

Инфекционное обострение ХОЗЛ: основные принципы антибиотикотерапии и критерии выбора препарата

3 ноября 2010 г. на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» состоялась XIII школа антимикробной химиотерапии. Генеральным спонсором этого мероприятия выступила фармацевтическая компания «ГлаксосмитКляйн», которая организовала для врачей отдельный семинар, посвященный антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей. В данной статье предлагаем читателям ознакомиться с докладом доцента кафедры фтизиатрии и пульмонологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Сергея Сергеевича Симонова, который был посвящен основным принципам лечения инфекционного обострения хронического obstructивного заболевания легких (ХОЗЛ).

В соответствии с руководством Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) об обострении ХОЗЛ свидетельствует усиление кашля, одышки, продукции и/или гнойного характера мокроты, отличающееся от ежедневной вариабельности.

Установлено, что приблизительно в половине случаев обострения ХОЗЛ являются инфекционными, то есть вызваны бактериальными возбудителями (70%) или респираторными вирусами (30%). Среди неинфекционных причин обострений ХОЗЛ наибольшее значение имеют аэрополлютанты и сопутствующие заболевания (декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии, аритмии и др.) (рис. 1).

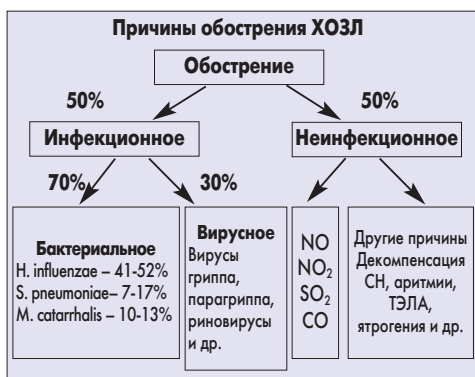


Рис. 1. Этиологическая структура обострений ХОЗЛ

К препаратам первой линии для лечения обострения ХОЗЛ относятся антибиотики, системные кортикостероиды и бронхолитики короткого действия (β_2 -агонисты и холинолитики). Очень важно своевременное начало терапии обострения ХОЗЛ, поскольку промедление ассоциируется с более длительным его течением и повышением риска развития осложнений. Как показывают результаты клинических исследований, антибиотикотерапия при обострении ХОЗЛ на 77% снижает смертность в краткосрочном периоде, на 53% — риск неудач в терапии обострений ХОЗЛ, на 44% — гнойность мокроты (В. Housset, 2007; Н. Lode et al., 2007).

Показанием к назначению антибиотиков при обострении ХОЗЛ является наличие минимум двух из трех основных критериев обострения ХОЗЛ, предложенных Anthonisen, таких как усиление одышки, увеличение объема и гнойности (пурулентности) мокроты. При этом наличие гнойной мокроты является обязательным признаком (рис. 2).

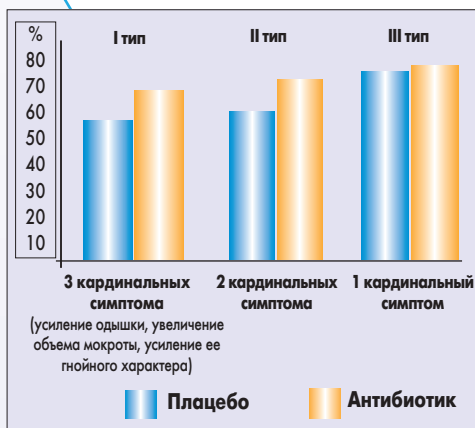


Рис. 2. Эффективность антибактериальной терапии в зависимости от типа обострения ХОЗЛ (Anthonisen et al., 1987)

При выборе антибиотика для эмпирического лечения любого инфекционного заболевания необходимо в первую очередь учитывать спектр потенциальных возбудителей, их природную чувствительность и приобретенную резистентность к тем или иным антибактериальным препаратам. Основными возбудителями инфекционного обострения ХОЗЛ, как и других внебольничных инфекций дыхательных путей, являются гемофильная палочка (41-52%), пневмококк (7-17%) и моракселла (10-13%). Но ключевым отличием, например, от внебольничной пневмонии является то, что при инфекционном обострении в этиологической структуре преобладает гемофильная палочка, а не пневмококк. И это необходимо учитывать при выборе антибиотика.

Перечисленные микроорганизмы обладают природной чувствительностью к препаратам нескольких классов — β -лактамам, макролидам, фторхинолонам и некоторым другим антибиотикам. Однако в отношении многих антибактериальных препаратов отмечены достаточно высокие уровни приобретенной резистентности наиболее распространенных респираторных патогенов. Основные возбудители инфекционного обострения ХОЗЛ — гемофильная палочка и моракселла — часто являются продуцентами β -лактамаз, поэтому незащищенные β -лактамы оказываются неэффективными при вызванных ими инфекционных заболеваниях. К серьезной клинической проблеме можно отнести и быстрый рост устойчивости пневмококка к ряду антибиотиков, в частности к пенициллину, ко-тримоксазолу, макролидам и др.

Следует отметить, что до настоящего времени очень высокую активность в отношении основных возбудителей инфекционного обострения ХОЗЛ, включая пенициллин- и макролидрезистентные штаммы пневмококка и β -лактамазопродуцирующие штаммы гемофильной палочки и моракселлы, сохраняет защищенный клавулановой кислотой (ингибитором β -лактамаз) амоксициллин — Аугментин™ «ГлаксосмитКляйн». Это подтверждают результаты международных (Alexander Project и др.) и российских (ПеГАС) эпидемиологических исследований. Так, в исследовании ПеГАС-I (фаза Б, 2000-2002 гг.) частота резистентных штаммов *S. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату и респираторным фторхинолонам была равна нулю, в то время как к ко-тримоксазолу она составила 32%, тетрациклину — 27%, пенициллину — 11%, кларитромицину и азитромицину — 9%. Резистентность гемофильной палочки, по данным фазы А исследования ПеГАС-I, составила 15,7% к ко-тримоксазолу, 6,2% — к тетрациклину, 4,8% — к хлорамфениколу и ампициллину, в то время как к амоксициллину/клавуланату — всего 0,5%.

При выборе препарата для эмпирической антибиотикотерапии инфекционного обострения ХОЗЛ необходимо учитывать такие факторы, как возраст, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), частота обострений в анамнезе и наличие сопутствующих заболеваний. Согласно приказу МЗ Украины

№ 128 от 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» для вибору оптимального антибиотика рекомендується стратифікувати пацієнтів на три групи в залежності від тяжкості обострення і наявності факторів ризику.

При нетяжелом обострении у пациентов моложе 65 лет с частотой обострений менее 4 раз в год, при ОФВ₁ больше 50% от должного и отсутствии сопутствующих заболеваний (первая группа) наиболее частыми возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и атипичные микроорганизмы. Поэтому препаратами выбора у этой группы больных могут быть аминопенициллины (амоксициллин), современные макролиды. Следует отметить, что применение одного и того же антибиотика (или антибиотиков одного класса) при последующих обострениях ХОЗЛ нецелесообразно, так как при этом повышается риск клинической неудачи. В связи с этим рекомендуется ротация антибиотиков, особенно при частых обострениях.

У пациентов старше 65 лет с частотой обострений более 4 раз в год, с ОФВ₁ в пределах 50-30% от должного и наличием сопутствующих заболеваний (вторая группа) основными возбудителями являются грамотрицательные микроорганизмы (*H. influenzae*, *Enterobacteriaceae*) или *S. pneumoniae*. Препаратами выбора должны быть или защищенный аминопенициллин (амоксициллин/клавуланат), или цефалоспорины II поколения для перорального применения (цефуроксим аксетил) или фторхинолоны.

При показателе ОФВ₁ менее 30% от должного, четырех и более курсах антибиотикотерапии в год, регулярном применении глюкокортикостероидов (третья группа) повышается риск грамотрицательной инфекции, в том числе синегнойной. Таким пациентам рекомендованы ципрофлоксацин, левофлоксацин в больших дозах, β -лактамы с антисинегнойной активностью, аминогликозиды.

Таким образом, у большинства пациентов с инфекционным обострением ХОЗЛ оптимальным выбором является амоксициллин/клавуланат. Этот антибиотик обеспечивает эрадикацию возбудителя и, следовательно, продление безрецидивного периода. Назначение амоксициллина/клавуланата в форме таблеток Аугментин™ 1000 мг (875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты, соотношение компонентов 7:1) позволяет решить дополнительные задачи, такие как:

- преодоление резистентности пневмококка и удлинение времени активности против β -лактамазопродуцирующих штаммов (за счет повышения дозы амоксициллина);
- удобство применения (за счет двукратного приема в сутки) и, соответственно, повышение приверженности пациентов к лечению;
- сокращение частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с трехкратным применением.



С.С. Симонов

Как показало исследование W. Craig и A. Andes (1996), частота диареи при трехкратном приеме Аугментина в сутки составляет около 2,5%, а при двукратном — всего 1% (рис. 3). В то же время по эффективности обе схемы сопоставимы.

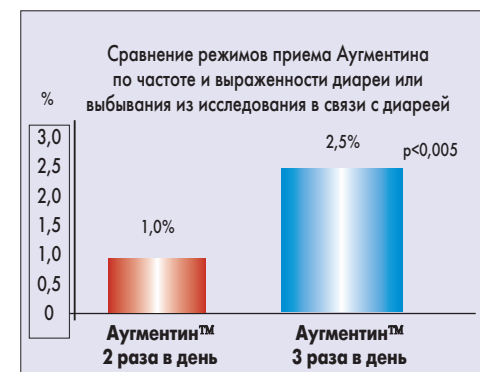


Рис. 3. Частота диареи при 2- и 3-кратном приеме препарата Аугментин™ (W. Craig и A. Andes, 1996)

Что касается длительности антибиотикотерапии, то метаанализ М.Е. Falagas et al. (2008) показал, что при обострении хронического бронхита короткие курсы не уступают по эффективности длительным, а частота нежелательных реакций при коротком курсе антибактериальной терапии существенно ниже. Безусловно, ниже и стоимость лечения. В настоящее время при инфекционном обострении ХОЗЛ оптимальным считается 5-7-дневный курс терапии препаратом Аугментин™.

В заключение следует отметить, что в рекомендациях по применению антибактериальных препаратов, разработанных экспертами ВОЗ, амоксициллин/клавуланат (Аугментин™) указан в качестве препарата выбора при лечении инфекционных обострений ХОЗЛ. Эта рекомендация полностью обоснована, так как препарат:

- обладает высокой активностью в отношении гемофильной палочки (основного возбудителя инфекционного обострения ХОЗЛ) и других продуцентов β -лактамаз;
- эффективен в отношении резистентных к пенициллину и макролидам штаммов пневмококка;
- обладает антианаэробной активностью;
- обеспечивает увеличение безрецидивного интервала;
- характеризуется высокой эффективностью пероральных форм;
- представлен в лекарственных формах для парентерального и перорального применения, что позволяет проводить ступенчатую антибиотикотерапию.

Подготовила Наталья Мищенко
AGMT/10/UA/17.02.2011/4599
Материал публикуется при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн» в Украине