

Антибактериальная терапия обострений ХОЗЛ: за и против

При обращении пациентов с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у врачей возникает ряд вопросов, однозначный ответ на которые дать порой сложно.

Назначать или не назначать антибиотик? Если антибактериальная терапия необходима, то какой антибиотик при этом выбрать? Какой должна быть длительность терапии? Можно ли в дальнейшем предупредить обострение ХОЗЛ? Аргументированные ответы на перечисленные вопросы получили участники одного из симпозиумов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», на котором прозвучал доклад заведующего кафедрой госпитальной терапии № 2 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, доктора медицинских наук, профессора Леонида Ивановича Дворецкого. Краткий обзор его выступления мы представляем вашему вниманию.

Назначать или не назначать антибиотик при обострении ХОЗЛ?

Вопрос о целесообразности назначения антибиотиков при обострениях ХОЗЛ поднимается в течение многих лет. В пользу инфекционной природы обострений ХОЗЛ и целесообразности назначения антибактериальной терапии свидетельствует ряд фактов. Уже достаточно давно было установлено, что при обострении ХОЗЛ увеличивается содержание в мокроте нейтрофилов и патогенов, в отношении которых развивается иммунологический ответ. При этом микрофлора, которую обнаруживают в мокроте, идентична таковой бронхоальвеолярной жидкости. Одновременно в мокроте повышается и содержание провоспалительных медиаторов. Доказана связь между характером микрофлоры нижних дыхательных путей и бронхиальной проходимость при ХОЗЛ. В ряде работ были показаны преимущества антибактериальной терапии по сравнению с плацебо у больных с обострением ХОЗЛ.

Однако есть несколько аргументов и против назначения антибактериальной терапии при обострении этого заболевания. Во-первых, у части пациентов с обострением ХОЗЛ возникает спонтанная ремиссия. Во-вторых, в некоторых исследованиях патогены в мокроте таких больных обнаруживали и в фазе ремиссии. И, наконец, в эпидемиологических исследованиях было показано, что приблизительно в 20% случаев обострение ХОЗЛ вызвано неинфекционными причинами.

В согласительном документе GOLD роль инфекции и польза антибактериальной терапии при обострениях ХОЗЛ с позиций доказательной медицины определяются следующим образом:

— причины многих обострений ХОЗЛ остаются нераспознанными, инфекция при этом, вероятно, играет важную роль (уровень доказательности В);

— лечение антибиотиками бывает успешным при наличии клинических признаков инфекции дыхательных путей — увеличение количества и изменение цвета мокроты и/или лихорадка (уровень доказательности В).

По данным Л.С. Страчунского и соавт. (2007), этиологическая структура обострений ХОЗЛ выглядит следующим образом: аэробные бактерии — 45%, респираторные вирусы — 30%, атипичные бактерии — 5%, неинфекционные причины — 20% случаев.

Инфекционное обострение ХОЗЛ можно определить как декомпенсацию респираторного статуса вследствие превышения порога микробной нагрузки слизистых оболочек дыхательных путей, проявляющуюся усилением одышки, увеличением объема и гнотности мокроты по сравнению с исходными и снижающую качество жизни пациента.

С учетом того что в клинических исследованиях и метаанализах были показаны преимущества антибактериальной терапии по сравнению с плацебо в отношении исходов обострения ХОЗЛ (Berry et al., 1960; Elmes et al., 1965; Nicotra et al., 1982; и др.), перед врачом в данной клинической ситуации стоят следующие задачи:

— верификация инфекционной этиологии обострения;

— оценка тяжести обострения и прогностических факторов;

— принятие решения о необходимости назначения антибиотика;

— выбор антибактериального препарата;

— оценка ближайших результатов лечения (темпы регрессии симптомов, степень эрадикации возбудителя);

— оценка долгосрочных результатов (стойкость ремиссии).

Верифицировать инфекционное обострение ХОЗЛ помогают критерии, предложенные Anthonisen et al. Эти авторы разработали следующую классификацию обострений:

1 тип — наличие трех критериев обострения, а именно: усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление ее гнотности;

2 тип — наличие двух из вышеуказанных признаков;

3 тип — наличие одного из вышеуказанных признаков в сочетании с одним из следующих критериев: инфекция верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней; лихорадка, не связанная с другими причинами; выраженность сухих хрипов; усиление кашля; увеличение частоты дыхания на 20% от стабильного состояния; увеличение частоты сердечных сокращений на 20% от стабильного состояния.

1 тип обострения в подавляющем большинстве случаев вызван инфекционной причиной, при 2 типе вероятность респираторной инфекции достаточно высока, в то время как при 3 типе она невелика.

Anthonisen et al. (1987) проводили сравнение эффективности антибактериальной терапии с плацебо при различных типах обострения хронического бронхита. Они показали, что при 1 типе обострения антибиотик эффективен в 63% случаев, тогда как плацебо — в 43% случаев ($p < 0,05$), при 2 типе — в 70 и 60% случаев соответственно ($p < 0,05$), при 3 типе — в 74 и 70% соответственно (разница статистически недостоверна). Таким образом, наибольшая эффективность антибактериальной терапии наблюдается при 1 типе обострения, тогда как при 3 типе она сопоставима с плацебо.

В настоящее время показаниями к назначению антибиотиков при обострении ХОЗЛ являются:

- 1 тип обострения по Anthonisen;
- 2 тип обострения при обязательном наличии гнотной мокроты;
- тяжелое обострение с развитием дыхательной недостаточности, требующее госпитализации и искусственной вентиляции легких.

Какой антибиотик выбрать?

Если с учетом изложенных выше данных врач считает необходимым назначение антибактериальной терапии, то перед ним встает вопрос выбора оптимального для данного пациента антибиотика. В случае инфекционного обострения ХОЗЛ препарат должен отвечать следующим критериям:

- природная активность в отношении ключевых бактериальных возбудителей обострений ХОЗЛ;
- устойчивость к β -лактамазам;
- низкий уровень приобретенной резистентности респираторных патогенов;
- создание высокой концентрации в бронхиальном секрете;
- благоприятный профиль безопасности;
- удобный режим дозирования.

Перечисленным требованиям отвечают три класса антибактериальных препаратов — β -лактамы, респираторные фторхинолоны и современные макролиды. Препарату какого из этих классов отдавать предпочтение?

В целом проведенные до настоящего времени исследования и метаанализы показали,

что β -лактамы, респираторные фторхинолоны и современные макролиды обладают сопоставимой клинической эффективностью при обострении ХОЗЛ. Поэтому при выборе антибиотика в данной клинической ситуации на первый план выходят такие критерии, как высокая безопасность и хорошая переносимость препарата, удобный режим дозирования, низкий уровень приобретенной резистентности наиболее распространенных респираторных патогенов.

Согласно современным рекомендациям при инфекционном обострении ХОЗЛ больным моложе 65 лет с невыраженной бронхообструкцией (ОФВ₁ $\geq 50\%$ от должного) при отсутствии сопутствующей патологии и факторов риска назначают амоксициллин, амоксициллин/клавуланат или современный макролид (азитромицин, кларитромицин), пациентам старше 65 лет и/или с выраженной бронхиальной обструкцией, частыми обострениями, наличием сопутствующих заболеваний — амоксициллин/клавуланат или респираторные фторхинолоны (А.И. Синопальников и соавт., 2006).

Важное место, которое отводится сегодня макролидам в лечении обострений ХОЗЛ, легко объяснить с учетом упоминавшихся выше критериев выбора антибиотика. Во-первых, макролиды активны в отношении ключевых возбудителей обострений ХОЗЛ: грамположительных кокков (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), грамотрицательных бактерий (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*) и атипичных микроорганизмов. Во-вторых, эти препараты создают высокие концентрации в бронхиальном секрете и тканях нижних дыхательных путей. В-третьих, они характеризуются благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимости. Кроме того, макролиды обладают уникальными неантибактериальными эффектами — противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукорегулирующим.

Несомненным преимуществом новых макролидов являются особенности их фармакокинетики, которые обеспечивают очень удобный режим дозирования. Так, после однократного приема оригинального препарата азитромицина Сумамед в дозе 500 мг создается высокая концентрация антибиотика в легочной ткани (около 4 мг/кг), которая сохраняется на достаточно высоком уровне в течение длительного времени. Это позволяет применять Сумамед короткими курсами.

Среди всех макролидов азитромицин (Сумамед) обладает наибольшей активностью в отношении гемофильной палочки. Так, минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов *H. influenzae* (МПК90) у азитромицина составляет 0,5-4 мг/л, кларитромицина — 2-16 мг/л, рокситромицина — 8-32 мг/л.

В многочисленных исследованиях была показана высокая клиническая эффективность азитромицина при обострениях ХОЗЛ. Так, в работе А. Anzueto и S. Norris (2004) клиническая неэффективность макролидов вследствие резистентности к ним *S. pneumoniae* была зарегистрирована только у 0,01% больных с обострением.

Какой должна быть длительность терапии?

В настоящее время прослеживается обостренная тенденция к использованию коротких курсов антибиотиков при обострениях ХОЗЛ. По данным метаанализа М.Е. Falagas et al. (2008), включившего



Л.И. Дворецкий

результаты семи исследований, короткие курсы антибактериальной терапии (5 дней) обострений ХОЗЛ с применением фторхинолонов, цефиксима или новых макролидов были так же эффективны, как и более длительные (7-10 дней) курсы. В то же время частота побочных эффектов при использовании коротких курсов антибактериальной терапии существенно ниже. Есть также данные о том, что высокая доза и непродолжительный прием антибиотика снижают риск развития антибиотикорезистентности (Schrag et al., 2001).

Очень важно, что короткие курсы антибиотикотерапии обострений ХОЗЛ характеризуются значительно большей приверженностью пациентов к лечению, чем длительные. А как показывают результаты ряда исследований (Anastasio et al., 1994; Venuta et al., 1998; ISCAP и др.), чем меньше приверженность к лечению, тем ниже эффективность антибактериальной терапии, при этом ее снижение может достигать 40%. В частности Сумамед принимается коротким трехдневным курсом.

Можно ли предупредить обострение ХОЗЛ?

Предупредить обострение ХОЗЛ или продлить ремиссию можно с помощью интермиттирующей антибактериальной пульс-терапии, благодаря которой микробная нагрузка слизистых оболочек дыхательных путей поддерживается на уровне, не достаточном для развития инфекционного обострения. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Seemungal et al. (2008) применение эритромицина в дозе 500 мг/сут в течение 12 мес с целью профилактики обострений у пациентов с ХОЗЛ привело к достоверному снижению их частоты (ОР 0,65; 95% ДИ 0,4-0,86) и длительности по сравнению с группой плацебо. И хотя результаты этого исследования еще рано внедрять в рутинную клиническую практику, они, безусловно, представляют значительный интерес для клиницистов.

Выводы

- В большинстве случаев (около 80%) обострение ХОЗЛ является инфекционным.
- Антибактериальная терапия наиболее эффективна при 1 и 2 типе обострения по Anthonisen.
- Препаратами выбора при инфекционном обострении ХОЗЛ являются β -лактамы, респираторные фторхинолоны и современные макролиды.
- Преимуществами макролидов, прежде всего Сумамеда, у данной категории больных являются фармакокинетические характеристики (высокая концентрация в очаге инфекции и внутри клеток), наличие неантибактериальных эффектов, высокий профиль безопасности, удобный режим дозирования (короткие курсы, однократный прием в сутки), что обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению и высокую клиническую эффективность.

Подготовил Вячеслав Килимчук