

Рациональная антибактериальная терапия при обострении ХОЗЛ

Одной из наиболее тяжелых задач при лечении пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) является предотвращение ухудшения функции легких. К еще более выраженному ограничению воздушного потока приводят курение, низкая приверженность к поддерживающей терапии, а также каждое последующее обострение ХОЗЛ. Адекватная фармакотерапия обострений позволяет значительно уменьшить скорость снижения функции легких, а также предотвратить развитие обострений в будущем.

Применение антибактериальных препаратов (АБП) при обострении ХОЗЛ все еще остается предметом дискуссии. В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности использования АБП при обострении ХОЗЛ, это связано с большим количеством случаев развития спонтанной ремиссии при нетяжелом течении ХОЗЛ. Несмотря на это на практике АБП применяются в 85% случаев обострений ХОЗЛ. В действительности антибактериальная терапия (АБТ) оправдана только при наличии как минимум двух из ниже перечисленных основных признаков бактериального воспаления:

- появление гнойной мокроты;
- усиление одышки;
- увеличение объема мокроты.

Отметим, что частота бактериальных обострений ХОЗЛ оценивается в пределах 50-80%, а при отсутствии такого признака, как гнойная мокрота, составляет всего 15%.

Кроме того, весомыми аргументами в пользу максимально раннего начала АБТ являются частые обострения в анамнезе (2 и более в течение года), ОФВ₁ <50% от должного, возраст 65 лет и старше, наличие сопутствующих заболеваний.

Более чем в половине случаев этиологическим фактором при бактериальном обострении ХОЗЛ являются *H. influenzae*. Выделяют также другие грамотрицательные микроорганизмы *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*. Учитывая преимущественную роль грамотрицательных возбудителей при обострении ХОЗЛ, обоснованным считается назначение цефалоспоринов III поколения, обладающих высоким бактерицидным потенциалом в отношении данных микроорганизмов. Цефиксим – пероральный цефалоспорин III поколения – один из наиболее эффективных антибиотиков в отношении гемофильной палочки. Согласно результатам сравнительных исследований, прием цефиксима при обострении ХОЗЛ ассоциируется с более высокой клинической эффективностью в сравнении с другими пероральными антибактериальными

препаратами, в том числе амоксициллином/клавуланатом и кларитромицином.

Одно из наблюдательных исследований (И.А. Гучев, 2013) было проведено с целью оценить эффективность цефиксима при лечении больных с обострением нетяжелого ХОЗЛ. В наблюдательную программу включали пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет. Критериями включения служили:

- вне обострения ОФВ₁ >50% от должного;
- ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 после ингаляции β₂-агониста короткого действия;
- 1-3 обострения в анамнезе в течение предшествующего года;
- наличие, как минимум, двух ключевых признаков бактериального воспаления (критерии N. Anthonisen).

При отделеции визуально слизистой мокроты, но наличии одного из признаков бактериального воспаления проводили микроскопию мокроты. При выявлении более 25 полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 клеток эпителия мокроту расценивали как гнойную.

В исследование не включали пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе и суб-/декомпенсированным сахарным диабетом, хронической почечной, сердечной или печеночной недостаточностью, страдающих алкоголизмом, а также принимавших кортикостероиды в дозе более 10 мг/сут в перерасчете на преднизолон. Критериями исключения также служили прием АБП в предыдущем месяце, госпитализация в анамнезе аллергической реакции на пенициллин или цефалоспорины. Лица, которые имели длительный контакт с детьми, посещающими дошкольные учебные учреждения, были исключены ввиду высокого риска приобретения устойчивых штаммов пневмококка.

Согласно дизайну исследования пациент делал пять визитов. Во время первого визита проводили скрининг, обследование и назначали лечение. Второй визит был по окончании терапии, т.е. на шестые сутки. Третий и

четвертый визиты на 12-е и 30-е сутки соответственно. Пятый визит – спустя 6 мес после начала лечения.

Больные, прекратившие лечение преждевременно (до 5 сут) без объяснения причин, которые не явились или не были доступны контакту на 4-й визит, также исключались из программы наблюдения.

Первичной конечной точкой служил клинический ответ на четвертом визите, вторичной – на пятом (табл.).

Всем пациентам, которые приняли участие в исследовании, провели рутинное обследование: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, цифровую флюорографию в прямой и боковой проекциях, определение индекса массы тела. Показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ устанавливали по данным медицинской документации, а также определяли во время 3-го и 4-го визитов после ингаляции β₂-агониста короткого действия.

Участники исследования принимали цефиксим по 400 мг один раз в сутки независимо от приема пищи в течение 5-6 дней. При развитии нежелательных реакций, требующих прекращения приема лекарственного средства, ранней неэффективности терапии, а также по желанию пациента препарат отменяли. В случае ранней неэффективности лечения или развития рецидива в течение до 30 сут назначали моксифлоксацин по 400 мг в сутки. Если же рецидив отмечался спустя 30 сут (так называемый поздний рецидив), применяли амоксициллин/клавуланат в дозе 625 мг 3 раза в сутки в течение 5-7 дней.

Были осмотрены 44 пациента мужского пола, из которых 32 соответствовали критериям включения. В 7 случаях больные не были включены в исследование по причине отсутствия кардинального симптома бактериального обострения – гнойной мокроты, двое отказались от участия в исследовании, у троих отсутствовали документируемые данные об ОФВ₁, вне обострения и было невозможно оценить этот показатель в течение трех дней после включения. Один пациент досрочно выбыл из исследования из-за отсутствия на втором и последующих визитах.

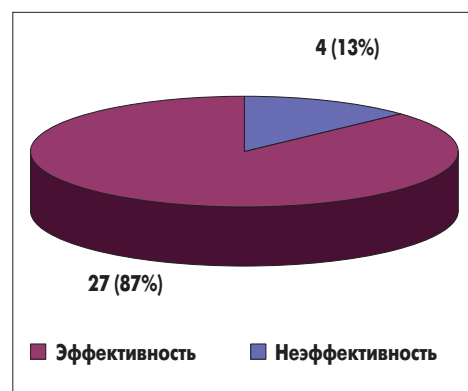


Рис. 1. Клиническая эффективность цефиксима при обострении нетяжелого ХОЗЛ

Согласно результатам исследования на 30-е сутки (4-й визит) в 87% (n=27) случаев терапия была оценена как эффективная (рис. 1). Среди пациентов, у которых лечение было неэффективным, у двух развился ранний рецидив (до 30 сут), еще у двух сохранялись симптомы заболевания без существенной динамики или с ухудшением на 4-5-е сутки терапии цефиксимом. При дальнейшем наблюдении за больными, у которых на четвертом визите лечение было оценено как эффективное, только у 5 (19%) развился рецидив (рис. 2). Нежелательные реакции наблюдались у 6 пациентов и не требовали отмены АБТ или дополнительного лечения.

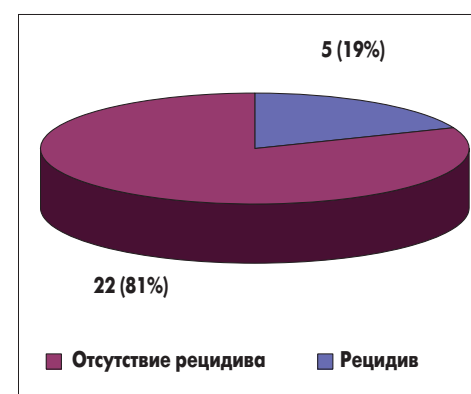


Рис. 2. Рецидивы обострения ХОЗЛ с 30-х по 180-е сутки наблюдения в группе лиц, завершивших исследование в соответствии с требованиями протокола

Отметим, что высокая эффективность цефиксима при бактериальном обострении ХОЗЛ обусловлена как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими его свойствами. Среди всех пероральных цефалоспоринов у этого препарата наиболее длительный период полувыведения, достигающий 3-4 ч, а в некоторых случаях до 9 ч. Лекарственное средство хорошо проникает в ткани, концентрация в слизистой оболочке бронхов составляет 35-40% от его концентрации в плазме крови.

Напомним, что эффективность антибиотика также зависит от времени, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4-5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации в очаге инфекции. Для достижения достаточного бактерицидного эффекта необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между приемами не менее чем на 50%. При применении цефиксима это условие выполняется в отношении основных респираторных возбудителей даже в случае его приема 1 раз в сутки.

Таким образом, в этом наблюдательном исследовании была продемонстрирована высокая (87%) эффективность цефиксима при бактериальном обострении нетяжелого ХОЗЛ. В течение 6 мес наблюдения рецидив обострения был отмечен только у 5 из 27 пациентов, что позволяет применять цефиксим с целью профилактики обострений ХОЗЛ.

Высокая клиническая эффективность, благоприятный профиль безопасности и удобство применения позволяют рассматривать цефиксим как препарат выбора при лечении пациентов с обострением ХОЗЛ при отсутствии факторов риска инфекции, ассоциированной с пневмококком, устойчивым к пенициллину.

Подготовила Елена Молчанова



Клинический ответ	Определение
4-й визит (30-й день)	
Выздоровление	Разрешение острых симптомов (одышка, кашель, продукция мокроты, гипертермия) и параклинических признаков заболевания до базового уровня
Неэффективность	Отсутствие динамики или незначительная положительная динамика основных симптомов; базовый уровень не достигнут
Промежуточный эффект	Пациент принял менее 5 доз исследуемого препарата или развилась внегочечная инфекция, потребовавшая АБТ
5-й визит (6-й мес)	
Выздоровление	Отсутствие рецидивов у пациентов, лечение которых было расценено на 4-м визите как эффективное
Рецидив	Рецидив у больных, лечение которых было расценено на 4-м визите как эффективное
Промежуточный эффект	С 4-го по 5-й визиты развилась внегочечная инфекция, потребовавшая АБТ, или не связанный с изучаемым заболеванием летальный исход