

Макроліди в ліченні болних с інфекційним обостренням ХОЗЛ

12 апреля при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук Украины, Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины, Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика и Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского в стенах последнего состоялась II научно-практическая конференция «Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких».



Н.Е. Моногарова

В рамках мероприятия ведущими отечественными учеными были представлены актуальные и содержательные доклады, авторы которых рассматривали патологию с различных ракурсов, анализировали последние изменения согласительных документов, уделяли внимание базисной терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), молекулярно-генетическим аспектам его патогенеза, роли спирометрии в диагностическом процессе, единству и противоречиям ХОЗЛ и бронхиальной астмы (БА), состоянию газообмена и возможностям его коррекции, мониторингу резистентности основных возбудителей инфекций дыхательных путей, клиническим ситуациям, являющимся приоритетными для назначения того или иного класса антибактериальных препаратов и др.

С учетом последних изменений в новой редакции руководства Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD, 2011), в котором подчеркивается значимая роль обострений и сопутствующей патологии в утяжелении течения заболевания у отдельных пациентов, особое внимание было уделено аспектам ведения пациентов с обострениями ХОЗЛ.

Доцент кафедры внутренней медицины им. профессора А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Надежда Егоровна Моногарова остановилась на возможностях купирования инфекционных обострений ХОЗЛ.

Проблема высокой распространенности и смертности по причине респираторной патологии не нова и давно находится в поле зрения практических специалистов: в настоящее время в Украине количество пациентов с заболеваниями дыхательной системы оценивают в 7,4 млн (в том числе 1,2 млн больных ХОЗЛ); в структуре смертности, ассоциированной с указанными патологиями, доля ХОЗЛ составляет 69% (для сравнения: на БА приходится 17%, на пневмонию – 2%).

В последней редакции GOLD подчеркивается, что существенный вклад в утяжеление течения ХОЗЛ вносят обострения и сопутствующая патология, поэтому оценка риска и адекватная терапия обострений приобретают особое значение. Под обострением ХОЗЛ понимают относительно длительное (продолжительностью не менее 24 ч) острое событие, характеризующееся усугублением респираторных симптомов пациента, выходом их за рамки привычной ежедневной вариабельности и требующее модификации терапии.

Как правило, изменение схемы базисного лечения происходит за счет увеличения интенсивности бронхолитической терапии, назначения антибактериальных препаратов, использования кортикостероидов, в том числе системных.

Причинами обострений ХОЗЛ являются инфекция (приблизительно в 70% случаев определяются бактериальные патогены, в 30% – вирусы), а также неинфекционные факторы (декомпенсация сердечной недостаточности, аритмии, тромбоемболия легочной артерии, ятрогении, вдыхание воздушных загрязнителей и др.).

Накопленные данные свидетельствуют, что инфекционные обострения ХОЗЛ приводят к снижению качества жизни пациентов, усугубляют выраженность воспаления, бронхообструкции и гиперинфляции, обуславливают более быстрое и выраженное снижение функции легких, а в ряде случаев могут создавать угрозу для жизни больных.

К наиболее часто встречающимся бактериальным возбудителям инфекционных обострений ХОЗЛ относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, в ряде случаев выявляются атипичные микроорганизмы.

Бактериально-вирусные ассоциации способствуют усилению бронхообструкции за счет выделения медиаторов, стимулирующих секрецию муцина, обуславливающих спазм и отек слизистой оболочки бронхов, и субстанций, вызывающих дисфункцию мерцательного эпителия, нарушение движения ресничек.

В качестве факторов риска развития обострений ХОЗЛ выделяют:

- частые обращения по поводу появления или усиления респираторных симптомов в анамнезе;
- наличие сопутствующей кардиоваскулярной патологии;
- высокую частоту предшествующих обострений;
- исходную выраженность одышки;
- степень обструктивных нарушений (показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) <50% от должного);
- указания на проведение оксигенотерапии в домашних условиях.

Средняя частота обострений ХОЗЛ составляет 1-2 р/год; прослеживается четкая корреляция между количеством эпизодов и снижением функции легких и качества жизни.

Согласно данным Anzueto (2010), в группу высокого риска развития обострений ХОЗЛ входят пациенты пожилого возраста, с высокой частотой обострений в анамнезе, персистирующими симптомами (постоянные кашель, мокрота и др.), повышенной бронхиальной секрецией, сниженным показателем ОФВ₁, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Уровень смертности, ассоциированной с тяжелыми и среднетяжелыми обострениями ХОЗЛ, возрастает со временем (Connors et al., 1996).

Колонизации бактерий в респираторном тракте способствуют:

- адгезия бактерий;
- нарушение мукоцилиарного транспорта;
- повреждение целостности эпителия бронхов;
- нарушения местного и системного иммунитета;
- факторы инвазивности микроорганизмов;
- курение;
- длительный прием ингаляционных кортикостероидов.

Например, у пациентов, которые курят, существенно увеличивается количество бокаловидных клеток, за счет чего усиливается бронхиальная секреция, возникают нарушения мукоцилиарного транспорта, склеивание ресничек эпителия, затруднение очищения дыхательных путей, что в совокупности создает благоприятные условия для заселения микробной флоры.

Доказано, что адекватный выбор антибиотикотерапии и быстрая эрадикация патогена не только эффективно и в короткие сроки позволяют купировать обострение, но и положительно влияют на течение болезни, улучшают отдаленный прогноз. Согласно данным Мохоп и соавт. (2000), эрадикация *H. influenzae* из бронхиального секрета пациентов с ХОЗЛ способствует замедлению структурных изменений в бронхах, восстановлению активности факторов местной защиты легких, удлинению сроков ремиссии заболевания.

Оценку эффективности антибиотикотерапии инфекционных обострений ХОЗЛ следует проводить по нескольким параметрам, таким как непосредственный эффект (клинический, функциональный, бактериологический) и отдаленный (дальнейшая потребность в антибактериальных препаратах, частота госпитализаций, длительность периода до следующего обострения, частота и выраженность обострений и др.).

Основные критерии оценки эффективности антибиотикотерапии обострений ХОЗЛ включают:

- длительность межприступного периода и частоту последующих обострений заболевания;
- тяжесть последующих обострений;
- потребность в назначении антибиотиков;
- качество жизни больных после купирования обострения;
- затраты на лечение, ассоциированные с эпизодом обострения.

Основную задачу лечения ХОЗЛ определяют как уменьшение частоты и выраженности обострений, поскольку каждое обострение ведет к необратимым структурным изменениям легких и может быть фатальным для больного.

В лечении инфекций дыхательных путей широко используются 3 класса антибактериальных препаратов: β-лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны; практически все согласительные документы рекомендуют использовать именно эти антибиотики. Хочу отметить, что в некоторых ситуациях макролиды имеют весомые преимущества перед другими антибиотиками, поскольку наряду с антибактериальным действием обладают широким спектром иных положительных эффектов.

В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце макролиды классифицируют на 14-членные (рокситромицин, кларитромицин и др.), 15-членные, или азалиды (азитромицин), 16-членные (спирамицин, джозамицин, mideкамицин и др.). Препараты этого класса активны в отношении наиболее значимых возбудителей инфекций дыхательных путей – *H. influenzae* и *M. catarrhalis*; МПК₉₀ кларитромицина и его активного метаболита 14-гидроксикаларитромицина относительно указанных патогенов составляет 2-16 и 4 мг/л; 0,25-1 и 0,12 мг/л соответственно.

Важными характеристиками кларитромицина являются способность создавать высокие концентрации в очаге воспаления (легких, слизистой оболочке носа, бронхиальном секрете, миндалинах); длительный постантибиотический эффект (в среднем 3,6 ч, тогда как для азитромицина и бензилпенициллина этот показатель равен 2,83 и 2,3 ч соответственно).

В настоящее время научным сообществом активно обсуждаются неантибактериальные эффекты макролидов: иммуномодулирующее, противовоспалительное, бронходилатационное действие. Несколько десятилетий назад были получены данные, свидетельствующие о том, что применение макролидов оказывает положительное влияние на клинический статус пациентов с тяжелой стероидзависимой БА (Itkin et al., 1970; Spector et al., 1974; Plewig et al., 1975); длительная терапия препаратами этого класса в низких дозах способствует уменьшению гиперреактивности дыхательных путей у больных БА (Miyatake et al., 1991), улучшению функции внешнего дыхания (Gagey et al., 2000). Накоплены также доказательства относительно уменьшения секреции слизи у больных с острым и хроническим бронхитом и БА на фоне использования макролидов

(Suez et al., 1986; Tamaoki et al., 1995), угнетения спонтанной и стимулированной гистамином секреции в дыхательных путях *in vitro* (Goswami et al., 1990).

В российском исследовании по оценке влияния 2-месячной терапии кларитромицином (Фромилид, KRKA) на течение ХОЗЛ средней степени тяжести с частыми обострениями (руководитель – академик РАМН, профессор А.Г. Чучалин) принимали участие пациенты (n=51; из них мужчин – 32, женщины – 19) с показателем ОФВ₁ после приема бронходилататора <50,2% и ≥2 обострениями в год. Средний возраст больных составлял 57 лет, анамнез курения – 34 пачко-лет. Испытание предполагало выполнение нескольких задач: изучение течения ХОЗЛ при длительном приеме низких доз кларитромицина, оценку эффективности и безопасности терапии, определение уровней Ig к *Chlamydia pneumoniae* у пациентов со II стадией ХОЗЛ.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основную (Фромилид 500 мг 2 р/сут курсом 10 дней, затем 250 мг 1 р/сут курсом 50 дней) и группу сравнения (амоксциллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут курсом 10 дней), наблюдение за больными осуществлялось в течении 12 месяцев.

Одним из наиболее важных показателей клинической эффективности является период времени до первого обострения после курса терапии. В группе кларитромицина он был достоверно больше – 258,4 ± 17,0 дня, тогда как в группе амоксициллина/клавуланата – 192,8 ± 24,8 дня.

Длительная терапия низкими дозами Фромилида достоверно увеличивает период ремиссии у больных ХОЗЛ по сравнению со стандартным курсом амоксициллина/клавуланата, безопасна и не сопровождается развитием побочных эффектов, требующих отмены препарата.

На основании полученных данных рядом авторов был сделан вывод о том, что, очевидно, макролиды могут снижать уровень смертности не только за счет антибактериального действия, но и благодаря противовоспалительному эффекту; необходимо проведение новых исследований, посвященных изучению терапевтического потенциала лекарственных препаратов этого класса.

На украинском фармацевтическом рынке представлен кларитромицин производства компании KRKA под торговым названием Фромилид и Фромилид Уно (используется 1 р/сут, что значительно повышает приверженность пациентов к лечению). Препарат используют в следующих дозировках:

- Фромилид: 250 мг 2 р/сут (в случае нетяжелых инфекций), 500 мг 2 р/сут (при тяжелом течении заболевания);
- Фромилид Уно: 500 мг 1 р/сут (в случае нетяжелых инфекций), 1000 мг 1 р/сут (при тяжелом течении заболевания).

ХОЗЛ → обострение → ухудшение качества жизни → утяжеление течения заболевания → повышение частоты обострений. Можно ли разорвать этот порочный круг?

К счастью, сегодня медицина дает на этот вопрос утвердительный ответ: вдумчивый клинический подход к каждому больному, рациональная, эффективная и безопасная терапия, использование препаратов с широким спектром положительных эффектов, в частности макролидов, позволяют эффективно купировать обострения ХОЗЛ и контролировать течение заболевания.

Подготовила Ольга Радучич