

Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ

С.Н. Авдеев

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в популяции. Летальность от ХОБЛ составляет около 4% в структуре общей летальности [1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [2].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, а их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Частые обострения у больных ХОБЛ снижают качество жизни [3] и, возможно, ускоряют прогрессирование заболевания [4]. Тяжелое обострение является основной причиной смерти больных ХОБЛ [5].

Обострение ХОБЛ характеризуется усилением одышки и кашля, нарастанием числа свистящих хрипов, увеличением продукции мокроты и повышением ее гнойности, появлением заложенности в грудной клетке, возможны периферические отеки.

Одно из наиболее популярных определений обострения ХОБЛ предложено Anthonisen N.R. et al. в 1987 г. [6]: обострением ХОБЛ можно считать ухудшение состояния при наличии одного большого критерия и хотя бы одного малого критерия, или при наличии двух-трех больших критериев.

Большие критерии:

- усиление одышки;
- увеличение продукции мокроты;
- повышение степени гнойности мокроты.

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зав. лаб. дыхательной недостаточности и интенсивной терапии НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва.

Малые критерии:

- инфекция верхних дыхательных путей (боль в горле, выделения из носа) в течение последних 5 дней;
- лихорадка без других видимых причин;
- нарастание числа свистящих хрипов;
- усиление кашля;
- повышение числа дыхательных движений (ЧДД) или числа сердечных сокращений (ЧСС) на 20% по сравнению со стабильным состоянием.

Наиболее часто при обострении ХОБЛ выявляются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*.

Недавно Рабочей группой специалистов США и Европы по болезням легких было предложено следующее определение: **обострение ХОБЛ – это относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения обычной терапии** [7].

Причины обострения ХОБЛ

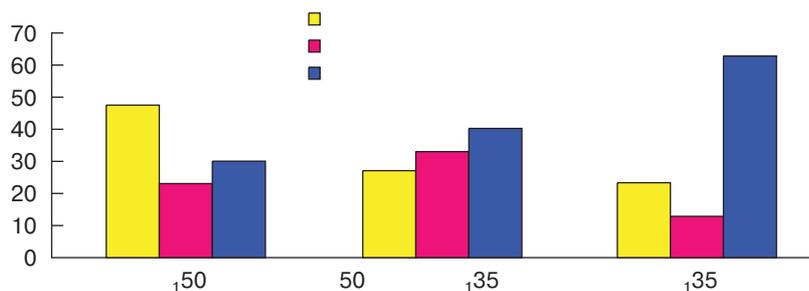
Инфекции бронхиального дерева традиционно рассматриваются как ведущая причина обострения ХОБЛ [8]. Однако нередко причинами обострения заболевания могут быть и неинфекционные факторы: атмосферные поллютанты, застойные явления в малом круге кровообращения, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, бронхоспазм, ятрогенные причины (неадекватная кислородотерапия, седативные препараты) и др. [1].

Бактериальные патогены выявляются у 50–60% больных с обострением ХОБЛ, причем наиболее часто присутствуют три микроорганизма: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. В метаанализе 65 исследований показано, что в течение последних 20 лет при обострении ХОБЛ достоверно снизилась частота выявления *S. pneumoniae* (с 20,4 до 15,5%) и возросла доля *M. catarrhalis* (с 8,3 до 12,6%) [9].

У больных с терминальными стадиями ХОБЛ возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов. Так, на долю Enterobacteriaceae и *Pseudomonas* spp. пришлось 48,2% среди всех причин бактериальных обострений ХОБЛ, а у больных с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) менее 35% от должного они выявлялись намного чаще (рисунок) [10]. В другом исследовании *Pseudomonas aeruginosa* выявлена у 15% всех госпитализированных больных с обострением ХОБЛ, причем прогностическим фактором синегнойной инфекции стал показатель ОФВ₁ < 50% [11].

Атипичные микроорганизмы также участвуют в развитии обострений ХОБЛ. Доля *Mycoplasma pneumoniae* среди всех возбудителей обострения ХОБЛ составляет 6–9%, *Chlamydia pneumoniae* – 5–7% (а в некоторых странах, например Турции, Испании – до 18–22%) [12, 14]. Определенную роль могут играть и *Legionella* spp.: в недавно проведенном в Израиле исследовании легионеллезная инфекция была выявлена у 17% (!) больных с обострением ХОБЛ [15].

Вирусная инфекция может быть причиной до 30% всех обострений



Частота выявления различных микроорганизмов при обострении ХОБЛ в зависимости от тяжести заболевания [10].

ХОБЛ [8]. При проспективном наблюдении за 89 больными ХОБЛ в течение 2 лет вирусные инфекции оказались причиной обострения ХОБЛ в 30% случаев: в 27% – риновирусы и лишь в 3% – вирусы гриппа [16]. В другом схожем по дизайну исследовании вирусы стали причиной обострения ХОБЛ в 28% случаев, но основную роль играли вирусы гриппа А – 20% [17]. Возможно, такие различия связаны с вариабельностью эпидемиологической ситуации.

Роль антибиотиков при обострении ХОБЛ

Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ остается предметом дискуссий и в наши дни [18]. Основным аргументом противников антибактериальной терапии при обострении хронического бронхита является возможность спонтанного разрешения обострения даже без этиотропной терапии, поскольку в процесс воспаления вовлекается только слизистая оболочка бронхов [18]. Действительно, в некоторых исследованиях не было отмечено значительных различий в результатах терапии антибиотиками или плацебо [19].

Однако благоприятный эффект антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ зависит, в первую очередь, от тяжести заболевания. Например, в фундаментальном исследовании Anthonisen N.R. et al. было показано, что при I типе обострения (наличие трех больших критериев) терапия была успешной у 63% больных, получавших антибиотики, и только у 43% в группе плацебо ($p < 0,05$) [6]. В то же время у больных с менее тяжелыми обострениями обострение успешно разрешалось примерно с оди-

наковой частотой в группах терапии антибиотиками и плацебо: при II типе обострения (наличие двух больших критериев) – в 70 и 60%, при III типе обострения (наличие одного большого критерия) – в 74 и 70% соответственно (различия недостоверны).

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ),

Антимикробная терапия при обострении ХОБЛ ускоряет его разрешение, улучшает функциональные показатели и прогноз.

проведенных в 1955–1994 годах, также подтвердил эффективность терапии антибиотиками по сравнению с плацебо у больных с обострением хронического бронхита, доказав, что терапия антибиотиками приводит к более быстрому разрешению обострения и достоверному улучшению функциональных показателей (повышению пиковой скорости выдоха в среднем на 10,8 л/мин) [20].

Преимущества антибиотикотерапии при обострении ХОБЛ были подтверждены в РКИ, включавшем 369 больных [21]. Клинический успех терапии достоверно чаще наблюдался у больных, получавших амоксициллин/клавуланат по сравнению с группой плацебо: 86,4 против 50,3% ($p < 0,01$). Ретроспективный анализ результатов этого исследования показал, что при терапии антибиотиками наблюдалось и достоверное увеличение ОФВ₁ [22].

Очень важные данные были получены совсем недавно в РКИ, включавшем 93 больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью, получавших респираторную поддержку [23]. Оказалось, что 10-дневный курс терапии офлоксацином приводит к сниже-

нию летальности (4% против 22% в группе плацебо, $p = 0,01$) и длительности госпитализации (14,9 против 24,5 дней, $p = 0,01$). Таким образом, антимикробная терапия не только ускоряет разрешение обострения и улучшает функциональные показатели, но и способна улучшить прогноз у больных с тяжелым обострением ХОБЛ.

Выбор антибиотика при обострении ХОБЛ

Итак, роль антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ считается доказанной, но выбор какого препарата является адекватным? В исследовании Anthonisen N.R. et al. использовалось несколько антибиотиков (триметоприм/сульфаметоксазол, ампициллин и доксициклин), причем все препараты считались примерно равноценными [6]. Более того, большинство из проведенных исследований, посвя-

щенных сравнению антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ, имели задачу пока-

зать эквивалентность нового препарата старому, но выбор препарата сравнения также не считался важным. Однако, учитывая различия между антибактериальными препаратами по спектру активности в отношении основных респираторных возбудителей и по частоте резистентности к ним микробов, можно утверждать, что выбор антибиотика имеет важное значение для успешной терапии обострения ХОБЛ.

Справедливость этого положения была продемонстрирована недавно Destache et al., которые в ретроспективном анализе 224 эпизодов обострения ХОБЛ показали влияние выбора антибиотика на эффективность и стоимость терапии [24]. Все антибактериальные препараты, назначаемые больным с обострением ХОБЛ, были разделены на препараты 1-й линии (амоксициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, эритромицин, тетрациклин), 2-й линии (цефтрадин, цефуроксим, цефаклор, цефprozил) и 3-й линии (амоксициллин/клавуланат, азитромицин и ципрофлоксацин). Число неудач терапии при обострении ХОБЛ оказалось значительно выше при использовании препаратов 1-й

линии по сравнению с препаратами 3-й линии (19 и 7%, $p < 0,05$). Больные, получавшие препараты 3-й линии, по сравнению с пациентами, принимавшими антибиотики 1-й линии, реже нуждались в госпитализации (12 и 69%, $p < 0,02$), периоды между обострениями у них были более длительными (34 и 17 нед, $p < 0,02$), а затраты на терапию – минимальными (542 и 942 долл. США).

В другом ретроспективном исследовании, проанализировавшем 363 обострения ХОБЛ, изучались исходы антибактериальной терапии – число рецидивов обострений в течение 18 мес [25]. Общее число рецидивов обострений за этот срок составило 22%. Многофакторный анализ показал, что ведущим фактором риска рецидива является отсутствие антибактериальной терапии (32% против 19% у больных, получавших антибиотики, $p < 0,001$). Выбор препарата также оказывал большое влияние на результаты: при использовании амоксициллина число рецидивов (54%) было намного выше по сравнению с другими препаратами (макролиды – 20%, триметоприм/сульфаметоксазол – 11%, амоксициллин/клавуланат – 8,5%) и даже выше, чем у больных, не получавших антибиотики.

Было предложено несколько классификационных схем обострений ХОБЛ, позволяющих рекомендовать выбор того или иного antimicrobного препарата в зависимости от факторов

риска, возраста и параметров функции внешнего дыхания (ФВД) больного. Задачей таких схем является повышение эффективности эмпирической терапии при обострении ХОБЛ. В табл. 1 представлена схема назначения основных антибиотиков при обострении ХОБЛ, предложенная Интернациональной группой специалистов по легочным и инфекционным заболеваниям [26]. Подобные классификационные схемы оказывают значительную помощь в выборе оптимального антибиотика, однако строгих доказательств преимущества предлагаемой стратегии пока не получено [27].

Большинство экспертов в настоящее время сходятся во мнении, что **антибиотики показаны больным с обострением ХОБЛ, у которых имеется один из критериев:**

- усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойности мокроты (критерии Anthonisen) [6];
- более 4 обострений ХОБЛ в течение последнего года и/или сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (критерии Ball) [28];
- острая дыхательная недостаточность [29];
- тяжелая степень бронхиальной обструкции (ОФВ₁ < 35% от должного) [29].

Особо пристального внимания заслуживает инфекция *Pseudomonas* spp., которая требует специфической и более длительной antimicrobной терапии. Высокий риск инфекции

Pseudomonas spp. ассоциирован с низкими показателями ФВД, приемом системных глюкокортикостероидов, частыми курсами antimicrobной терапии, истощением и наличием бронхоэктазов [14].

Антибиотик, применяемый для терапии обострения ХОБЛ, должен обладать следующими свойствами:

- высокая активность против большинства наиболее вероятных микроорганизмов;
- хорошее проникновение в слизистую бронхов и бронхиальный секрет;
- низкая токсичность и частота побочных эффектов;
- простота приема;
- оптимальное соотношение цена/эффективность.

В настоящее время для терапии инфекционных обострений ХОБЛ применяются в основном β -лактамы, макролиды и фторхинолоны.

β -лактамные антибиотики

Амоксициллин является одним из наиболее хорошо изученных и широко используемых антибиотиков при терапии обострений ХОБЛ. В настоящее время он не рекомендован к использованию в странах с высокой распространенностью микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы [25], однако сохраняет свое значение в регионах с невысокой устойчивостью к нему *H. influenzae*. По данным исследования PROTEKT, доля штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β -лактамазы, в мире колеблется от 1,8 до 65% [30]. Согласно

Таблица 1. Схема антибактериальной терапии при бронхитах и обострении ХОБЛ [26]

Базисный клинический статус	Критерии и факторы риска	Патогены	Антибактериальная терапия
1. Острый трахеобронхит	Отсутствие структурных фоновых изменений легких, острый кашель и продукция мокроты	Обычно вирусы	Не требуется, при продолжительной симптоматике – макролиды или тетрациклины
2. Простой хронический бронхит	Повышение объема мокроты и степени ее гнойности ОФВ ₁ > 50% Нет других факторов риска	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (возможна резистентность к β -лактамам)	Аминопенициллины Тетрациклины Триметоприм/сульфаметоксазол
3. Осложненный хронический бронхит	Повышение объема мокроты и степени ее гнойности + 1 признак из: – ОФВ ₁ < 50% – пожилой возраст – более 4 обострений в год – значительный коморбидный фон – прием глюкокортикостероидов	Как во 2-й группе + грамотрицательная флора (<i>Klebsiella pneumoniae</i> и др.) у пациентов с ОФВ ₁ < 50% (часто резистентность к β -лактамам)	Фторхинолоны Ингибиторозащищенные пенициллины Цефалоспорины II или III генерации Макролиды II генерации
4. Хроническая бронхиальная инфекция	Как для 3-й группы + постоянная продукция гнойной мокроты в течение года	Как в 3-й группе + <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин или другие антисинегнойные препараты внутривенно

Таблица 2. Антибиотики, используемые для терапии обострения ХОБЛ

Антибиотик	Путь введения	Рекомендуемая разовая доза, мг	Кратность введения в сутки	Длительность терапии, сут
Амоксициллин	Per os	500	3	7–10
Амоксициллин/ клавуланат	Per os	625	3	7–10
	Per os	1000	2	
	Внутривенно	1200	3	
Азитромицин	Per os	250*	1	5
Кларитромицин	Per os	250	2	7–10
	Per os	500**	1	
	Внутривенно	500	2	
Цефуроксима аксетил Цефуроксим	Per os	500	2	7–10
	Внутривенно	750	3	
Цефиксим	Per os	400	1	7–10
Ципрофлоксацин	Per os	500–750	2	10–15
	Внутривенно	200–400	2	
Офлоксацин	Per os	400	2	7–10
	Внутривенно	400	2	
Моксифлоксацин	Per os	400	1	5
	Внутривенно	400	1	
Левифлоксацин	Per os	500	1	5–7
	Внутривенно	500	1	

* В первый день 500 мг. ** У препарата замедленного высвобождения.

но российским данным, число резистентных штаммов *H. influenzae* не превышает 5% [31], что позволяет по-прежнему рекомендовать амоксициллин при обострении ХОБЛ.

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой обладает высокой активностью против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих β-лактамазы, а также против других грамотрицательных микроорганизмов (кроме *P. aeruginosa*), благодаря чему комбинированный препарат может использоваться при терапии тяжелых обострений ХОБЛ.

Некоторые пероральные цефалоспорины II–III генераций (цефуроксима аксетил, цефиксим) также могут применяться при обострении ХОБЛ. Эти препараты имеют удобный режим дозирования (1–2 раза в сутки) и достаточную активность по отношению к основным респираторным патогенам, включая и грамотрицательную флору (цефиксим менее активен против *S. pneumoniae*). Недостатком всего класса β-лактамных антибиотиков является субоптимальная легочная фармакокинетика (невысокие концентрации в тканях и биологических жидкостях) [32].

Макролиды

Новые макролиды (азитромицин, кларитромицин) обладают значимыми преимуществами перед эритромицином: высокая стабильность в кислой

среде, меньшая зависимость биодоступности от приема пищи, хорошая переносимость. Препараты имеют длительный период полувыведения, обеспечивают более высокие концентрации в тканях и жидкостях организма и имеют удобный режим дозирования (1–2 раза/сут).

Для терапии инфекционных обострений ХОБЛ применяются в основном β-лактамы, макролиды и фторхинолоны.

Новые макролиды сохраняют высокую активность по отношению к грамположительным бактериям и атипичным микроорганизмам и характеризуются хорошей активностью в отношении *H. influenzae* (особенно азитромицин), что позволяет использовать их при обострении ХОБЛ [33]. По данным исследования PROTEKT, число штаммов *H. influenzae*, резистентных к азитромицину и кларитромицину, составляет 0,2 и 0,5%, однако отмечена тенденция к росту доли *H. influenzae* с промежуточной чувствительностью к кларитромицину [30].

Фторхинолоны

Фторхинолоны второго поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин) традиционно широко используются при обострении ХОБЛ. Препараты данного класса обладают привлекательными

фармакокинетическими свойствами: способностью создавать высокие концентрации в слизистой бронхов и мокроте, высокой биодоступностью (70–95%), низким связыванием с белками плазмы (10–30%), возможностью назначения 2 раза в сутки. Фторхинолоны обладают высокой активностью против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, других грамотрицательных бактерий, внутриклеточных патогенов, а ципрофлоксацин также является единственным пероральным препаратом, активным против *P. aeruginosa*. В некоторых исследованиях была показана более высокая эффективность ципрофлоксацина при обострении ХОБЛ по сравнению с другими препаратами (кларитромицином, цефуроксимом) [34, 35].

Основным недостатком фторхинолонов второго поколения является их невысокая активность по отношению к *S. pneumoniae*. Новые, так называемые “респираторные” фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) лишены данного недостатка и характеризуются хорошей и высокой антипневмококковой активностью, включая и резистентные к пенициллину штаммы. Длительный период полувыведения (6–8 и 12 ч) и постантибиотический эффект дают возможность назначать их 1 раз в сутки. Левифлоксацин по клинической и бактериологической эффективности сравним с цефуроксимом, кларитромицином, азитромицином [36–38], превосходя цефаклор по бактериологической эффективности [39]. По данным масштабного метаанализа [4] суммарная клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина при обострении ХОБЛ составила 95 и 92%.

Недостатком новых фторхинолонов является их низкая активность по отношению к некоторым грамотрицательным бактериям (в частности, *P. aeruginosa*).

У всех рекомендуемых фторхинолонов существуют как парентеральные, так и пероральные формы, что позволяет использовать их в режиме ступенчатой терапии.

Средние дозы рекомендуемых для терапии обострения ХОБЛ антибиотиков и длительность лечения представлены в табл. 2. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru