

С.Н. Авдеев, д.м.н., профессор, ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА, г. Москва, Россия

Антибактериальная терапия



при обострении ХОБЛ: что необходимо знать терапевту?

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы.

Развитие обострений заболевания (увеличение выраженности симптомов) является характерной особенностью течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания.

В настоящее время обострение ХОБЛ определяется как 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, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ.

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

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды, кислород и антибиотики. Итак, попробуем ответить на следующие вопросы: почему и когда назначаются антибиотики при обострении ХОБЛ, какие препараты и как долго?

Почему назначаются антибиотики при обострении ХОБЛ?

Основанием для назначения антибактериальных препаратов у больных с обострением ХОБЛ является ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения.

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются инфекции трахеобронхиального дерева и атмосферные поллютанты, однако причины примерно 20-30% случаев обострений установить не удается. Исследования с использованием бронхоскопических методов забора материала показали, что не менее чем у 50% больных с обострением можно выявить бактерии в нижних дыхательных путях в высоких концентрациях.

При обострении ХОБЛ наибольшую роль играют три микроорганизма: нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*.

Исследования, включавшие больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у таких больных могут чаще встречаться грам-отрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частое назначение антибиотиков (4 курса

и более за последний год), тяжелые обострения ХОБЛ и выделение *P. aeruginosa* в период предшествующего обострения или колонизация микроорганизмом в стабильную фазу заболевания.

Значение атипичных микроорганизмов (*M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*) в развитии обострений ХОБЛ, по-видимому, невелико. В ряде исследований острая инфекция *C. pneumoniae* была выявлена у 7-22% больных с обострением ХОБЛ, а в некоторых исследованиях атипичные микроорганизмы не были выявлены вообще.

Вирусные инфекции могут быть причиной 25-30% всех обострений ХОБЛ. Чаще всего выделяют риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус.

Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в наши дни. Основным аргументом противников антибактериальной терапии (АБТ) при обострении ХОБЛ является возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая оболочка бронхов, и поэтому часто наступает спонтанная ремиссия даже без этиотропной терапии. Действительно, в некоторых исследованиях не отмечено значительных различий в терапии антибиотиками и плацебо.

В наиболее часто цитируемом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании N. Anthonisen и соавт. также было показано, что благоприятный эффект АБТ при обострении ХОБЛ зависит в первую очередь от тяжести заболевания. В данном исследовании у больных ХОБЛ с I типом обострения (наличие всех 3 кардинальных признаков обострения: усиление одышки, увеличение объема и усиление гнойного характера мокроты) успех терапии наблюдали в 63% случаев в группе больных, получавших антибиотики, и в 43% случаев у больных группы плацебо ($p < 0,05$). В то же время успешное разрешение обострения наблюдали примерно с одинаковой частотой у больных с менее тяжелыми обострениями: при II типе обострения (наличие 2 кардинальных признаков) – 70 и 60% в группах терапии антибиотиками и плацебо соответственно; при III типе обострения (наличие 1 кардинального признака) – 74 и 70% соответственно (различия недостоверны).

Очень важные данные были получены в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) N. Noiura и соавт. В исследование были включены 93 больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), получавших респираторную поддержку. Оказалось, что 10-дневный курс терапии офлоксацином приводил к снижению летальности больных (4 против 22% в группе плацебо, $p = 0,01$), длительности госпитализации (14,9 против 24,5 дней, $p = 0,01$) и числа дополнительных назначенных антибиотиков (6 против 35% в группе плацебо, $p = 0,0006$).

В ретроспективном исследовании, в ходе которого было проанализировано 363 обострения ХОБЛ в течение 18 мес, АБТ по сравнению с отсутствием лечения антибиотиками приводила к снижению числа рецидивов обострений в последующие 2 нед (32 против 19%, $p < 0,001$).

В недавно опубликованном исследовании B. Roede и соавт. проанализированы те же самые эффекты АБТ у амбулаторных больных с обострением ХОБЛ ($n = 842$). АБТ в период обострения приводила к удлинению интервала между обострениями: 189 против 258 дней ($p < 0,01$). Долгосрочная летальность была существенно ниже в группе больных ХОБЛ, получавших АБТ во время обострения: 14 против 20% ($p = 0,02$). Выводы данного исследования имеют важное значение. Так, впервые было

показано, что АБТ оказывает благоприятный эффект не только в группе больных с тяжелым обострением ХОБЛ, но и при более легких обострениях – в тех случаях, когда антибиотики назначают больным в амбулаторных условиях.

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

Когда при обострении ХОБЛ назначать антибиотики?

Учитывая имеющиеся в настоящее время доказательства, антибиотики следует назначать:

- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим 3 кардинальных признака по Anthonisen – усиление одышки, увеличение объема и усиление гнойного характера мокроты;
- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим 2 кардинальных признака обострения, если один из этих двух симптомов – усиление гнойного характера мокроты;
- пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

Какие антибиотики назначать при обострении ХОБЛ?

В подавляющем большинстве случаев АБТ при обострении ХОБЛ назначают на эмпирической основе. Эмпирическая терапия должна быть основана на местных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам. На основании факторов риска, возраста, функциональных особенностей больных было предложено несколько классификационных схем обострений ХОБЛ, позволяющих рекомендовать терапию (рис. 1). Такая классификация позволяет оптимально предположить причинный фактор и значительно снизить шанс неуспешной терапии обострения ХОБЛ.

Ввиду различий между антибактериальными средствами по спектру активности в отношении основных респираторных возбудителей и по картине антибактериальной резистентности очевидно, что выбор антибиотика имеет важное значение для успешной терапии обострения ХОБЛ.

В метаанализе G. Dimopoulos и соавт., основанном на 12 РКИ, изучали сравнение эффективности и безопасности традиционных, или «старых», антибиотиков (амоксциллина, ампициллина, пивампициллина, триметоприма/сульфаметоксазола и доксициклина)

и современных, или «новых», препаратов (макролидов, фторхинолонов, амоксициллина/клавуланата и цефалоспоринов II и III поколений) у больных с обострением ХОБЛ. Оказалось, что терапия «старыми» антибиотиками была менее эффективна для достижения клинического успеха терапии по сравнению с «новыми» препаратами (ОШ 0,51), однако не было выявлено достоверных различий по летальности (относительный шанс – ОШ – 0,64) или числу побочных эффектов (ОШ 0,75).

В настоящее время основное значение для терапии обострений ХОБЛ имеют три группы антибактериальных препаратов: макролиды, фторхинолоны и амоксициллин/клавуланат (АМК).

Метаанализ I. Siemros и соавт., основанный на 19 РКИ (7405 больных), был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов, хинолонов и АМК при лечении больных с бактериальным обострением ХОБЛ. Данный анализ показал, что клиническая эффективность АБТ практически не различалась между группами пациентов, получавшими макролиды и хинолоны (ОШ 0,94), АМК и хинолоны (ОШ 0,86), АМК и макролиды (ОШ 1,70). Однако бактериологическая эффективность оказалась достоверно ниже у больных, принимавших макролиды, по сравнению с больными, получавшими хинолоны (ОШ 0,47).

Макролиды

Эффективность и безопасность макролидов при инфекциях нижних дыхательных путей подтверждается результатами многочисленных клинических исследований и метаанализов клинических исследований. Макролиды хорошо проникают в бронхиальный секрет, слизистую оболочку и легочную ткань, создавая в них концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови. К достоинствам современных макролидов относятся низкая токсичность и хорошая переносимость, включая низкий аллергический потенциал. В России уровень устойчивости к макролидам *S. pneumoniae* составляет менее 7%.

«Слабым звеном» макролидов при лечении обострения ХОБЛ является их низкая активность в отношении *H. influenzae*. Несмотря на то что во многих сравнительных исследованиях была показана неплохая клиническая и бактериологическая эффективность макролидов, в том числе азитромицина и кларитромицина, при обострении ХОБЛ, следует помнить, что в основном в таких исследованиях участвовали больные с нетяжелыми

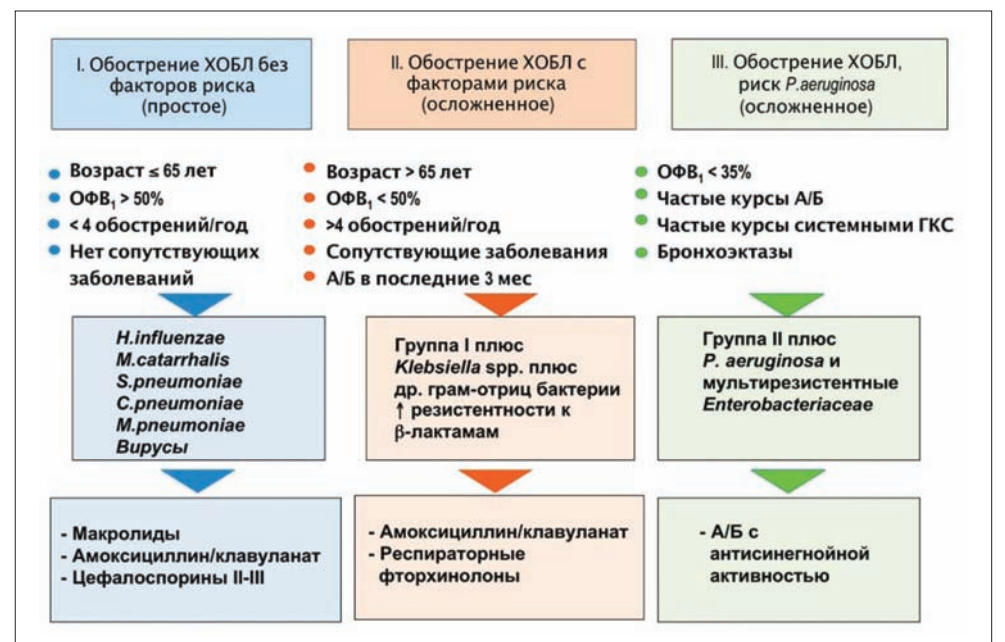


Рис. 1. АБТ при обострении ХОБЛ (Martinez et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 101-24)

обострениями, при которых высок риск спонтанного улучшения, а доля *H. influenzae* среди патогенов, «виновных» в обострении ХОБЛ, относительно мала. Кроме того, определенный вклад в клиническую эффективность макролидов могут вносить и их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства.

Респираторные фторхинолоны

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением ХОБЛ относятся респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). В отличие от препаратов более ранних поколений (офлоксацина, цiproфлоксацина) респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, включая и мультирезистентные штаммы. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (в том числе *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточным патогенам. Установлено, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обладает достаточной активностью по отношению к синегнойной палочке.

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

К преимуществам респираторных фторхинолонов относится низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов при их использовании. В то время как во всем мире наблюдается тревожная тенденция к повышению доли респираторных патогенов (в первую очередь *S. pneumoniae*), резистентных к пенициллину и макролидам, антибиотико-резистентность к новым фторхинолонам пока остается низкой. По данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-II, проведенного в России в 2003-2005 гг., все исследованные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину и моксифлоксацину независимо от их резистентности к другим антимикробным препаратам.

АМК

В качестве препаратов выбора при обострении многие современные руководства рассматривают аминопенициллины, в том числе защищенные ингибиторами β -лактамаз. Наиболее изученный препарат из

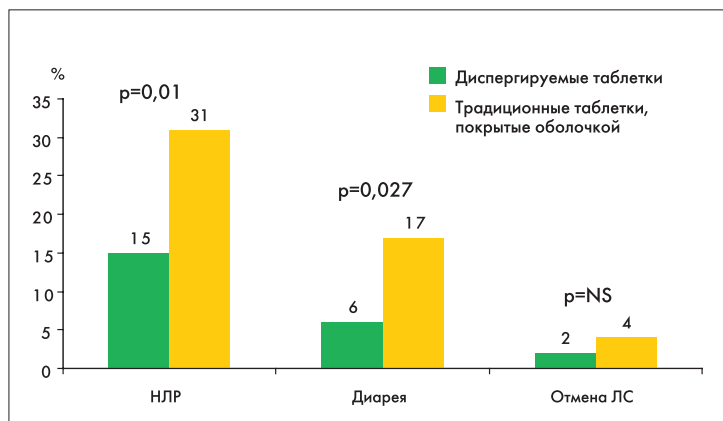


Рис. 2. Побочные эффекты при использовании препаратов АМК при инфекциях нижних дыхательных путей (Гучев Н.А., Козлов Р.С. Пульмонология. 2008; 2: 73-80)

группы защищенных пенициллинов — комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты. АМК характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошим проникновением в различные ткани и жидкости организма, что позволяет достигать в них концентраций антибиотика, многократно превосходящих значения минимальных подавляющих концентраций для чувствительных микроорганизмов.

Добавление к амоксициллину ингибитора β -лактамаз клавулановой кислоты привело к значительному расширению спектра антибактериальной активности препарата за счет грамотрицательных возбудителей, способных к продукции β -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторых энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.), метициллинчувствительных *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов.

Российские многоцентровые исследования ПеГАС I-II показали, что в РФ в 1999-2005 гг. доля штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к аминопенициллинам, составляла всего 0,1%, а уровень резистентности к ампициллину среди штаммов *H. influenzae* был 5%. При этом не было выявлено штаммов, резистентных к АМК.

В исследовании Л.И. Дворецкого проводили сравнение микробиологической и клинической эффективности АМК и макролидов (азитромицина и кларитромицина) у 40 больных с обострением ХОБЛ. Бактериологическую оценку проводили через 3-5 дней после окончания терапии, а клиническую эффективность препаратов оценивали на основании темпов регрессии симптомов обострения ХОБЛ и длительности безрецидивного периода на протяжении 12-месячного срока наблюдения. Эрадикация бактериальных патогенов после окончания терапии АМК была достигнута у 92% больных, после терапии макролидами — у 30%; персистенция возбудителей отмечена у 8 и 70% пациентов соответственно. На фоне терапии АМК наблюдали более быстрые темпы регрессии симптомов обострения по сравнению с больными, получавшими макролиды. Очередное обострение ХОБЛ после отмены АБТ на протяжении 12 мес наблюдения наступало у 57,9% больных, получавших во время обострения АМК, и у 88,9%, принимавших во время обострения макролиды ($p < 0,05$). Средняя продолжительность ремиссии у больных, принимавших АМК и макролиды, составляла 263 ± 107 и 165 ± 112 дней соответственно.

Недостатком традиционных лекарственных форм АМК является относительно высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Наиболее частым побочным эффектом АМК является неблагоприятное действие клавулановой кислоты на слизистую оболочку органов пищеварения, что может привести к развитию диареи и стать причиной преждевременного прекращения АБТ. Показано, что частота возникновения диареи зависит и от вариабельности всасывания АМК. Чем больше клавулановой кислоты всасывается в кишечнике, тем меньше ее остаточное неблагоприятное действие на слизистую оболочку.

Одним из возможных путей снижения потенциала НЛР при приеме АМК может быть использование лекарственных форм, обеспечивающих более полное всасывание активных ингредиентов препарата из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — диспергируемых таблеток (технология Солютэб). При использовании диспергируемых таблеток АМК отмечена более быстрая и полная абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике по сравнению с традиционной формой АМК (таблетки, покрытые оболочкой). Более быстрое всасывание АМК обеспечивает не только меньшее раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ и проявление наиболее благоприятного антибиотического эффекта, но и значительное уменьшение

времени нахождения амоксициллина в кишечнике, что сводит 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 сравнивали безопасность и эффективность различных лекарственных форм АМК — диспергируемых таблеток (Флемоклав Солютэб) и обычных таблеток, покрытых оболочкой. Оба препарата назначали внутрь в дозе 500/125 мг 3 раза в день в течение 5-12 дней. В исследование были включены 200 больных с нетяжелой внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ I и II типа по Anthonisen. Пациенты в группах терапии были сопоставимы по демографическим данным, тяжести и характеру течения заболевания.

Средняя длительность АБТ не различалась между группами и составляла $7,1 \pm 1,5$ и $7,2 \pm 1,4$ сут соответственно. Клиническая эффективность среди больных, получавших разные режимы АБТ, оказалась очень высокой и в конце курса АБТ (5-12-й день) составила 97 и 97%, через 30-40 дней — 96 и 97% в группах исследуемого препарата и препарата сравнения соответственно. Однако значительные различия между группами терапии были выявлены по общему числу НЛР (рис. 2): 15 против 31% в группах приема АМК в виде диспергируемых и обычных таблеток соответственно ($p = 0,01$). В группе больных, получавших диспергируемые таблетки АМК, выявлена меньшая частота развития диареи: 6 против 17% ($p = 0,027$). Преждевременная отмена исследуемого препарата вследствие развития НЛР также была в 2 раза реже у больных группы Флемоклава: 2 против 4% ($p > 0,05$).

Таким образом, несмотря на то что оба препарата АМК продемонстрировали высокую и эквивалентную клиническую эффективность при нетяжелых инфекциях нижних дыхательных путей, лекарственная форма АМК в виде диспергируемых таблеток характеризовалась лучшим профилем безопасности по сравнению с обычным АМК, что проявлялось уменьшением частоты развития НЛР, особенно диареи.

Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ?

Согласно последней версии рекомендаций GOLD на основании результатов проведенных исследований при обострении ХОБЛ следует применять антибиотики в течение 3-7 дней.

Возможность использования 5-дневных курсов АБТ была продемонстрирована в РКИ для таких препаратов, как АМК (2000/125 мг), цефдиторен, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, азитромицин и телитромицин.

Короткие курсы (3-5 дней) АБТ по сравнению с традиционными продолжительными курсами гарантируют более высокий

комплаенс, особенно в амбулаторных условиях. Для пациентов, принимающих АБТ, пропуск приема препаратов или незапланированное прерывание курса терапии означает не только снижение эффективности терапии, но и повышение вероятности селекции резистентных микроорганизмов.

Возможность проведения коротких курсов АБТ при обострении ХОБЛ была показана не только для фторхинолонов или макролидов, но и для АМК. В РКИ В. Roede и соавт., включавшем 56 госпитализированных больных с обострением ХОБЛ I типа по Anthonisen, сравнивали эффективность терапии АМК в течение 3 и 10 дней. Исходно все больные в течение 3 сут получали АМК, а затем, при условии клинического улучшения, были рандомизированы на две группы: АМК 625 мг в сутки per os или плацебо в течение 7 дней. Клиническое излечение через 3 нед от начала терапии было сходным в двух группах пациентов: 76 против 80% соответственно при терапии в течение 3 и 10 дней (различия 3,8%). Не отмечено различий между группами по клиническому излечению и через 3 мес: 62 против 56% соответственно, различия 5,9%. Бактериологическое излечение, улучшение симптомов, использование глюкокортикостероидов, длительность кислородо-терапии и длительность госпитализации также оказались сходными. Таким образом, данное исследование показало, что 3-дневная терапия АМК может быть эффективной у больных с обострением ХОБЛ I типа по Anthonisen, если начальная терапия приводит к клиническому улучшению состояния пациентов.

Результаты исследований эффективности 3-5-дневных курсов АБТ следует с осторожностью экстраполировать на больных, госпитализированных в стационар с тяжелыми обострениями ХОБЛ. Точного ответа на вопрос о длительности АБТ при тяжелом обострении ХОБЛ сегодня пока нет.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции. Concilium Medicum, Пульмонология, 2009, № 1.



ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

Амоксициллин + клавулановая кислота



Гармония формы и содержания

Ингибиторзащищенный амоксициллин в инновационной лекарственной форме для лечения широкого спектра амбулаторных инфекций

125/31,25 мг №20
250/62,5 мг №15
500/125 мг №15



astellas
След, ведущий к жизни

Представительство Астеллас Фарма Юрп Б.В.:
04050, г. Киев ул. Пимоненко, 13/5А оф. 41, п/я №11
тел.: +38 (044) 490 6825, факс: +38 (044) 490 6826