

Назначение антибактериальных препаратов оправдано у пациентов с I типом обострения ХБ по N. Anthonisen [11], так как в данном случае наиболее вероятна инфекционная природа обострения. Кроме того, показаниями к назначению антимикробной химиотерапии являются II тип обострения заболевания (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение (т.е. сопровождаемое признаками острой дыхательной недостаточности).

Эмпирическая антибиотикотерапия инфекционного обострения ХБ предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом распространенности механизмов приобретенной устойчивости к различным классам антибиотиков. Выбор антибактериального препарата непосредственно зависит от степени тяжести заболевания и преморбидного фона [12–15].

У пациентов с простым (неосложненным) инфекционным обострением ХБ (отсутствие факторов риска и тяжелых сопутствующих заболеваний) показано применение пероральных форм антибиотика в амбулаторных условиях. Препаратами выбора являются азитромицин, кларитромицин или амоксициллин. Наиболее выраженной активностью из макролидов в отношении гемофильной палочки — самого частого возбудителя обострений хронического простого бронхита — обладает азитромицин, несколько уступает ему кларитромицин. Другими частыми этиологическими агентами обострений у больных этой группы выступают пневмококк, моракселла, реже — хламидии и микоплазмы. Преимуществом азитромицина при лечении респира-

торных инфекций, в том числе инфекционного обострения ХБ, является удобная схема применения (один раз в сутки) и непродолжительный курс (3–5 дней). Следует отметить, что делая выбор в пользу того или иного антибиотика нужно ориентироваться на его качество и способность пациента выполнять рекомендации врача. В настоящее время в нашей стране далеко не все больные могут позволить себе дорогостоящие оригинальные препараты, а доступных генерических азитромицинов, прошедших полную процедуру биоэквивалентности, не так и много [16]. Одним из таких препаратов азитромицина является Азитро Сандоз® — качественный европейский аналог оригинального препарата Сумамед.

У азитромицина достаточно широкий спектр антибактериальной активности, уникальная фармакокинетика и надёжный профиль безопасности [17]. Азитромицин высокоактивен по отношению к грамположительным бактериям и атипичным микроорганизмам. Кроме того, препарат характеризуется хорошей активностью в отношении *H. influenzae*, что позволяет использовать его при обострении ХБ. По данным мультинационального исследования PROTEKT, число штаммов *H. influenzae*, резистентных к азитромицину, составляет всего 0,2 %. Растущая в мире устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам пока не является серьёзной проблемой для Украины [18].

Азитромицин обладает значимыми преимуществами перед эритромицином: высокая стабильность в кислой среде, меньшая зависимость биодоступности от приема пищи, лучшая переносимость. Препарат имеет длительный период полувыведения и удобный режим дозирования (1 раз/сут), обеспечивает высокие и длительные концентрации в тканях и жидкостях организма, что обеспечивает возможность проведения коротких (3–5-дневных) курсов терапии при инфекциях дыхательных путей. Азитромицин один из наиболее безопасных антибиотиков, который редко приводит к возникновению серьёзных нежелательных явлений и в связи с этим отмене препарата [17].

Следует также помнить о наличии неантибактериальных эффектов этого антибиотика, в частности выраженного противовоспалительного действия [19]. Наличие такого эффекта даёт особые преимущества азитромицину при выборе антибактериального препарата для лечения неосложнённых обострений ХБ, ведь в патогенезе этого заболевания воспаление играет ключевую роль. Также противовоспалительное действие макролидов может быть полезным в лечении острых риносинуситов, обострений хронических синуситов, хронических средних отитов.

Амоксициллин является одним из наиболее хорошо изученных и широко используемых антибиотиков при терапии обострений ХБ [12–15]. Согласно отечественным данным, число резистентных штаммов *H. influenzae* не превышает 6 %, что позволяет по-прежнему рекомендовать амоксициллин при обострении этого заболевания [18].

Развитие технологий производства позволило создать специальные варианты препаратов, которые при растворении в воде образуют суспензию (так называемые диспергируемые таблетки, растворение кото-

рых происходит главным образом за счет входящего в их состав лимоннокислого натрия). Применительно к амоксициллину такая лекарственная форма выпускается под названием Оспамокс. При этом наблюдается значительное улучшение показателей фармакокинетики, главным образом — всасывания, времени создания пиковых концентраций, скорости и длительности эффекта. Такое быстрое всасывание обеспечивает не только проявление наиболее благоприятного антимикробного эффекта, но и значительное уменьшение времени нахождения амоксициллина в кишечнике, а следовательно, и риска антибиотик-ассоциированной диареи вследствие негативного действия на кишечную микрофлору. Амоксициллин в микросферах сохраняет стабильность в кислой среде желудочного сока, поэтому его предварительная диспергация в воде перед приемом внутрь не влияет на фармакологические свойства [20]. Еще одним достоинством Оспамокса является сохранение равных фармакокинетических характеристик как при проглатывании таблетки целиком, так и при предварительном растворении, точнее — диспергировании в воде.

В качестве альтернативных антибактериальных средств у больных с инфекционным обострением ХБ могут служить амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II поколения (цефуросим аксетил) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин или гатифлоксацин) [12–15].

Одним из эффективных способов борьбы с резистентностью микроорганизмов является комбинирование β-лактамного антибиотика с каким-либо ингибитором β-лактамаз. Так, в клинической практике появилась группа защищенных (или комбинированных) β-лактамов. Включение ингибитора значительно расширяет спектр микробиологической активности антибиотика и во многих случаях позволяет преодолеть приобретенную микроорганизмом резистентность. Среди ингибиторов β-лактамаз наибольшее применение получили клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам.

Исторически первым анти-β-лактамазным агентом была клавулановая кислота, полученная в начале 70-х гг. XX в. из культуры грибка *Streptomyces clavuligerus*. Приблизительно в это же время (1972) появился новый препарат группы пенициллинов — амоксициллин — благодаря целенаправленной разработке полусинтетического аминопенициллина с высокой биодоступностью при пероральном приеме. Его предшественник ампициллин обладал биодоступностью, равной 40 %, которая еще и снижалась при приеме пищи. Возможность перорального назначения амоксициллина, в отличие от существовавших на тот момент цефалоспоринов, определили выбор для создания комбинированного препарата — ингибитора β-лактамаз и β-лактамного антибиотика. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой обладает высокой активностью против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих бета-лактамазы, а также против других грамотрицательных микроорганизмов (кроме *P. aeruginosa*) [21, 22].

Если пациенту показан амоксициллин/клавуланат, выбор может быть сделан в пользу широко назначаемого в мире препарата Амоксиклав®, который выпускается в разнообразных лекарственных формах и дозировках, позволяющих обеспечить индивидуальный подход к лечению больных ХБ. Наличие современных диспергируемых таблеток Амоксиклав® Квиктаб обеспечивает лучшую переносимость лечения: в 3 раза ниже риск развития антибиотик-ассоциированной диареи в сравнении с обычными таблетками, покрытыми пленочной оболочкой. Дополнительным преимуществом является высокая биодоступность этой лекарственной формы (94 %), практически сопоставимая с инъекционной формой (100 %) [22].

Пероральные формы цефалоспоринов II генерации (цефуроксим аксетил) также могут применяться у больных с обострением ХБ. Данный препарат имеет удобный режим дозирования (2 раза в сутки) и достаточную активность по отношению к основным респираторным патогенам, включая и грамотрицательную флору.

Важно отметить, что в большинстве случаев курс лечения цефуроксимом аксетилом занимает не менее 7 дней. В Украине есть только один цефуроксим аксетил, который выпускается в упаковке по 14 таблеток. Это Цефуроксим Сандоз®, который обеспечивает полный курс лечения с помощью одной упаковки.

Таким образом, практически вся линейка антибактериальных препаратов, используемых в лечении обострений хронического бронхита, представлена на украинском рынке крупнейшим производителем антибиотиков в западных странах — компанией «Сандоз». В ее портфеле присутствуют амоксициллин (Оспамокс), амоксициллин/клавуланат в форме порошка для приготовления суспензии, раствора для внутривенных введений, таблеток и диспергируемых таблеток в различных дозировках (Амоксиклав®, Амоксиклав® 2Х, Амоксиклав® Квиктаб), азитромицин (Азитро САНДОЗ®), цефуроксим аксетил (Цефуроксим Сандоз®), подтвердившие свою эффективность и безопасность при многолетнем практическом применении.

ЛІТЕРАТУРА

- Holm, M. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population [Text] / M. Holm, K. Torén, E. Andersson // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2014. — № 18, Vol. 7. — P. 870–875.
- Kim, V. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / V. Kim, G. J. Criner // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — № 187, Vol. 3. — P. 228–237.
- Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population [Text] / A. Abu Dagg [et al.] // *J. Med. Econ.* — 2013. — № 16, Vol. 3. — P. 421–429.
- Фенелли, К. П., Хронический бронхит / К. П. Фенелли, М. С. Стулбарг // *Пульмонология.* — 2004. — Т. 2. — С. 6–13.
- Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study [Text] / M. Miravittles [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2009. — № 3, Vol. 6. — P. 267–277.
- A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / D. S. Hui, M. Ip, T. Ling [et al.] // *Respirology.* — 2011. — № 16, Vol. 3. — P. 532–539.
- Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study [Text] / M. Miravittles [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2009. — № 3, Vol. 6. — P. 267–277.
- Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия [Текст] / Под ред. О. И. Киселева. — СПб.: Медицина, 2003. — 245 с.
- The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers [Text] / C. H. Martinez, V. Kim, Y. Chen [et al.] // *Respir. Med.* — 2014. — № 108, Vol. 3. — P. 491–499.
- Foxman, Ellen F. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease [Text] / Ellen F. Foxman, Akiko Iwasaki // *Nature reviews Microbiology.* — 2011. — Vol. 9, № 4. — P. 254–264.
- Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / R. Anthonisen, J. Manfreda, P. Warren, et al. // *Ann Intern Med* — 1987. — Vol. 106. — P. 196–204.
- Albertson, T. E. Antibiotic therapy in elderly patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [Text] / T. E. Albertson, A. L. Chan // *Expert. Rev. Respir. Med.* — 2009. — № 3, Vol. 5. — P. 539–548.
- Дворецкий, Л. И. Антибактериальная терапия обострения хронического бронхита. Клинические рекомендации [Текст] / Л. И. Дворецкий // *Рус. мед. журн.* — 2003. — № 28. — С. 1580–1583.
- Авдеев, С. Н. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] : руководство для практикующих врачей / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин, В. В. Архипов ; под общ. ред. А. Г. Чучалина ; М-во образования РФ. — М.: ЛитТерра, 2004. — 874 с.
- Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, М.: Боргес, 2002. — 432 с.
- Карпов, О. И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния [Текст] // *Фарматека. Хирургия, Урология, Анестезиология, Реаниматология, Современные аспекты антибиотикотерапии.* — 2012. — № 3/4 (82). — С. 45–46.
- Синопальников, А. И., Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ [Текст] / А. И. Синопальников, И. В. Андреева, О. У. Стецок // *Клиническая медицина.* 2012. — № 3. — С. 23–30.
- Дзюблик, А. Я. Антибиотикорезистентность при лечении бактериальных респираторных инфекций и пути ее преодоления [Текст] / А. Я. Дзюблик, Я. А. Дзюблик // *Український медичний часопис.* — 2014. — № 1(99). — С. 56–58.
- Страчунский, Л. С. Макролиды в современной клинической практике [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, 1997. — 221 с.
- Богун, Л. В. Оспамокс: новые подходы к дозированию амоксициллина [Текст] // «Новости медицины и фармации» - 2008.- № 5(237). — С 27–28.
- Жаркова, Л. П. Современные тенденции применения защищенных аминопенициллинов для лечения инфекций респираторного тракта в амбулаторной практике [Текст] / Л. П. Жаркова и др. // *Фарматека.* — 2011. — № 4. — С. 8–16.
- Волосовец, А. П. Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии [Текст] / А. П. Волосовец, С. П. Криволюстов, Е. И. Юлиш // *Новости медицины и фармации.* — 2008. — № 236 (Антимикробная и противовирусная терапия) (тематический номер). — С 31–36.

4-17-AMB-PEЦ-0515.