

Лечение нетяжелого обострения ХОЗЛ: когда назначать антибиотикотерапию и какой препарат выбрать?

Обострения признаны одним из важнейших неблагоприятных прогностических факторов при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), поэтому их адекватное лечение и профилактика считаются ключевыми задачами в ведении таких пациентов. Известно, что одной из наиболее частых причин обострения ХОЗЛ является бактериальная инфекция. Но в каких случаях необходима антибиотикотерапия и какому препарату отдать предпочтение?

Актуальность обострений ХОЗЛ

Обострением ХОЗЛ называют относительно продолжительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, которое по своей тяжести выходит за пределы обычной суточной вариабельности симптомов, характеризуется острым началом и требует изменения обычной терапии.

В среднем в течение года пациенты с ХОЗЛ переносят 1-2 обострения. Тяжесть обострения ХОЗЛ может варьировать от легкой до жизнеугрожающей, требующей госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Госпитальная летальность среди пациентов с обострениями ХОЗЛ, по данным разных авторов, составляет 5-10% и может достигать 25-30% в ОИТ.

Каждое обострение, даже нетяжелое, является не только причиной ухудшения качества жизни пациентов и существенных социально-экономических затрат, но и фактором, способствующим более быстрому прогрессированию заболевания, его худшим исходам и сокращению продолжительности жизни больных. Поэтому неудивительно, что адекватное лечение и профилактика обострений признаны одними из основных задач в лечении ХОЗЛ.

Применение антибактериальных препаратов при обострении ХОЗЛ: целесообразность и выбор препарата

Причины обострения ХОЗЛ разделяют на две группы – инфекционные (вирусы, бактерии) и неинфекционные (декомпенсация сопутствующих заболеваний, неадекватная базисная терапия ХОЗЛ, прием некоторых лекарственных средств, аэрополлютанты и др.). Наиболее часто (примерно в 50% случаев) обострения ХОЗЛ имеют бактериальную природу.

Но как без микробиологического исследования, которое требует достаточно продолжительного времени, выделить пациентов с вероятным бактериальным обострением ХОЗЛ для назначения антибиотикотерапии? Эффективным инструментом для этого является классификация, предложенная N.R. Anthonisen и соавт. Она разделяет пациентов на три группы в зависимости от наличия одного или нескольких симптомов обострения: появление гнойной мокроты или усиление пулурентности, увеличение объема мокроты и усиление одышки. I тип обострения подразумевает наличие всех трех симптомов, II тип – двух, III тип – одного основного и по крайней мере 1 из дополнительных признаков (перенесенное в течение предшествующих 5 дней острое респираторное заболевание; наличие лихорадки без другой явной причины; усиление стридозного дыхания или кашля; повышение исходной частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20%).

Согласно современным рекомендациям антибиотикотерапия оправдана при I и II типе обострений, то есть при наличии как минимум двух ключевых симптомов бактериального обострения, причем обязательным из них является появление гнойной мокроты или усиление ее пулурентности. Также антибиотикотерапия показана при любом тяжелом обострении, требующем ИВЛ. Такие факторы, как частые обострения в анамнезе (4 и более в предшествующий год), ОФВ₁ < 50% от должной, возраст 65 лет и старше, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (в частности сердечная, почечная и печеночная недостаточность), служат вескими аргументами в пользу максимально раннего начала антибиотикотерапии.

Что касается выбора препарата, то он определяется рядом критериев: активностью в отношении предполагаемых возбудителей, вероятностью региональной резистентности, безопасностью (с учетом сопутствующих заболеваний и особых состояний), удобством применения, стоимостью.

Нетяжелые обострения ХОЗЛ чаще всего вызываются такими респираторными патогенами, как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Согласно ряду клинических исследований на долю *Haemophilus spp.* приходится до 60% от всех идентифицированных бактерий при обострениях ХОЗЛ. Особенно актуален этот микроорганизм у курильщиков. Реже причинными факторами нетяжелых бактериальных обострений могут выступать *Streptococcus pneumoniae* и бактерии рода *Enterobacteriaceae*. У лиц, страдающих сахарным диабетом, возрастает вероятность обострений клебсиеллезной этиологии.

Как мы видим, среди возбудителей нетяжелых обострений ХОЗЛ преобладают грамотрицательные микроорганизмы, что возможно и объясняет недостаточную эффективность ряда антибиотиков, традиционно используемых при других респираторных инфекциях. Так, например, в анализе С. Destache и соавт. (1999) наименее благоприятные результаты лечения были отмечены при использовании амоксициллина, ко-тримоксазола, эритромицина и тетрациклина. Вполне логично предположить, что для лечения обострений ХОЗЛ стоит отдавать предпочтение препаратам, наделенным высоким бактерицидным потенциалом в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Преимущества цефиксима в лечении бактериального обострения ХОЗЛ

Цефиксим – пероральный цефалоспориин III поколения – является одним из наиболее активных антигемофильных препаратов, а также демонстрирует выраженный бактерицидный эффект в отношении штаммов пневмококка, чувствительных к пенициллину, и *Moraxella catarrhalis*. Цефиксим устойчив к действию бета-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Среди дополнительных преимуществ цефиксима следует также выделить некоторые фармакокинетические и фармакодинамические особенности. Во-первых, среди пероральных цефалоспоринов цефиксим характеризуется наиболее длительным периодом полувыведения, достигающим 3-4, а в некоторых случаях – 9 ч. Препарат характеризуется хорошим тканевым проникновением. Концентрация в слизистой бронхов, бронхиальном секрете и мокроте составляет соответственно 35-40, 10-20 и 0-4% от концентрации препарата в сыворотке. Через 8,4 ч после приема цефиксима накопление препарата в легочной ткани составляет 43%, что обеспечивает концентрацию в пределах 1,3 мкг/мл.

С фармакодинамической точки зрения эффективность цефиксима определяется временем, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4-5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации в очаге инфекции. Для оптимального бактерицидного эффекта необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между введениями не менее чем на 50%. С этой точки зрения цефиксим, даже при однократном суточном приеме, обеспечивает требуемые показатели в отношении основных респираторных возбудителей.

Помимо клинической и микробиологической эффективности важными критериями выбора являются переносимость и удобство приема препарата, поскольку от этих параметров во многом зависит приверженность к проводимой терапии. Хороший комплайенс – это залог не только высокой эффективности, но и предупреждения селекции резистентных возбудителей. В отличие от многих других антибиотиков цефиксим характеризуется достаточно низкой частотой желудочно-кишечных явлений и редко требует отмены из-за нежелательных реакций. Цефиксим применяется 1-2 раза в сутки относительно непродолжительным курсом (от 5 до 7-10 дней), что также способствует повышению приверженности к лечению.

Эффективность цефиксима в лечении обострения ХОЗЛ и профилактике рецидивов: данные доказательной медицины

В ряде клинических исследований цефиксим продемонстрировал высокую клиническую эффективность, в том числе в сравнении с другими антибактериальными препаратами. Например, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании J. Logenz и соавт. (1998), в котором приняли участие 222 пациента с обострением хронического бронхита, клиническая эффективность 5-дневного курса лечения цефиксимом (400 мг 1 раз в сутки) составила 91%.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании Н.С. Neu и Т.В. Chick (1993) применение цефиксима (400 мг 1 раз в сутки) у пациентов с внебольничными инфекциями нижних отделов дыхательных путей, включая обострение хронического бронхита, обеспечило клиническую эффективность на уровне 88%. Когда в анализ были включены пациенты, у которых была лабораторно

подтверждена инфекция (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*), показатель клинической эффективности составил 96%, бактериологической – 90%.

Определение потенциала цефиксима в лечении острых внебольничных инфекций нижних дыхательных путей было целью анализа R. Quintiliani и соавт. (1996), включившего 8 рандомизированных контролируемых исследований. Авторы установили, что в группе пациентов с обострением ХОЗЛ клиническая эффективность цефиксима составила 92%, в то время как амоксициллина/клавуланата – 73%.

Важным критерием эффективности антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ является не только клинический ответ, но и частота рецидивов. Известно, что более продолжительные ремиссии отмечаются у тех больных, которым удалось добиться полной эрадикации этиологически значимого микроорганизма. В случае неполной эрадикации антибиотикотерапия лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные.

Целью исследования И.А. Гучева и соавт. (2013) была оценка эффективности цефиксима по частоте как клинического улучшения, так и рецидивов инфекции за полугодовой период у лиц с обострением ХОЗЛ. В эту наблюдательную программу включали пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет с наличием нетяжелого ХОЗЛ (ОФВ₁ вне обострения > 50% от должного, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ после ингаляции β₂-агониста – менее 0,7), с 1-3 обострениями за предшествующий год и с обострением ХОЗЛ I или II типа по Anthonisen на момент включения в исследование.

Участникам клинического испытания назначали цефиксим (Супракс®) по 400 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 5-6 дней. В случае ранней неэффективности терапии или при развитии рецидива в течение первых 30 сут пациенты получали моксифлоксацин 400 мг/сут до 5 сут, при позднем рецидиве проводилась терапия амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 раза в сутки 5-7 дней.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана клиническая эффективность терапии на 30-й день после начала лечения. Основной вторичной конечной точкой была противорецидивная эффективность примерно через 6 мес.

Критериям включения в исследование соответствовали 32 пациента, из которых 31 больной завершил испытание. Вывод из исследования 1 человека был связан с его недоступностью на втором и последующих визитах.

На 30-е сутки лечения клиническая эффективность терапии цефиксимом составила 84% (27/32), причем у 1 пациента, включенного в группу неэффективности, эффективность терапии соответствовал понятию «неопределенного». При исключении данного случая клиническая эффективность составила 87% (27/31). Группа неэффективной терапии описывается следующим образом: у 2 пациентов отмечено развитие ранних, до 30 сут, рецидивов; у 2 оставшихся отмечено сохранение симптомов заболевания без существенной динамики или с ухудшением на 4-5-е сутки терапии, что потребовало назначения респираторного фторхинолона. В последующем у пациентов, получивших фторхинолон, случаев рецидивов не отмечено, динамика разрешения симптомов не отличалась от аналогичной в группе цефиксима.

Дальнейшее наблюдение за пациентами, лечение которых было расценено как эффективное, выявило развитие рецидивов у 19% (5/27), а при анализе всех пациентов, завершивших исследование, – у 16% (5/31).

Развитие нежелательных явлений отмечено у 19% (6/32) пациентов, причем все они характеризовались как легкие, самостоятельно проходящие, не потребовавшие прекращения антибиотикотерапии и дополнительного лечения.

Таким образом, цефиксим благодаря высокой клинической и микробиологической эффективности, хорошему профилю безопасности и удобству применения может рассматриваться в качестве средства выбора для лечения вероятного бактериального обострения ХОЗЛ (I или II тип по Anthonisen). Благодаря высокой бактерицидной активности, в том числе в отношении актуальных для обострения ХОЗЛ грамотрицательных возбудителей (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), цефиксим может обеспечить не только быстрое разрешение обострения, но и снижение риска рецидивов.

Подготовила Наталья Мищенко



Ін'єкційна ефективність в таблетках¹

при респіраторних інфекціях



Супракс® Солютаб®

цефіксим, 400 мг

Сучасний пероральний цефалоспорин III покоління, до спектру дії якого входять основні збудники інфекцій респіраторного тракту/ЛОР-органів²

Забезпечує 100% ерадикацію *H. influenzae* та довготривалу ремісію при ХОЗЛ²



Коротка інформація про Супракс® Солютаб®

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату). Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Фармакотерапевтична група. Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. Клінічні характеристики. **Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів; гостра неускладнена гонорея. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів. Хворі на порфірію. Дитячий вік до 12 років (рекомендується прийом суспензії для точного дозування). Цефорал Солютаб не слід приймати пацієнтам з явною схильністю до алергії в анамнезі (наприклад, пацієнти, що мають в анамнезі кропив'янку або висипання на шкірі) або з бронхіальною астмою. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих і дітей віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин відразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетка може бути розділена на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції і/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48–72 годин. З метою запобігання ускладненням, застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5–10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів — протягом 10–14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10–14 днів. При інфекціях, викликаних бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникненню пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше ніж 10 днів. При неускладненій гонорейі препарат призначають у дозі 400 мг одноразово. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат може застосовуватися протягом 1–3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну <20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень до дозування, пов'язаних з віком. **Побічні реакції.** З боку системи крові й органів кровотворення: дуже рідко (<0,01%): транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія або еозінофілія. Відзначалися окремі випадки порушень згортання крові. Алергічні реакції: рідко (0,01–0,1%): алергічні реакції (наприклад, кропив'янка, свербіж шкіри), дуже рідко (<0,01%): синдром Лайєла (у цьому випадку препарат варто негайно відмінити); інші алергічні реакції, зв'язані із сенсibilізацією (зокрема лікарська гарячка, сироваткоподібний синдром, гемолітична анемія та інтерстиціальний нефрит; мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). З боку нервової системи: нечасто (>0,1–1%): головний біль, запаморочення, дисфорія. Реакції з боку травного тракту: нечасто (>0,1–1%): біль у животі, порушення травлення, нудота, блювання, діарея, метеоризм; дуже рідко (>0,01%): псевдомембранозний коліт, з боку гепатобіліарної системи. Рідко (0,01–0,1%): підвищення рівня лужної фосфатази і трансаміназ, дуже рідко (<0,01%): окремі випадки гепатиту і холестатичної жовтяниці. З боку сечостатевої системи: дуже рідко (<0,01%): невелике підвищення рівня сечовини або креатиніну в сироватці крові, гематурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко (0,01–0,1%): генітальний свербіж, вагініти, моніліаз.

Література:

- С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекти ефективності антибіотиків. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6.
- Козлов Р.С. и соавт. ПегАС 1999 2009, КМАХ, 2010, Том 12, №4, стр. 329-341.
- Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое, проспективное, несравнительное исследование Лечащий врач, 2011. №1. С.86-90

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Є протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.driz.kiev.ua/>

ТОВ «Астеллас Фарма»

04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25