

Подходы к назначению антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ

В.В. Архипов

Примерно 60–70% всех случаев обострения **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ) вызваны бактериальной инфекцией [1], что делает применение антибиотиков обязательным элементом терапии в стационаре и в амбулаторных условиях. Данные метаанализа [2] показывают, что по сравнению с плацебо **антибактериальная терапия** (АБТ) достоверно снижает госпитальную летальность на 78% и на 46% уменьшает риск отсутствия ответа на лечение.

С другой стороны, у определенной части больных обострение ХОБЛ вызывается вирусной инфекцией или неблагоприятными факторами внешней среды. В частности, сообщается о повышении риска госпитализаций у больных ХОБЛ, связанном с эпизодами выраженного загрязнения воздуха [1]. Таким образом, дифференцированный подход к назначению и выбору антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ сохраняет высокую актуальность.

Первым шагом в решении вопроса о дифференцированном назначении АБТ стали **критерии N.R. Anthonisen**, предложенные в 1980-х годах [3]. Согласно этим критериям больные, у которых обострение ХОБЛ протекает с усилением одышки, увеличением объема мокроты и изменением ее характера (появление гнойной мокроты), являются бесспорными кандидатами для АБТ (I тип обострения по Anthonisen). Пациенты, у которых имеется только два или один из этих признаков (II и III тип соответственно), получают меньшую пользу от назначения антибиотиков [3].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что эффективность АБТ выше у больных с низким (<50% от должного) **объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду** (ОФВ₁) [4]. Таким образом, при более тяжелых стадиях ХОБЛ антибиотики существенно эффективнее, чем у больных с начальными проявлениями заболевания. Поэтому при определенных условиях (тяжелое обострение ХОБЛ, обострение у больных с III–IV стадией заболевания) антибиотики следует назначать и при II, и при III типе обострения (рис. 1) [5].

Критерии Anthonisen вошли в рекомендации Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ – GOLD [6] и применяются в ряде других националь-

ных и международных руководств. Вместе с тем принять решение о назначении АБТ при обострении ХОБЛ можно, опираясь на более простой диагностический критерий – **характер мокроты**. Согласно руководству по терапии ХОБЛ, подготовленному Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом [7], основным показанием к назначению АБТ служит изменение характеристик мокроты. Эксперты Канадского торакального общества, обсуждая показания к АБТ у больных с обострениями ХОБЛ, также в первую очередь указывают на гнойный характер мокроты [8]. Изменение цвета мокроты указывает на бактериальную природу обострения с чувствительностью 90% и специфичностью 76%. Это означает, что в 3/4 случаев гнойная мокрота у больного ХОБЛ свидетельствует о бактериальной инфекции, и лишь у 10% больных с бактериальным обострением мокрота не имеет гнойного характера [9].

Уровень **С-реактивного белка** (СРБ) в плазме крови больных при обострениях I типа достоверно выше, чем при обострениях II и III типа [10]. Это позволяет использовать уровень СРБ для решения вопроса о назначении АБТ. При уровне СРБ ≥ 100 мг/л обострение в 80% случаев имеет бактериальную этиологию, при этом у больных с небактериальными обострениями уровень СРБ ≥ 50 мг/л встречается лишь в 3–6% случаев.

Обострения ХОБЛ могут вызываться различными **микроорганизмами** (рис. 2), в первую очередь это *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*, на долю которых приходится примерно 60% всех выявленных возбудителей [11]. Однако у более тяжелых пациентов обострения могут быть вызваны энтеробактериями и *Pseudomonas aeruginosa*, а у больных с тяжелыми обострениями, требующими лечения в условиях отделения интенсивной терапии, в 16% случаев были выявлены устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* [12].

Выбор антибиотика для терапии обострения ХОБЛ определяется тремя основными требованиями:

- благоприятные параметры фармакокинетики, которые позволяют препарату в высоких концентрациях накапливаться в тканях легких;
- возможность применения препарата один раз в день (обеспечивает высокий комплайнс у амбулаторных больных);

Владимир Владимирович Архипов – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

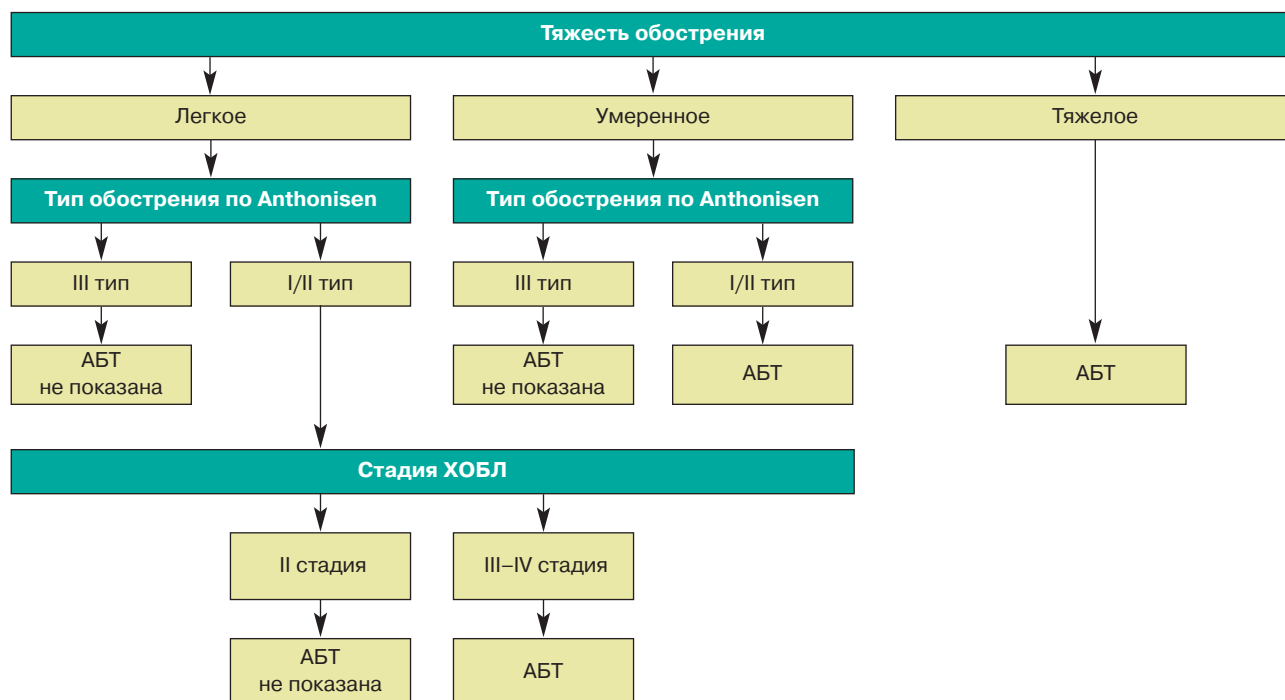


Рис. 1. Алгоритм назначения АБТ в зависимости от тяжести и типа обострения ХОБЛ [4].

- активность в отношении типичных возбудителей обострения ХОБЛ и низкий уровень приобретенной резистентности к препарату.

Всем этим требованиям соответствуют современные респираторные **фторхинолоны (ФХ)**, в том числе **моксифлоксацин**. Эффективность моксифлоксацина при лечении респираторных инфекций вытекает в первую очередь из особенностей фармакокинетики препарата. В плазме крови моксифлоксацин связывается с белками примерно на 50%, таким образом, половина препарата остается в свободном состоянии и может легко проникать в интерстициальную жидкость и ткани различных органов, в том числе легких. Это обстоятельство обеспечивает присутствие моксифлоксацина в высоких концентрациях в паренхиме легкого, бронхиальной стенке и выстилающем эпителии дыхательных путей. Кроме того, препарат накапливается внутри клеток, проникая в лизосомы и фаголизосомы, что обеспечивает его высокую эффективность по отношению к внутриклеточным возбудителям, включая легионеллу [13]. Антибиотики с более высокой степенью связывания с белками плазмы не способны обеспечить столь высокие концентрации в тканях.

Концентрация моксифлоксацина в плазме крови после приема препарата внутрь (3,4–4,5 мг/л) [14] в десятки раз превышает **минимальные подавляющие концентрации** для 90% штаммов (МПК₉₀) основных возбудителей респираторных инфекций, которые составляют для:

- *S. pneumoniae* (в том числе устойчивых к пенициллину) – 0,25 мг/л;
- *M. pneumoniae* – 0,12 мг/л;
- *M. catarrhalis* и *H. influenzae* – 0,6 мг/л;

- *S. aureus* (чувствительных к метициллину) – 0,125 мг/л;
- *Legionella* spp. – 0,125 мг/л;
- *Chlamydomphila pneumoniae* – 1 мг/л;
- *Mycoplasma pneumoniae* – 0,06 мг/л.

Мерой активности антибиотиков класса ФХ служит отношение МПК для определенного возбудителя к площади под фармакокинетической кривой (ПФК) – графиком “время–концентрация” данного препарата в плазме крови (рис. 3) [15, 16]. У моксифлоксацина отношение ПФК/МПК по отношению к пневмококку значительно выше, чем у других ФХ (таблица). Таким образом, активность моксифлоксацина при пневмококковой инфекции в 6 раз превосходит активность ципрофлоксацина и левофлоксацина

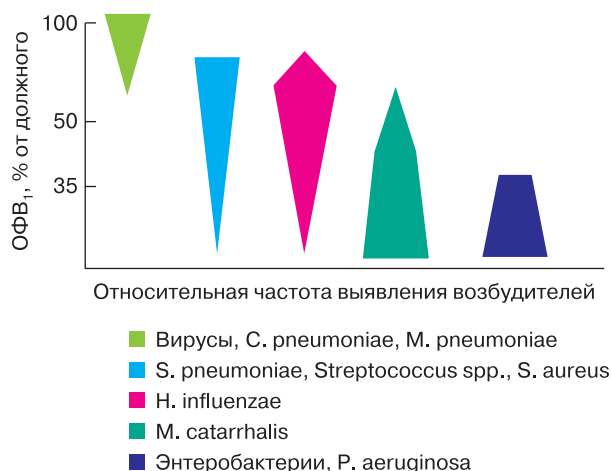


Рис. 2. Типичные возбудители обострений ХОБЛ в зависимости от ОФВ₁ (схема) [12].

Сравнительная активность различных ФХ в отношении пневмококков [18]

Препарат	Суточная доза, мг	МПК ₉₀ для <i>S. pneumoniae</i> , мкг/мл	ПФК за 24 ч, (мкг/мл) ч	ПФК/МПК	Относительная активность*
Ципрофлоксацин	1500	1,00	28,9	28,9	1
Левифлоксацин	500	1,00	33,3	33,3	1
Гатифлоксацин	400	0,25	26,8	107,0	3
Моксифлоксацин	400	0,12	24,0	192,0	6

* Активность ципрофлоксацина принята за 1.

и в 2 раза – активность гатифлоксацина. Данные расчеты не просто носят теоретический характер, но и подтверждаются на практике. Например, было показано, что у больных пневмонией монотерапия моксифлоксацином так же эффективна, как лечение комбинацией левофлоксацина и цефтриаксона [17].

Высокие концентрации моксифлоксацина в крови (значительно выше МПК для большинства возбудителей респираторных инфекций) сохраняются после однократного приема препарата более 24 ч (см. рис. 3). Благодаря этому моксифлоксацин может назначаться один раз в день, что удобно для больного и обеспечивает максимальный комплайнс. В отличие от ряда других ФХ дозу моксифлоксацина не требуется корректировать в зависимости от клиренса креатинина. Моксифлоксацин выпускается в виде раствора для инъекций и в таблетках, что создает возможность для ступенчатой терапии – вначале внутривенной, а затем пероральной [19].

Благодаря его фармакологическим особенностям моксифлоксацин можно отнести к числу наиболее эффективных препаратов для терапии обострений ХОБЛ, что нашло

подтверждение в целом ряде рандомизированных клинических исследований.

J.A. Pastor et al. оценивали время пребывания больных с тяжелым обострением ХОБЛ в отделении неотложной терапии [20]. Моксифлоксацин (400 мг/сут) был назначен 120 пациентам, а другие больные получали амоксициллин/клавуланат (n = 167), левофлоксацин (n = 40) или цефтриаксон (n = 34) внутривенно. Средняя длительность лечения в отделении неотложной терапии в группе моксифлоксацина оказалась достоверно меньшей, чем при назначении препаратов сравнения (2,5 и 3,1 сут; p = 0,001).

Кроме того, моксифлоксацин в отличие от амоксициллина не только эффективен при респираторной инфекции, но и способен улучшить качество жизни больных ХОБЛ [21].

В целом ряде исследований короткие курсы терапии различными антибактериальными препаратами при обострении ХОБЛ демонстрировали примерно одинаковую эффективность через 14–18 дней наблюдения и микробиологический эффект в виде эрадикации возбудителя из мокроты. Однако спустя несколько недель инфекция рецидивировала. Таким образом, эрадикация возбудителя была кажущейся: происходило не уничтожение возбудителя, а лишь существенное уменьшение микробной нагрузки. В связи с этим в последние годы внимание специалистов было привлечено к **отдаленным результатам АБТ** при обострении ХОБЛ.

В исследовании MOSAIC оценивался риск повторных обострений ХОБЛ в течение 9 мес после проведения АБТ [22]. В этом исследовании 733 пациента из 19 стран были рандомизированы для приема моксифлоксацина (по 400 мг в течение 5 дней) или одного из других антибиотиков (в течение 7 дней): ампициллина (1500 мг/сут), кларитромицина (1000 мг/сут) или цефуроксима аксетила (500 мг/сут). Клиническая эффективность АБТ при оценке на 7–10-е сутки от начала лечения существенно не различалась между группами, а частота эрадикации возбудителя была недостоверно выше в группе моксифлоксацина (91,5 и 81% больных). Однако при длительном наблюдении оказалось, что в группе моксифлоксацина обострения возникали у меньшего числа пациентов и в достоверно более поздние сроки (в среднем через 133 дня, тогда как в группе сравнения – через 118 дней).

Аналогичные результаты были получены в исследовании Л.И. Дворецкого и др. [23]. В этом исследовании часть больных получала по поводу обострения ХОБЛ перорально

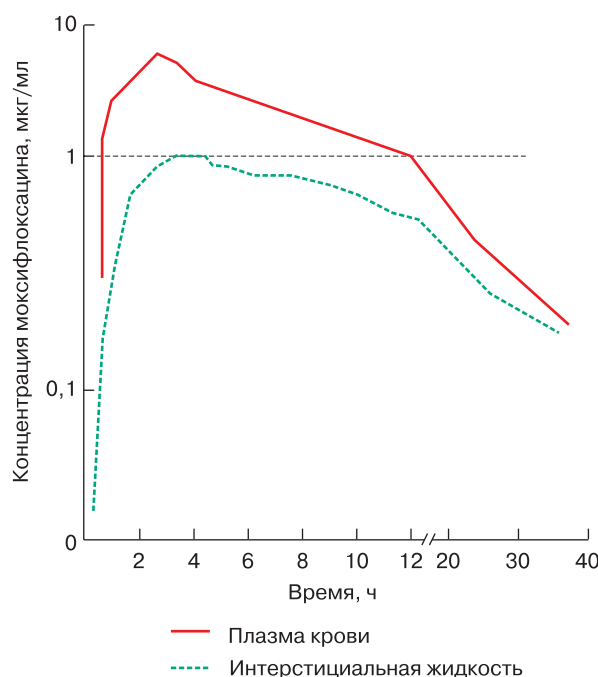


Рис. 3. Концентрация моксифлоксацина в плазме и интерстициальной жидкости [8].

моксифлоксацин (по 400 мг 5 дней), а группа сравнения – современные макролиды в стандартной дозировке – 7 дней (азитромицин – 5 дней). Затем больных наблюдали в течение 9 мес. За последующие 6 мес обострения ХОБЛ возникали у 3,6% больных в группе моксифлоксацина и у 17,2% пациентов, получавших макролиды. Различия между группами по числу обострений сохранялось и спустя 9 мес (15 и 44%).

В ряде исследований показано, что лишь треть обострений ХОБЛ обусловлена новыми штаммами возбудителей, а чаще речь идет о персистенции микроорганизмов [24]. Моксифлоксацин благодаря своей высокой активности в большем числе случаев вызывает полную эрадикацию возбудителей, что способствует профилактике обострений ХОБЛ [25]. Предотвращение обострений ХОБЛ чрезвычайно важно, так как значительная доля летальных исходов при ХОБЛ обусловлена именно обострениями, а годовая выживаемость после перенесенного тяжелого обострения составляет менее 60% [26]. Таким образом, профилактика обострений ассоциирована со снижением риска летального исхода.

С другой стороны, персистенция возбудителей в дыхательных путях вносит свой вклад в прогрессирование ХОБЛ, поддерживая нейтрофильное воспаление и увеличивая скорость снижения ОФВ₁ [27], а появление новых штаммов существенно повышает риск обострений (в случае *H. influenzae* – в 2,2 раза [19]). Подобные соображения сделали актуальным исследование, в котором моксифлоксацин назначался повторными курсами – как средство профилактики.

В исследовании PULSE 1132 больных стабильной ХОБЛ были рандомизированы для приема моксифлоксацина (по 400 мг внутрь, 5 дней) или плацебо [28]. Лечение повторялось каждые 8 нед независимо от состояния больных (всего 6 курсов). Продолжительность наблюдения составила 1 год, при этом для лечения обострений в обеих группах применялась стандартная терапия. Анализ данных у всех больных, завершивших исследование согласно протоколу, показал, что по сравнению с плацебо моксифлоксацин снижает риск обострений ХОБЛ на 25% ($p = 0,046$). При включении в анализ всех рандомизированных больных (в том числе и тех, кто не завершил исследование согласно протоколу) снижение риска обострений оказалось несколько меньшим – 19% ($p = 0,059$).

Таким образом, имеющаяся в нашем распоряжении информация позволяет считать моксифлоксацин одним из

самых эффективных препаратов для терапии обострений ХОБЛ как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара. Моксифлоксацин удобен для приема (назначается 1 раз в день), позволяет проводить лечение короткими курсами (5 дней), накапливается в дыхательных путях, обеспечивая высокую активность в отношении всех основных возбудителей обострений ХОБЛ, включая устойчивые к пенициллину пневмококки и продуцирующие β -лактамазы штаммы *M. catarrhalis* и *H. influenzae*. Важно отметить способность моксифлоксацина не только эффективно лечить обострения, но и снижать их риск в будущем, в этом плане он превосходит макролиды и β -лактамы антибиотиков.

Список литературы

1. Sykes A. et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007. V. 4. P. 642.
2. Quon B.S. et al. // *Chest.* 2008. V. 133. P. 756.
3. Anthonisen N.R. et al. // *Ann. Int. Med.* 1987. V. 106. P. 196.
4. Allegra L. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001. V. 14. P. 149.
5. Woodhead M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. P. 1138.
6. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2009 // <http://www.goldcopd.com>
7. Celli B.R., MacNee W.; Committee Members // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 932.
8. O'Donnell D.E. et al. // *Can. Respir. J.* 2008. V. 15. Suppl. A. P. 1.
9. Soler N. et al. // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 29.
10. Stolz D. et al. // *Chest.* 2007. V. 131. № 4. P. 1058.
11. Nseir S. et al. // *Respiration.* 2008. V. 76. № 3. P. 253.
12. Eller J. et al. // *Chest.* 1998. V. 113. P. 1542.
13. Müller M. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. V. 48. № 5. P. 1441.
14. Sullivan S. et al. // 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Vienna, 1997. Poster.
15. Craig W.A. // *Clin. Infect. Dis.* 1998. V. 26. P. 1.
16. Forrest A. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. V. 37. № 5. P. 1073.
17. Torres A. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2008. V. 46. № 10. P. 1510.
18. Grant E.M., Nicolau D.P. // *Antib. Clinician.* 1999. V. 3. Suppl. 1. P. 21.
19. Ramires J.A. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995. V. 22. P. 219.
20. Pastor J.A. et al. // *Emergencias.* 2007. V. 19. P. 65.
21. Miravittles M. et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. V. 5. P. 11.
22. Wilson R. et al. // *Chest.* 2004. V. 125. № 3. P. 953.
23. Дворецкий Л.И. и др. // *Consilium Medicum.* 2003. T. 5. № 6. C. 142.
24. Veeramachaneni S.B., Sethi S. // *COPD.* 2006. V. 3. P. 109.
25. Miravittles M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 34. P. 1066.
26. Connors A.F. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. V. 154. P. 959.
27. Sethi S., Murphy T.F. // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 2355.
28. Sethi S. et al. // *Respir. Res.* 2010. V. 11. № 1. P. 10.