

# Хронічне обструктивне захворювання легень

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2013 р. № 555

Склад мультидисциплінарної робочої групи з підготовки адаптованої клінічної настанови «Хронічне обструктивне захворювання легень»

Ю.І. Фещенко, академік НАМН України,  
д.м.н., професор

В.К. Гаврисюк, д.м.н., професор

О.Я. Дзюблик, д.м.н., професор

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор

Н.Д. Чухрієнко, д.м.н., професор

Л.О. Яшина, д.м.н., професор

А.В. Басанець, д.м.н.

Л.Ф. Матюха, д.м.н.

О.І. Гайдук

В.В. Бондар

С.Г. Іщук

М.О. Полянська

Н.В. Пучкова

Л.А. Романенко

О.А. Росицька

М.М. Ткаченко

Н.А. Чайка

О.В. Шапкарина

Продовження. Початок у № 7-14, 17-19, 21-24/2014, № 2/2015.

№ з/п	Рекомендація	Ступінь рекомендацій
R147	За відсутності значних протипоказань усім госпіталізованим пацієнтам із загостренням ХОЗЛ можуть бути призначені кортикостероїди для перорального застосування поєднано з іншими видами терапії	A
R148	За відсутності значних протипоказань пацієнтам із загостренням ХОЗЛ, які знаходяться на лікуванні в амбулаторних умовах і мають значні порушення дихання, що створюють перешкоди у повсякденній діяльності, можна розглянути питання щодо призначення кортикостероїдів для перорального застосування	B
R149	Пацієнти, які потребують застосування кортикостероїдів, повинні заохочуватися до раннього початку лікування, щоб отримати максимальний результат	D
R150	При загостренні необхідно призначити преднізолон для перорального застосування в дозі 30 мг протягом 7-14 днів	D
R151	Рекомендується, щоб курс лікування кортикостероїдами не перевищував 14 днів, оскільки немає необхідності в проведенні пролонгованої терапії	A
R153	Пацієнтам, які часто отримують лікування кортикостероїдами для перорального застосування, необхідна профілактика остеопорозу	D
R154	Пацієнти повинні бути ознайомлені з оптимальною тривалістю лікування і побічними ефектами пролонгованої терапії кортикостероїдами	D
R155	Пацієнтам, особливо тим, які виписуються з лікарні, повинні бути надані зрозумілі рекомендації відносно того, чому, коли і як припинити лікування кортикостероїдами	D

## Антибіотики

### GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Доведено, що застосування антибіотиків при загостренні ХОЗЛ показано за наявності клінічних ознак бактеріальної інфекції, наприклад у разі збільшення вірулентності мокротиння. Систематичний огляд обмеженої кількості плацебо контрольованих досліджень показав, що антибіотики знижують ризик ранньої смертності на 77%, невдач лікування на 53%, гнійного характеру мокротиння на 44%. Цей огляд свідчить про доцільність застосування антибіотиків у хворих (помірні та тяжкі випадки захворювання) із загостренням ХОЗЛ при посиленні кашлю та гнійному характері мокротиння.

Дослідження хворих із загостренням ХОЗЛ, які потребували застосування механічної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) показали, що призначення антибіотиків не асоціювалося зі збільшенням випадків вторинної нозокоміальної пневмонії.

Призначення антибіотиків показано хворим із загостренням ХОЗЛ за наявності 3 основних симптомів: посилення задишки, збільшення об'єму мокротиння та гнійний його характер (рівень доказів В); 2 симптомів, якщо один із них – збільшення гнійності мокротиння (рівень доказів С); пацієнтам, яким необхідне проведення механічної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) (рівень доказів В). Рекомендована тривалість антибіотикотерапії становить 5-10 днів (рівень доказів D).

Вибір антибіотика має базуватися на локальному патерні антибіотикорезистентності.

Зазвичай стартова терапія має починатися із застосування амінопеніциліну (незахищеного або захищеного), макролідів або тетрацикліну. У хворих із частими загостреннями, тяжкою формою бронхообструкції та/або загостреннями, за наявності яких необхідне проведення механічної вентиляції, рекомендується мікробіологічне дослідження мокротиння або іншого матеріалу для виявлення грамнегативних бактерій (*Pseudomonas species*) або резистентних до вищезазначених антибіотиків штамів. Шлях введення (пероральний або парентеральний) залежить від спроможності пацієнта ковтати та фармакокінетики антибіотика, хоча перевага надається пероральним формам. Клінічний ефект підтверджує зменшення задишки та гнійного характеру мокротиння.

### VA/DoD Clinical Practice Guideline For Management of Outpatient COPD, 2007

#### 12.2. Антибіотики

##### З історії питання

Приблизно половина загострень ХОЗЛ пов'язана з бактеріальною інфекцією дихальних шляхів. Лікування загострень ХОЗЛ бактеріального походження за допомогою антибіотиків прискорює одужання і може запобігти ускладненням. Визначення загострень, які ймовірно пов'язані з бактеріальною інфекцією, допоможе обрати відповідну антибактеріальну терапію. Стратифікація хворих із загостренням на пацієнтів з неускладненим

(табл. 14) і ускладненим перебігом ХОЗЛ за клінічними критеріями, допомагає визначити антибіотик вибору.

#### Положення щодо дії

Призначають курс антибіотиків при загостреннях ХОЗЛ, якщо симптоми свідчать про бактеріальний характер інфекції; вибір антибіотика може базуватися на ступені складності (кількість загострень, ОФВ<sub>1</sub>, попереднє застосування антибіотиків, наявність серцевих захворювань).

#### Рекомендації

1. У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, які мають принаймні 2 з наведених нище проявів, швидше за все антибактеріальна терапія буде ефективною (рівень доказів А):

- збільшення гнійності мокротиння (зміна кольору);
- збільшення об'єму мокротиння;
- посилення задишки.

2. Вибір антибіотиків, може бути визначений на основі місцевої бактеріальної резистентності (рівень доказів С).

3. Вибір антибіотиків може ґрунтуватися на частоті загострень протягом останніх 12 міс, тяжкості ХОЗЛ, наявності серцевих захворювань і недавнього (у межах 3 міс) прийому антибіотиків (рівень доказів В).

4. При неускладнених формах загострення ХОЗЛ слід розглянути застосування доксицикліну, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефалоспоринів II покоління (рівень доказів С).

5. У разі ускладнених форм загострення ХОЗЛ можливе використання β-лактамних інгібіторів або фторхінолонів (рівень доказів С).

Стратифікація хворих із загостренням на пацієнтів із неускладненим та ускладненим перебігом ХОЗЛ може бути корисна для вибору антибіотика (табл. 14).

Таблиця 14. Визначення рівня ускладнень та антибіотиків

Характеристика хворих	Антибіотики
Пацієнти без підвищеного ризику ускладнень	
1. Мали <3 загострень протягом останніх 12 міс	Доксициклін
2. Базове значення ОФВ <sub>1</sub> >50% від належного	Триметоприм/сульфаметоксазол
3. Відсутні захворювання серця	Цефалоспорини II-III покоління
4. Не отримували антибіотики протягом останніх 3 міс	Макроліди широкого спектра дії
Пацієнти з підвищеним ризиком ускладнень	
1. Мали >3 загострень протягом останніх 12 міс	β-Лактамі антибіотики
2. Базове значення ОФВ <sub>1</sub> <50% від належного	Фторхінолони*
3. Наявні захворювання серця	
4. Отримували антибіотики протягом останніх 3 міс	

\* Для точного визначення пацієнтів, які отримають користь від застосування хінолонів, варто пам'ятати, що використання цих препаратів при неускладнених загостреннях не рекомендується.

#### Обґрунтування

• Бактеріальна інфекція є однією з основних причин загострення ХОЗЛ. Лікування пацієнтів із загостренням ХОЗЛ за допомогою антибіотиків корисно, коли доведена бактеріальна інфекція. У зв'язку з тим, що визначення культури мокротиння і резистентності рідко доступне, визначення резистентності не рекомендоване в якості критеріїв вибору антибіотиків під час амбулаторної допомоги. Для амбулаторного лікування значного загострення ХОЗЛ наявність симптомів є достатньою й аналіз мокротиння не рекомендується. Основними бактеріями, що викликають загострення ХОЗЛ, є *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas spp* і *Enterobacteriaceae spp*.

• Сучасний підхід до лікування загострень досить субоптимальний. Частота рецидивів після амбулаторного лікування загострень ХОЗЛ може бути від 20 до 25% випадків. Рецидиви пов'язані зі значною захворюваністю і збільшенням витрат. Найбільша частина витрат пов'язана з невдалим лікуванням, особливо якщо воно закінчується госпіталізацією (Miravittles et al., 2002).

• Практика показує, що кількість пацієнтів із патогенними бактеріями в респіраторному секреті і бронхіальне бактеріальне навантаження збільшуються під час загострень. Крім того, місцеві запальні реакції також сприяють збільшенню бактеріального навантаження. Можна припустити, що для того, щоб з'явилися симптоми загострення, має бути мінімальне бактеріальне навантаження в дихальних шляхах, тобто поріг, вище якого

запальна реакція є досить тяжкою та може викликати клінічні симптоми загострення. Цей поріг може змінюватися від пацієнта до пацієнта через різні змінні фактори. Деякі з цих факторів можуть бути факторами ризику рецидиву (похилий вік, порушення функції легень, супутні захворювання або часті загострення в минулому).

• Хоча це і не доведено, дуже ймовірно, що відповідне лікування окремих пацієнтів більш ефективними антибіотиками дійсно може зменшити кількість госпіталізацій і витрати на лікування. Раннє агресивне лікування загострень амбулаторно сприяє зниженню ризику госпіталізацій, у результаті чого зменшуються використання антибіотиків при госпіталізації та можливість появи резистентності.

#### Положення доказів

• Бактеріальна інфекція призводить до тяжких загострень ХОЗЛ (Sethi et al., 2002).

• РКД (стратифіковані на використання стероїдів), які порівнювали хінолони зі стандартним лікуванням антибіотиками (наприклад, амоксициліном, кларитроміцином або цефуроксимом у дозі 250 мг 2 р/добу протягом 7 днів) (Wilson et al., 2002, 2004) показали більш швидке купірування симптомів, менші невдачі лікування, меншу потребу в додаткових антибіотиках і меншу частоту рецидивів загострень у наступні 6 міс у пацієнтів, які отримували хінолони. Ці клінічно значущі результати свідчать про перевагу хінолонів.

• Антибіотики є ефективними у хворих із загостренням ХОЗЛ і симптомами бактеріальної інфекції (Allegra et al., 2001; Anthonisen et al., 1987; Nouira et al., 2001; Saint et al., 1995).

• Аналіз мокротиння не рекомендується для визначення бактеріальної інфекції при амбулаторному лікуванні загострення ХОЗЛ (NICE, 2004).

• Гнійний характер мокротиння або збільшення його продукції, яке супроводжується посиленням задишки, вказує на чутливість до антибактеріальної терапії (Anthonisen et al., 1987; Stockley et al., 2000).

• У пацієнтів із тяжким загостренням більш ймовірно виникнення резистентності до антибіотиків та найгірший результат загострення (Martinez et al., 2005; Miravittles et al., 2001; O'Donnell et al., 2003). Вихідні характеристики пацієнтів, такі як ступінь задишки, супутня ішемічна хвороба серця, і кількість попередніх загострень респіраторних захворювань тісно пов'язані з підвищеним ризиком рецидиву після амбулаторного лікування загострень (Miravittles et al., 2001).

• Систематичний огляд 11 РКД (n=917), який оцінював вартість антибіотиків при лікуванні тяжких загострень ХОЗЛ (період дослідження – 1966-2005 рр.), показав, що при лікуванні антибіотиками (незалежно від вибору) загострення ХОЗЛ, що супроводжується сильним кашлем і гнійним мокротинням, відмічалось зниження ризику короткострокової смертності на 77%, невдачі лікування на 53%, гнійного мокротиння на 44%; можливе незначне підвищення ризику розвитку діареї. Антибіотики не покращували рівень газів артеріальної крові і піковий потік. Ці результати слід інтерпретувати з обережністю у зв'язку з відмінностями у відборі пацієнтів, виборі антибіотиків, невеликою кількістю включених досліджень, а також недостатнім контролем заходів, що впливають на результат, таких як використання системних кортикостероїдів та вентиляція легень. Разом з тим цей огляд свідчить про доцільність застосування антибіотиків у пацієнтів з ХОЗЛ з посиленням кашлю і гнійним мокротинням, які мають помірні або значні прояви хвороби (Ram et al., 2006).

• У клінічному дослідженні взяло участь 369 пацієнтів із популяції, які мали потребу у проведенні лікування (187 осіб отримували левофлоксацин, 182 – амоксицилін/клавуланат). 175 пацієнтів були мікробіологічно чутливими, із них 86 отримували левофлоксацин, а 89 – амоксицилін/клавуланат). У процесі лікування більшість мікробіологічно чутливих пацієнтів, які приймали левофлоксацин, мали гнійний характер мокротиння (57,5 проти 35,6%; p<0,006), виділення мокротиння (65,4 проти 45,3%; p<0,013) і кашель (60,0 проти 44,0%; p<0,045) порівняно з групою пацієнтів, які отримували амоксицилін/клавуланат. Однак ніяких істотних відмінностей між групами після лікування не спостерігалось (Grossman et al., 2006).

• РКД MOSAIC рандомізувало хворих із загостренням ХОЗЛ на групи застосування моксифлоксацину та трьох інших стандартних схем лікування антибіотиками. Подальший пошуковий аналіз проводився з метою виявлення прогностичних факторів коротко- і довгострокових клінічних результатів. Пацієнти були оцінені через 7-10 днів після лікування, а потім щомісячно до нового загострення хронічного бронхіту або на термін до 9 міс. Лікування моксифлоксацином мало позитивний вплив на клінічне одужання (співвідношення шансів – СШ – 1,49; 95% ДІ 1,08-2,04), водночас наявність серцевих захворювань (СШ 0,59; 95% ДІ 0,38-0,90), ОФВ<sub>1</sub> <50% від належного (СШ 0,48; 95% ДІ 0,35-0,67) і >4 загострень у попередньому році (СШ 0,68; 95% ДІ 0,48-0,97) вказувало на гірший результат. Лікування моксифлоксацином мало позитивний клінічний ефект (СШ 1,57; 95% ДІ 1,03-2,41) (Wilson et al., 2006).

#### Коментар робочої групи

Для попередження формування стійкості до фторхінолонів ВООЗ не рекомендує їх широке використання у схемах лікування неспецифічних захворювань легень у зв'язку з поширенням у світі випадків мультирезистентного туберкульозу, тому що вибір антибактеріальних лікарських засобів, які застосовують у лікуванні цієї категорії пацієнтів, значно обмежений, а фторхінолони є обов'язковою складовою лікування мультирезистентного туберкульозу.

Таблиця рівня доказів

№ з/п	Доказ	Джерело	Якість доказу	Загальна якість	Ступінь рекомендацій
1	Визначення симптомів, які можуть свідчити про наявність бактеріальної інфекції	Anthonisen et al., 1987 Stockley et al., 2000	I	Хороша	A
2	У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, які мають принаймні 2 наведених нижче прояви, швидше за все антибактеріальна терапія буде ефективною: • збільшення гнійного мокротиння; • збільшення об'єму мокротиння; • посилення задишки	Anthonisen et al., 1987 Ram et al., 2006	I	Хороша	A
3	Аналіз мокротиння не рекомендується для визначення бактеріальної інфекції при амбулаторному лікуванні загострення ХОЗЛ	ATS/ERS, 2004 NICE, 2004	III	Хороша	D
4	Рекомендовано проведення антибактеріальної терапії у пацієнтів із тяжким загостренням ХОЗЛ та симптомами бактеріальної інфекції	Allegra et al., 2001 Anthonisen et al., 1987 Nouira et al., 2001 Ram et al., 2006 Saint et al., 1995	I	Хороша	A
5	Вибір антибіотика має базуватися на місцевій бактеріальній чутливості	ATS/ERS, 2004 Grossman et al., 2006 NICE, 2004	I	Погана	C
6	Стратифікувати пацієнтів слід відповідно до тяжкості стану для вибору антибактеріальної терапії	Martinez et al., 2005 Miravittles et al., 2001 O'Donnell et al., 2003	I	Погана	B
7	При неускладненому загостренні призначають доксициклін, триметоприм/сульфаметоксазол, цефалоспорино II-III покоління, макроліди широкого спектра дії	ATS/ERS, 2004 NICE, 2004	III	Погана	C
8	При ускладненому загостренні призначають β-лактамі антибіотики, фторхінолони	Martinez et al., 2005 Wilson et al., 2002, 2004, 2006	I	Погана	B

В Україні для початкового емпіричного лікування повинні застосовуватися амінопеніциліни, у тому числі захищені, макроліди (азитроміцин або кларитроміцин), цефалоспорино II покоління. При проведенні емпіричного лікування антибіотиками лікар повинен урахувати перелік можливих найбільш поширених збудників, кількість попередніх загострень (за рік), попередній прийом антибіотиків, показники функції зовнішнього дихання, супутні захворювання. Фторхінолони повинні залишатися препаратами резерву в лікуванні загострень ХОЗЛ. Доксициклін та триметоприм/сульфаметоксазол не мають широкого застосування для лікування гнійних загострень ХОЗЛ.

#### NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. June 2010

##### Рекомендації

№ з/п	Рекомендація	Ступінь рекомендацій
R156	Антибіотики повинні використовуватися в лікуванні загострення ХОЗЛ у разі виділення гнійного мокротиння	A
R157	Пацієнтам при загостренні захворювання без виділення гнійного мокротиння не потрібно призначати антибіотики за винятком тих випадків, коли на рентгенограмі грудної клітки є затемнення або клінічні ознаки пневмонії	B
R158	Для початкового емпіричного лікування слід застосовувати амінопеніциліни, макроліди або тетрацикліни. При проведенні емпіричного лікування антибіотиками лікар завжди повинен урахувати дані настанови, виданої вітчизняними мікробіологами	D
R159	Якщо мокротиння було направлено для посіву, правильність застосування антибіотика підтверджується шляхом визначення чутливості висіяної культури до антибіотиків	D

#### Теофілін та інші метилксантини

Теофіліни, які мають бронходилатуючий ефект, також можуть застосовуватися при лікуванні загострення ХОЗЛ.

#### GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (updated 2011)

Метилксантини (внутрішньовенно) є препаратами другого ряду, застосовуються лише в окремих випадках, коли інгаляційні бронходилататори короткої дії неефективні (рівень доказів B). Побічні ефекти метилксантинів значні, а їх вплив на функцію дихання та клінічні ознаки обмежений та суперечливий.

#### NICE 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. June 2010

##### Рекомендації

№ з/п	Рекомендація	Ступінь рекомендацій
R160	Внутрішньовенно теофіліни повинні використовуватися тільки як допоміжне лікування при загостренні ХОЗЛ у разі відсутності реакції на небулізовані бронходилататори	D
R161	Необхідно бути обережними при внутрішньовенному введенні теофіліну через його взаємодію з іншими лікарськими засобами і потенційну токсичність, якщо пацієнт приймає теофілін для перорального застосування	D
R162	Рівень теофілінів слід перевіряти протягом 24 год від початку лікування, потім – за потребою, залежно від стану пацієнта	D

#### Коментар робочої групи

В Україні на сьогодні відсутня можливість моніторингу концентрації теофіліну в сироватці крові.

Далі буде.