

Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких: значение антибактериальной терапии

С.Н. Авдеев

НИИ пульмонологии ФМБА России

В обзоре рассматривается роль инфекционного фактора в развитии обострений хронической обструктивной болезни легких, приводятся данные о наиболее частых возбудителях и классификация обострений в зависимости от вероятного возбудителя. Обсуждаются подходы к назначению антибактериальной терапии в зависимости от клинических и лабораторных данных, выбор антибактериального препарата и оптимальная продолжительность лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавулановая кислота, фторхинолоны, макролиды.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — это событие в течении заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у больного одышки, кашля и/или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для изменения плановой терапии [1, 2].

Обострение является одной из лидирующих причин обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качества жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [3].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает бронхолитики, глюкокор-

тикостероиды, кислород и антибактериальные препараты (АБП) [1].

Почему при обострении ХОБЛ назначаются АБП?

Основанием для назначения АБП при обострении ХОБЛ является ведущая роль бактериального фактора в развитии обострений. Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ служат инфекции трахеобронхиального дерева и атмосферные поллютанты [4], однако примерно в 20–30% случаев причины обострения установить не удается.

При обострении ХОБЛ главную роль играют три микроорганизма: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (таблица) [4]. При тяжелых обострениях ХОБЛ могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частое назначение антибиотиков (≥ 4 курсов за последний год), тяжелые обострения ХОБЛ, выделение *P. aeruginosa* в период предшест-

Контактная информация: Авдеев Сергей Николаевич, serg_avdeev@list.ru

вующего обострения или колонизация этим микроорганизмом в стабильную фазу заболевания [5].

Значение атипичных микроорганизмов (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) в развитии обострений ХОБЛ, по-видимому, невелико. Вирусные инфекции могут быть причиной 25–30% всех обострений ХОБЛ (см. таблицу).

Рациональность использования АБП при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в наши дни. Основным аргументом против **антибактериальной терапии** (АБТ) при обострении ХОБЛ служит спонтанное разрешение обострения даже без этиотропной терапии (так как в процесс воспаления вовлекается только слизистая оболочка бронхов).

В одном из недавно выполненных мета-анализов, включавшем 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), было показано, что АБТ у госпитализированных больных с тяжелым обострением ХОБЛ приводила к меньшему числу неудач терапии по сравнению с плацебо (отношение шансов – ОШ 0,25) и была ассоциирована с меньшей летальностью (ОШ 0,2) [6]. Однако АБТ не снижала риск неудач терапии у амбулаторных больных с легкими и среднетяжелыми обострениями ХОБЛ (ОШ 1,09).

В классическом РКИ N.R. Anthonisen et al. также было показано, что благоприятный эффект АБТ при обострении ХОБЛ зависит, в первую очередь, от тяжести обострения [6]. Среди больных с I типом обострения ХОБЛ (наличие всех трех кардинальных признаков обострения: усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление ее “гнойности”) терапия была успешной у 63% при назначении АБП и только у 43% при использовании плацебо ($p < 0,05$). У больных с менее тяжелыми обострениями успех терапии наблюдался с примерно одинаковой частотой: при II типе обострения (наличие двух кардинальных признаков) – у 70 и 60% в группах АБТ

Причины инфекционных обострений ХОБЛ

Тип микроорганизмов	Возбудители	Доля среди причин обострений, %
Бактерии	<i>Haemophilus influenzae</i> (нетипируемые)	40–50
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20–30
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	10–15
	<i>Pseudomonas</i> spp.*	10–15
	Enterobacteriaceae**	5–10
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>H. hemolyticus</i> #	5–10
	<i>Staphylococcus aureus</i> ##	
Вирусы	Риновирус	30–40
	Вирус парагриппа	20–25
	Вирус гриппа	5–10
	Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
	Коронавирус	5–10
	Аденовирус	3–5
Атипичные бактерии		5–10
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3–5
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–2

* Выделяют при тяжелом течении ХОБЛ, сопутствующих бронхоэктазах и частых обострениях.

** Выделяют при тяжелом течении ХОБЛ и частых обострениях.

Выделяют часто, патогенетическое значение неясно.

Выделяют нечасто, патогенетическое значение неясно.

и плацебо, при III типе обострения (наличие одного кардинального признака) – у 74 и 70% (различия недостоверны).

Важные данные были получены в РКИ у 93 больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью, получавших респираторную поддержку [7]. Курс 10-дневной терапии офлоксацином приводил к снижению летальности больных (4 против 22% в группе плацебо, $p = 0,01$), длительности госпитализации (14,9 против 24,5 сут, $p = 0,01$) и частоты дополнительного на-

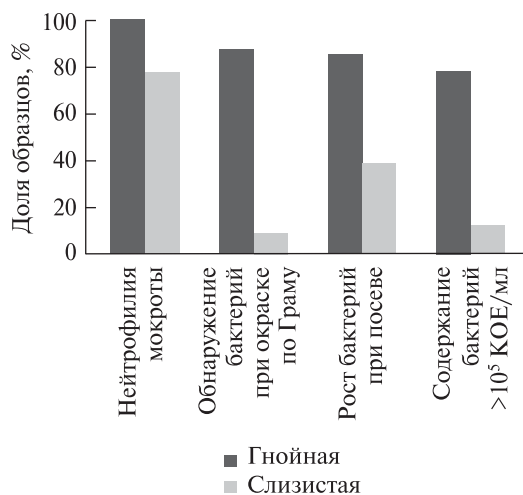


Рис. 1. Оценка содержания бактерий в мокроте у больных ХОБЛ в зависимости от ее типа (гнойная или слизистая) [9]. КОЕ – колониеобразующая единица.

значения антибиотиков (6 против 35%, $p = 0,0006$).

В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что АБТ у больных с обострением ХОБЛ может уменьшить дальнейшую потребность в назначении АБП после выписки из стационара и увеличить время до развития следующего обострения у части пациентов.

Таким образом, АБТ при обострении ХОБЛ не только ускоряет разрешение обострения и улучшает функциональные показатели, но и способна улучшить прогноз больных с тяжелым обострением ХОБЛ.

Когда при обострении ХОБЛ назначать АБП?

С учетом имеющихся в настоящее время доказательств [8] АБП следует назначать пациентам с обострением ХОБЛ:

- если имеется три кардинальных признака обострения Anthonisen – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление ее “гнойности”;

- если имеется два кардинальных признака обострения, причем один из них – усиление “гнойности” мокроты;
- если показана инвазивная или неинвазивная вентиляция легких.

Одним из наиболее важных исследований, где была показана высокая диагностическая ценность гнойного характера мокроты, стало исследование R.A. Stockley et al. [9], в котором у 121 амбулаторного больного ХОБЛ проводилось изучение мокроты (внешний вид, окраска по Граму, микроскопия, посев) как во время обострения, так и через 2 мес после обострения. Рост бактерий при посеве был выявлен у 84% больных с гнойной мокротой и у 38% больных со слизистой ($p < 0,0001$). Кроме того, в гнойной мокроте по сравнению со слизистой чаще отмечались признаки более высокой бактериальной нагрузки (рис. 1). Наличие гнойной мокроты отражало высокую бактериальную нагрузку в дыхательных путях у больных с чувствительностью 94% и специфичностью 77%, позволяя определять показания для проведения АБТ.

По данным исследования, которое включало больных с обострением ХОБЛ, нуждавшихся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких, отказ от АБТ сопровождался увеличением смертности и частоты развития вторичной внутрибольничной пневмонии [7]. С учетом непосредственной угрозы для жизни при развитии острой дыхательной недостаточности на фоне ХОБЛ, все такие больные должны получать антибиотики.

Чтобы сделать более точной диагностику бактериальных инфекций при обострении ХОБЛ и избежать чрезмерного назначения АБП, в настоящее время всё более широко используются биомаркеры, к которым относятся **прокальцитонин (ПКТ)** и **С-реактивный белок (СРБ)**.

Гипотеза о том, что концентрация ПКТ в сыворотке крови может быть использована для определения показаний к назначению

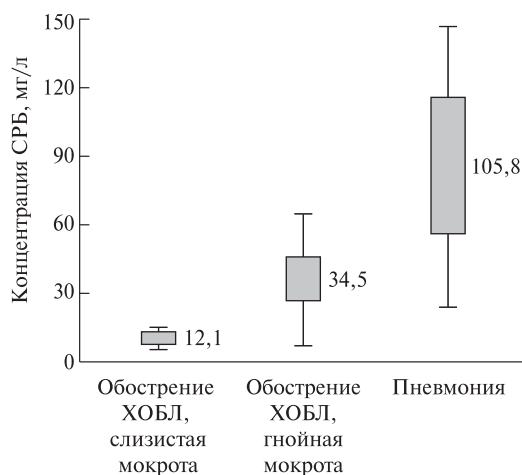


Рис. 2. Концентрация СРБ в сыворотке крови у больных пневмонией и у больных с обострением ХОБЛ при различном характере мокроты [12]. Различия между группами достоверны, $p < 0,001$.

АБТ при обострении ХОБЛ, проверялась в проспективном рандомизированном исследовании [10]. Терапия обострения ХОБЛ назначалась либо на основании существующих руководств, либо в зависимости от уровня ПКТ. В исследование было включено 208 пациентов, которые затем находились под наблюдением в течение 6 мес. При поступлении концентрация ПКТ в сыворотке $<0,1$ нг/мл была обнаружена у 51% больных, $0,1-0,25$ нг/мл — у 29%, $>0,25$ нг/мл — у 20%. Назначение терапии на основании концентрации ПКТ значительно уменьшило частоту использования АБП (40 против 72%), тогда как по клиническому успеху терапии группы не различались (82,4 и 83,9%). В последующие 6 мес между группами не было различий по частоте назначения антибиотиков, обострений и госпитализаций по поводу ХОБЛ, а также летальности. Таким образом, при обострении ХОБЛ назначение АБТ на основании сывороточной концентрации прокальцитонина уменьшает частоту использования АБП, не ухудшая ближайший и отдаленный прогноз.

Уровень СРБ более 10 мг/л наблюдается у всех больных с доказанным инфекционным обострением ХОБЛ (средние значения 103 ± 98 мг/л), при этом он коррелирует с лейкоцитозом периферической крови и снижается на фоне лечения антибиотиками [11]. В исследовании, проведенном в НИИ пульмонологии ФМБА, приняли участие 123 пациента, госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ [12]. Концентрация СРБ в сыворотке крови у больных ХОБЛ и пневмонией была значительно выше, чем у остальных пациентов с обострением ХОБЛ (рис. 2). Нормальные уровни СРБ наблюдались у 42% пациентов со слизистой мокротой и лишь у 5,4% пациентов с гнойной мокротой. При обострении ХОБЛ пороговым уровнем СРБ, позволяющим диагностировать бактериальную инфекцию, можно считать значение 16,5 мг/л, при котором чувствительность и специфичность составляют 93%.

Какие антибиотики назначать при обострении ХОБЛ?

В подавляющем большинстве случаев АБТ при обострении ХОБЛ назначается на эмпирической основе. Эмпирическая АБТ должна быть основана на местных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к АБП. Был предложен ряд классификаций обострений ХОБЛ, учитывающих факторы риска, возраст и функциональные особенности больных с целью оптимизировать выбор терапии (рис. 3). Использование таких классификаций позволяет предположить возбудитель обострения и снизить риск неуспеха терапии.

К числу факторов риска развития тяжелых обострений ХОБЛ относятся выраженность бронхиальной обструкции, возраст больного, сопутствующие заболевания и тяжесть симптомов при развитии обострения. Однако большинство данных факторов выявлено в ретроспективных исследованиях,

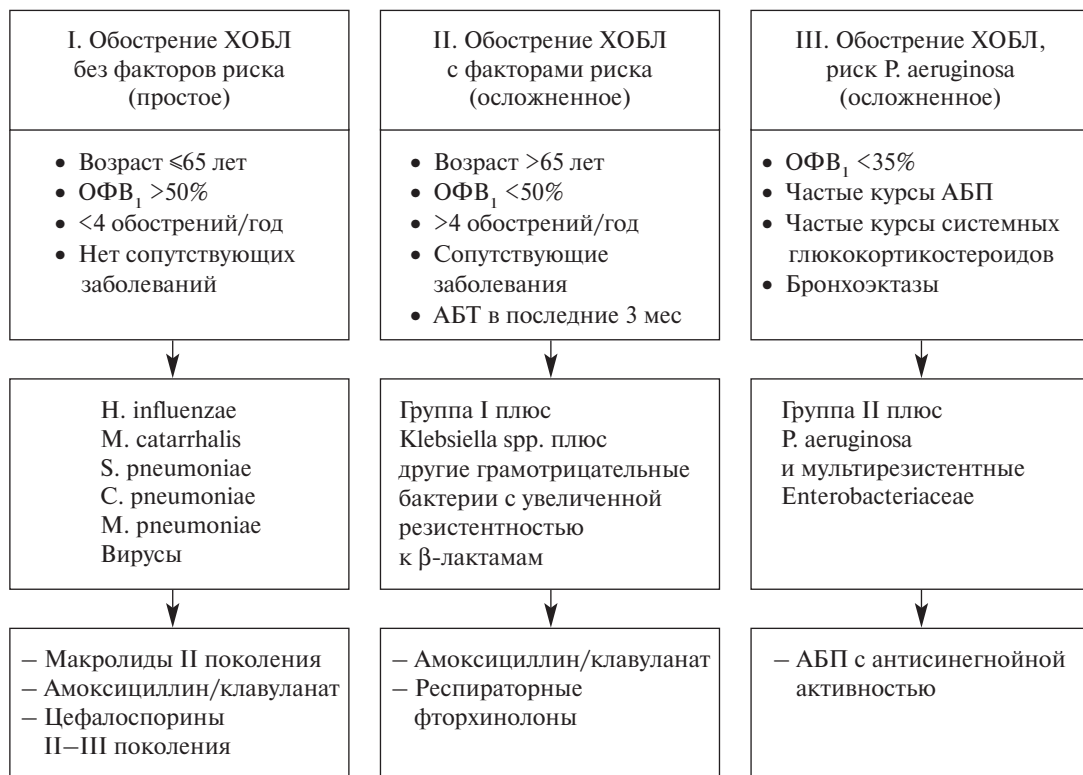


Рис. 3. Выбор АБТ при обострении ХОБЛ. (По Martinez F.J. et al. // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2006. V. 4. P. 101–124.) ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (в % от должных величин).

но не было валидизировано в проспективных рандомизированных исследованиях.

В исследовании N.R. Anthonisen et al. использовалось несколько АБП (тримето-прим/сульфаметоксазол, амоксициллин и доксициклин), причем считалось, что все эти препараты примерно равноценны [6]. Кроме того, большинство из проведенных исследований различных АБП при обострении ХОБЛ имели задачу показать эквивалентность нового препарата старому, но выбор препарата сравнения также не считался важным. Однако различия, имеющиеся между АБП по спектру активности в отношении основных респираторных возбудителей и по распространенности бактериальной резистентности, свидетельствуют, что выбор антибиотика важен для успешной терапии обострения ХОБЛ.

В настоящее время для терапии обострений ХОБЛ используются в основном три группы АБП: макролиды, фторхинолоны и амоксициллин/клавулановая кислота (А/КК). Их эффективность и безопасность у больных с бактериальным обострением ХОБЛ изучалась в метаанализе 19 РКИ (7405 больных) [13]. Клиническая эффективность АБТ практически не различалась между группами пациентов, получавшими макролиды и фторхинолоны (ОШ успеха 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–1,21), А/КК и фторхинолоны (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,55–1,34), А/КК и макролиды (ОШ 1,7; 95% ДИ 0,72–4,03). Однако бактериологическая эффективность оказалась достоверно ниже у макролидов по сравнению с фторхинолонами (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,31–0,69), кроме того, у больных,

принимавших фторхинолоны, реже наблюдались рецидивы обострения ХОБЛ в течение ближайших 26 нед по сравнению с пациентами, получавшими макролиды.

Макролиды

Эффективность и безопасность макролидов при инфекциях нижних дыхательных путей подтверждаются результатами многочисленных клинических исследований и метаанализов. Макролиды хорошо проникают в бронхиальный секрет, слизистую оболочку и легочную паренхиму, создавая в них концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови. К достоинствам современных макролидов относятся низкая токсичность и хорошая переносимость, включая низкий риск аллергических реакций. В России частота устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам составляет менее 7% [14]. Определенный вклад в клиническую эффективность макролидов могут вносить их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства.

Слабым звеном макролидов при лечении обострения ХОБЛ является их низкая активность против *H. influenzae*. Хотя во многих сравнительных исследованиях была показана неплохая клиническая и бактериологическая эффективность макролидов (в том числе азитромицина и кларитромицина) при обострении ХОБЛ и хронического бронхита, следует помнить, что в выборку входили в основном больные с нетяжелыми обострениями, у которых высока вероятность спонтанного улучшения [6], а доля *H. influenzae* среди возбудителей обострения относительно мала.

Респираторные фторхинолоны

К числу перспективных препаратов для терапии обострения ХОБЛ относятся респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). В отличие от препаратов ранних генераций (офлоксацина и ципрофлоксацина) респи-

раторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, включая и мультирезистентные штаммы. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность против грамотрицательных микроорганизмов (включая *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточных патогенов, а левофлоксацин в дозе 750 мг/сут достаточно активен против синегнойной палочки.

Респираторные фторхинолоны обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами — высокой биодоступностью (70–95%) и способностью создавать высокие концентрации в слизистой оболочке бронхов и мокроте. Наличие у левофлоксацина и моксифлоксацина пероральной и парентеральной лекарственных форм позволяет использовать их в виде ступенчатой терапии.

По данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-II, проведенного в России в 2003–2005 годах, все исследованные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину и моксифлоксацину независимо от их резистентности к другим АБП [14].

Амоксициллин/клавулановая кислота

В качестве препаратов выбора при обострении ХОБЛ многие современные руководства рассматривают аминопенициллины, в том числе защищенные ингибиторами β -лактамаз [1]. Наиболее изученный препарат из группы защищенных пенициллинов — комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты, которая характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь и хорошим проникновением в различные ткани и жидкости организма, что позволяет создавать в них концентрации, многократно превосходящие минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов.

Добавление к амоксициллину ингибитора β -лактамаз клавулановой кислоты

привело к значительному расширению спектра активности препарата за счет грам-отрицательных возбудителей, способных к продукции β -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторых энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae* и др.), метициллин-чувствительных *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов.

Российские многоцентровые исследования ПеГАС-I и ПеГАС-II показали, что в РФ в 1999–2005 годах доля штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к аминопенициллинам, составляла всего 0,1%, а уровень резистентности к ампициллину среди штаммов *H. influenzae* – 5%. При этом не было выявлено штаммов, резистентных к А/КК [14].

В исследовании Л.И. Дворецкого проводилось сравнение микробиологической и клинической эффективности А/КК и макролидов (азитромицина и кларитромицина) у 40 больных с обострением ХОБЛ [15]. Бактериологическую оценку проводили через 3–5 дней после окончания терапии, а клиническую эффективность оценивали по скорости регресса симптомов обострения и длительности безрецидивного периода на протяжении 12-месячного срока наблюдения. Эрадикация бактериальных патогенов после окончания терапии А/КК была достигнута у 92% больных, после терапии макролидами – у 30%. На фоне терапии А/КК наблюдалось более быстрое купирование симптомов обострения по сравнению с больными, получавшими макролиды. На протяжении 12 мес наблюдения после отмены АБТ очередное обострение ХОБЛ возникло у 57,9% больных, получавших А/КК, и у 88,9%, лечившихся макролидами ($p \leq 0,05$), а продолжительность времени до обострения составила 263 ± 107 и 165 ± 112 дней соответственно.

Недостатком А/КК служит относительно высокий риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Наиболее часто наблюдается неблагоприятное действие клавулановой кислоты на слизистую оболочку

кишечника, что может привести к развитию диареи и стать причиной преждевременного прекращения АБТ (в 9% случаев). Частота диареи зависит от вариабельности всасывания: чем больше клавулановой кислоты всасывается в кишечнике, тем меньше ее остаточное токсическое действие на слизистую оболочку.

Одним из возможных путей снижения риска НЛР при приеме А/КК может быть использование лекарственных форм, обеспечивающих более полное всасывание активных ингредиентов препарата из кишечника, – диспергируемых таблеток (технология Солютаб) [16]. При использовании диспергируемых таблеток А/КК происходит более быстрая и полная абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике по сравнению с традиционной формой А/КК (таблетки, покрытые оболочкой) [17]. Более быстрое всасывание препарата не только уменьшает раздражающее действие клавулановой кислоты на слизистую оболочку кишечника и способствует развитию антибактериального эффекта, но и значительно снижает время присутствия амоксициллина в кишечнике, сводя к минимуму его негативное действие на кишечную микрофлору.

В открытом проспективном рандомизированном исследовании И.А. Гучева и Р.С. Козлова у взрослых больных с инфекциями нижних дыхательных путей проводилось сравнение безопасности и эффективности различных лекарственных форм А/КК – диспергируемых таблеток (Флемоклав Солютаб) и обычных таблеток, покрытых оболочкой (Аугментин) [18]. Оба препарата назначались внутрь в дозе 500/125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней. В исследование было включено 200 больных с нетяжелой внебольничной пневмонией или обострением ХОБЛ I и II типа по Anthonisen. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, тяжести и характеру течения заболевания. Средняя длительность АБТ не различалась между группами (7,1 и 7,2 сут). Клиническая эф-

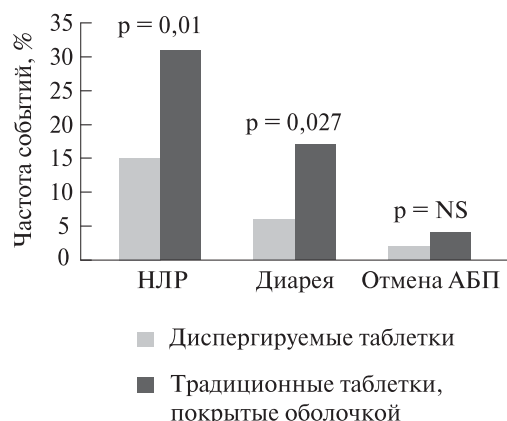


Рис. 4. Частота НЯП и отмены препарата при использовании различных лекарственных форм А/КК – диспергируемых и обычных таблеток [18].

эффективность АБТ оказалась очень высокой, составив в конце курса (5–12-й день) 97% в обеих группах, через 30–40 дней – 96 и 97% при использовании Флемоклава Солютаб и Аугментина. При этом были выявлены значительные различия между группами по общей частоте НЯП (рис. 4): 15% при приеме диспергируемых таблеток и 31% при использовании обычных таблеток ($p = 0,01$). В группе больных, получавших Флемоклав Солютаб, реже развивалась диарея (6 против 17%, $p = 0,027$), а также в 2 раза реже требовалась преждевременная отмена АБТ из-за НЯП (2 против 4%, $p > 0,05$). Таким образом, хотя оба препарата А/КК продемонстрировали высокую клиническую эффективность при нетяжелых инфекциях нижних дыхательных путей, лекарственная форма А/КК в виде диспергируемых таблеток (Флемоклав Солютаб) характеризовалась лучшим профилем безопасности по сравнению с оригинальным А/КК.

Какова оптимальная продолжительность АБТ при обострении ХОБЛ?

В последней версии международного руководства по лечению ХОБЛ рекомендова-

но при обострении ХОБЛ применять АБП в течение 3–7 дней [1]. Короткие курсы (3–5 дней) АБТ гарантируют более высокий комплайнс больных по сравнению с “традиционными” продолжительными курсами, особенно в амбулаторных условиях. Для пациентов, принимающих АБП, пропуск приема препаратов или незапланированное прерывание курса терапии означает не только снижение эффективности лечения, но и повышение вероятности селекции резистентных микроорганизмов.

Эффективность коротких курсов АБТ (≤ 5 дней) по сравнению с длительными курсами (> 5 дней) оценена в метаанализе 21 РКИ ($n = 10698$), проводившегося у больных с обострением ХОБЛ или хронического бронхита I–II типа по Anthonisen [19]. Средняя длительность лечения при коротких курсах АБТ составила 4,9 дня, при длительных курсах – 8,3 дня. Кратковременное наблюдение за больными продолжалось в среднем 15 дней, долговременное – 31 день. Частота клинического разрешения обострений в ранние и поздние сроки не различалась между сравниваемыми группами, как и вероятность бактериологической эрадикации возбудителя. Таким образом, при лечении легких и среднетяжелых обострений ХОБЛ короткие курсы АБТ так же эффективны, как и более длительные [19].

Возможность проведения коротких курсов АБТ при обострении ХОБЛ была показана не только для фторхинолонов и макролидов, но и для А/КК. В РКИ, включавшем 56 госпитализированных больных с обострением ХОБЛ I типа по Anthonisen, сравнивалась эффективность терапии А/КК в течение 3 и 10 дней [20]. Исходно все больные в течение 3 сут получали А/КК, а затем, при условии клинического улучшения, были рандомизированы на две группы: А/КК 625 мг в сутки *per os* или плацебо в течение 7 дней. Частота клинического излечения через 3 нед от начала терапии была сходной в обеих группах: 76 и 80% при приеме А/КК в течение 3 и 10 дней. Другие

показатели (бактериологическое излечение, улучшение симптомов, использование глюкокортикостероидов, длительность кислородотерапии, продолжительность госпитализации) также оказались сопоставимыми. Таким образом, данное исследование показало, что 3-дневная терапия А/КК у больных с обострением ХОБЛ I типа не уступает по эффективности более длительному лечению, если стартовая терапия привела к клиническому улучшению.

Результаты исследований по эффективности 3–5-дневных курсов АБТ следует с осторожностью экстраполировать на госпитализированных больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ. Точного ответа на вопрос о длительности АБТ при тяжелом обострении ХОБЛ сегодня пока нет, но решение может быть основано на мониторинге уровней биомаркеров воспаления. Стратегия инициации и отмены АБТ, основанная на динамике сывороточного уровня прокальцитонина, позволила у больных с тяжелыми респираторными инфекциями (пневмонией) и сепсисом сократить сроки АБТ в среднем на 3 дня, не увеличивая риск неудачи терапии или осложнений [10].

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2008 // www.goldcopd.org/ (дата обращения: 16.03.2010).
2. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997. V. 52. P. 43–47.
3. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD // *COPD.* 2006. V. 3. P. 109–115.
4. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function // *Chest.* 1998. V. 113. P. 1542–1548.
5. Puhan M.A., Vollenweider D., Latshang T. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review // *Respir. Res.* 2007. V. 8. P. 30.
6. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Intern. Med.* 1987. V. 106. P. 196–204.
7. Nouira S., Marghli S., Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2001. V. 358. P. 2020–2025.
8. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 932–946.
9. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // *Chest.* 2000. V. 117. P. 1638–1645.
10. Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R. et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy // *Chest.* 2007. V. 131. P. 9–19.
11. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* 1998. V. 92. P. 664–667.
12. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможность С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Урал. мед. журн.* 2008. № 13. С. 19–24.
13. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 29. P. 1127–1137.
14. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006. № 8. С. 33–47.
15. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудинина С.А. и др. Клинико-микробиологический мониторинг больных с обострением хронического бронхита, леченных антибактериальными препаратами // *Тер. арх.* 2006. Т. 78. № 3. С. 25–35.

16. Cortvriendt W.R., Verschoor J.S., Hespe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration // *Arzneimittelforschung*. 1987. V. 37. P. 977–979.
17. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. V. 39. P. 75–82.
18. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина/клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование // *Пульмонология*. 2008. № 2. С. 73–80.
19. El Moussaoui R., Roede B.M., Speelman P. et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies // *Thorax*. 2008. V. 63. P. 415–422.
20. Roede B.M., Bresser P., El Moussaoui R. et al. Three vs. 10 days of amoxicillin–clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2007. V. 13. P. 284–290.

Infectious Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Antibacterial Treatment

S.N. Avdeev

The review is dedicated to role of infection in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, the most frequent pathogens, and to classification of exacerbations based on possible pathogens. Antibacterial treatment patterns based on clinical and laboratory data, problems of antibiotic selection and optimal treatment duration are discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibacterial treatment, amoxicillin/clavulanic acid, fluoroquinolones, macrolides.



АТМОСФЕРА

www.atmosphere-ph.ru

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию журналов “Лечебное дело”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.