

УДК 616.233-002-036.12-06-022:615.33

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

В.М. Маврогий

Медицинский центр «INTO-SANA», Одесса

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, диагностика, возбудители, антибактериальная терапия, «Амоксил®-КМП».

Антибактериальная терапия у больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) требует обоснования назначения с учетом вероятности этиологической роли инфекционного фактора, возможности спонтанных ремиссий, а также риска негативных последствий (развитие резистентности микроорганизмов, нежелательные побочные эффекты, неоправданные затраты и др.). Кроме того, большой арсенал современных антибиотиков ставит перед врачом проблему оптимального выбора.

Польза антибактериальной терапии при верифицированной инфекционной природе обострения ХОЗЛ имеет достаточно высокий уровень доказательности, базирующейся на результатах контролируемых рандомизированных исследований, хотя и с недостаточным количеством наблюдений (уровень доказательности В). Метаанализ рандомизированных исследований эффективности антибиотиков при указанной патологии показал незначительный, но статистически достоверный эффект антибактериальной терапии [10]. У больных, которые прошли ее курс, отмечены достоверно лучшие показатели пиковой скорости выдоха. Таким образом, с позиций доказательной медицины антибактериальная терапия при инфекционных обострениях ХОЗЛ обоснована и клинически оправдана.

Решения о назначении антибактериального препарата в случае обострения ХОЗЛ должно базироваться на этиологической роли инфекции, определении типа и тяжести обострения. Тактические вопросы лечения сводятся к выбору оптимального препарата, пути введения, длительности курса, оценке эффективности.

Бактериальная инфекция является причиной обострения ХОЗЛ в 50—60% случаев [1] и во многом определяет дальнейшее течение и прогрессирование заболевания. Инфекционное обострение ХОЗЛ может быть определено как эпизод респираторной декомпенсации, не связанной с объек-

тивно документированными другими причинами и, прежде всего, с пневмонией.

Роль инфекции при обострениях ХОЗЛ подтверждается обнаружением большого количества бактерий и нейтрофилов в мокроте больных, обычно более 25 в поле зрения, повышением титров антител к этим микроорганизмам и содержания воспалительных медиаторов в гнойной мокроте. Однако эта связь не всегда может быть однозначной с учетом высокой частоты спонтанных ремиссий, которые наблюдаются в случаях, если процесс ограничивается только слизистой бронхов.

Спектр основных этиологически значимых инфекционных возбудителей обострения ХОЗЛ включает следующие микроорганизмы: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *St. aureus*, вирусы гриппа А и В, риновирусы.

За последнее время произошли определенные изменения в динамике этиологического спектра возбудителей обострений ХОЗЛ, в частности, значительно уменьшился удельный вес пневмококка, и стала преобладать грамотрицательная флора. По данным метаанализа 9256 случаев обострения ХОЗЛ, наиболее частым возбудителем являлась *H. influenzae*, в то время как частота выделения *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* не превышала 10 и 20% соответственно [3]. Причины подобного изменения спектра микроорганизмов при обострениях ХОЗЛ пока неясны.

H. influenzae — наиболее типичный патоген, выделяемый при обострении хронического бронхита — продуцирует различные субстанции, оказывающие повреждающее действие на некоторые звенья местной защиты легких. К таким эффектам относятся:

- снижение мукоцилиарного клиренса;
- повышенная продукция слизи;
- локальное разрушение иммуноглобулинов;
- угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов;

- повреждение трахеобронхиального эпителия;
- синтез гистамина и других провоспалительных медиаторов.

Все указанные эффекты повышают микробную колонизацию слизистых, что в сочетании с мукоцилиарной недостаточностью, нарушением клеточного и гуморального звена местной защиты легких вызывает развитие инфекционно-воспалительного процесса.

H. parainfluenzae является составной частью нормальной микрофлоры ротоглотки, в связи с чем потенциальное патогенное значение до настоящего времени игнорировалось. Однако выделение большого количества *H. parainfluenzae* у больных с клинической симптоматикой обострения ХОЗЛ, лейкоцитозом и с различными цитокинами в мокроте дает основания говорить об этиологической роли этого микроорганизма.

Среди других микроорганизмов, выявляемых у больных, главным образом, с тяжелыми обострениями ХОЗЛ, указывается на *St. aureus* и грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*).

Роль атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*) в развитии инфекционного обострения ХОЗЛ не столь значительна, однако некоторые исследователи [4—6, 8, 11] выявили *S. pneumoniae* у 22% пациентов этой категории, причем в большинстве случаев этот микроорганизм был расценен, как единственная причина инфекции.

Особое место в возникновении обострений ХОЗЛ занимает вирусная инфекция, которая его вызывает в 30% случаев [5, 6, 8, 11], причем у большинства обнаруживались риновирусы и значительно реже — вирусы гриппа А и В. В других исследованиях вирусная инфекция явилась причиной обострения ХОЗЛ у 28% пациентов, преобладали вирусы гриппа группы А [5, 6, 8].

Вирус у больных ХОЗЛ может приобретать патогенетическое значение в развитии бактериальных инфекций. Есть данные о том, что вирусы оказывают повреждающее действие на различные звенья системы местной защиты легких, в частности, на мукоцилиарный клиренс, клеточное звено (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы) и гуморальное звено (иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин). Возникающие дефекты способствуют колонизации бактерий на слизистой, что является одним из факторов развития бронхолегочной бактериальной инфекции. Так, у больных с документированным инфицированием вирусом гриппа А спустя 7 дней в мокроте обнаруживалась *H. influenzae*, персистирующая в течение 30 дней. *H. influenzae* в мокроте отмечена также у больных на фоне других вирусных инфекций (аденовирусы, риновирусы, вирусы простого герпеса), хотя такая тенденция была не столь выражена [5, 8]. Кроме того, при герпесе наблюдается более выраженная колонизация бронхиального секрета *S. pneumoniae*. Таким образом, вирусная инфекция может предрасполагать к развитию бактериальной бронхолегочной инфекции у больных ХОЗЛ.

Основными клиническими проявлениями обострения ХОЗЛ являются следующие:

- усиление кашля;
- увеличение количества отделяемой мокроты;
- изменение характера мокроты (увеличение густоты мокроты);
- усиление одышки;
- усиление клинических признаков бронхиальной обструкции;
- декомпенсация сопутствующей патологии;
- лихорадка (субфебрилитет).

Наиболее типичным признаком обострения ХОЗЛ является динамика основных респираторных симптомов: кашля, отделения мокроты с изменением ее характера. Каждое обострение ХОЗЛ ведет к усугублению дыхательной недостаточности, что клинически проявляется возникновением или усилением одышки. Выраженность дыхательной недостаточности может быть различной: от незначительной одышки, не всегда отмечаемой больными, до тяжелых нарушений вентиляции, требующих интенсивной терапии, вплоть до применения ИВЛ.

Нарастание дыхательной недостаточности обусловлено, главным образом, усилением бронхиальной обструкции за счет воспалительного набухания слизистой оболочки бронхов, скопления густого и вязкого секрета, бронхоспазма, утраты эластической тяги легочной ткани. Если клинические признаки бронхиальной обструкции не всегда убедительны, то с помощью исследования функции внешнего дыхания, в частности показателя объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), можно не только верифицировать нарушение бронхиальной проходимости, но и оценить выраженность обструкции, величину ее динамического ухудшения по сравнению со стабильным состоянием. Выраженность бронхиальной обструкции считается, пожалуй, едва ли не единственным объективным признаком тяжести обострения ХОЗЛ.

Последние данные свидетельствуют о взаимосвязи между тяжестью обострения ХОЗЛ (по показателям $ОФВ_1$) и характером выделенной микробной флоры. Так, при значении $ОФВ_1$ более 80—50% основным этиологическим фактором инфекционного обострения оказались *S. pneumoniae* и *S. aureus* (46,7%). По мере ухудшения бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$ от 30 до 50%) удельный вес *S. pneumoniae* и *S. aureus* составлял 26,7%, а при $ОФВ_1$ менее 30% уменьшался до 23,1%. Частота выделения из мокроты *H. influenzae* и *M. catarrhalis* была приблизительно одинаковой среди больных с различной выраженностью бронхиальной обструкции (23,3; 33,3 и 13,5% соответственно). В то же время с увеличением тяжести обострения по данным $ОФВ_1$ возрастала этиологическая роль грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*) — 30,5; 40 и 63,5% соответственно [8].

В другом исследовании [2—4, 8] также было показано преобладание *P. aeruginosa* и *H. influenzae* при $ОФВ_1$ меньше 50%. Авторы предлагают рассматривать такое снижение в качестве прогностического показателя и фактора высокого риска ин-

фицирования *P. aeruginosa* и *H. influenzae*. Приведенные данные могут иметь важное значение при выборе эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с различной тяжестью обострения ХОЗЛ.

В некоторых ситуациях клиническим проявлением обострения ХОЗЛ является декомпенсация сопутствующей патологии, в том числе усугубление признаков недостаточности кровообращения, гипоксии головного мозга при ИБС, дисциркуляторной энцефалопатии, сахарного диабета и др.

Лихорадка не является типичным клиническим проявлением обострения. Однако повышение температуры (обычно до субфебрильных значений), не связанное с другими причинами и в сочетании с отдельными респираторными симптомами, свидетельствует об обострении ХОЗЛ.

Как правило, диагноз инфекционного обострения ХОЗЛ может быть установлен на основании данных клинического обследования больного. Однако для подтверждения диагноза, оценки тяжести обострения, включая степень нарушения бронхиальной проходимости, исключения пневмонии, а в ряде случаев для верификации этиологического агента обострения необходимы другие исследования (рентгенологическое, функциональное, микробиологическое). С диагностической целью следует провести:

- исследование бронхиальной проходимости методом спирометрии (ОФВ₁);
- рентгенологическое исследование грудной клетки (исключить пневмонию);
- цитологическое исследование мокроты (подсчет количества нейтрофилов, эпителиальных клеток, макрофагов);
- окраска мокроты по Граму;
- клинический анализ крови (уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, увеличение СОЭ);
- бактериологическое исследование мокроты;
- по показаниям — мониторинг оксигенации, показатель КЦС.

Выбор антибиотика при обострении ХОЗЛ определяется:

- клинической ситуацией, анамнезом применения антибиотиков в ближайшие 6—12 мес;
- активностью препарата против основных (наиболее вероятных в данной ситуации) возбудителей инфекционного обострения ХОЗЛ;
- вероятностью антибиотикорезистентности у конкретного пациента;
- фармакокинетикой препарата (проникновение в мокроту и бронхиальный секрет, время полувыведения и т. д.), взаимодействием с другими медикаментами;
- режимом дозирования;
- побочными эффектами;
- стоимостью.

Определение клинического варианта обострения ХОЗЛ на основании клинической симптоматики, степени бронхиальной обструкции и некоторых других признаков позволяет ориентировочно предположить этиологическую роль различ-

ных микроорганизмов в развитии обострения. Это, в свою очередь, может служить обоснованием для выбора антибактериального препарата. Можно выделить следующие основные клинические варианты обострения хронических бронхитов:

1. Простой хронический бронхит.
2. Осложненный хронический бронхит.
3. Хроническое обструктивное заболевание легких.
4. Острый бронхит.

Простой хронический бронхит характеризуется следующими признаками:

- частота обострений менее 4 в год;
- увеличение объема и гнойности мокроты при обострениях;
- ОФВ₁ более 80%;
- основные этиологически значимые микроорганизмы: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (возможна резистентность к β-лактамам).

Эффективными антибиотиками при данном варианте обострения ХБ могут быть: аминопенициллины («Амоксил®-КМП» (амоксициллин) 0,5 г 3 раза/сут внутрь); макролиды («Азимед®» (азитромицин) 0,5 г/сут в первый день, затем 0,25 г/сут со 2-го по 5-й день, «Класан» (klarитромицин) 0,5 г 2 раза/сут внутрь, (однако макролиды обладают низкой активностью по отношению к *H. Influenzae*); тетрациклины (доксидиклин 0,1 г 2 раза/сут), которые могут использоваться в регионах с невысокой резистентностью пневмококка.

Хроническое обструктивное заболевание легких:

- частота обострений более 4 раз в год;
- увеличение объема и гнойности мокроты при обострениях;
- ОФВ₁ менее 80%;
- частая сопутствующая патология;
- более выраженные симптомы обострения;
- основные этиологически значимые микроорганизмы: те же, что и во второй группе + *S. aureus* + грамотрицательная флора (*K. pneumoniae*), частая резистентность к β-лактамам у лиц старше 65 лет дополнительно *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

Эффективные антибактериальные препараты при хроническом обструктивном заболевании легких:

- защищенные пенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота 0,625 г каждые 8 ч внутрь, ампициллин/сульбактам («Амписульбин») 3 г 4 раза в сутки в/в);
- цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим («Кимацеф») 0,75 г три раза в сутки в/в, цефуроксим-аксетил 0,75 г каждые 12 ч внутрь);
- респираторные фторхинолоны 3-го и 4-го поколений (левофлоксацин («Флоксиум») 0,5 г/сут внутрь, моксифлоксацин 0,4 г/сут внутрь).

При неэффективности можно использовать цефалоспорины 3-го поколения (цефтазидим («Цеф-тум») 2 г 3 раза в сутки в/в, цефтриаксон 2 г один раз в сутки в/в).

Наряду с учетом вероятных возбудителей обострения бронхита в различных клинических ситуациях важным ориентиром при выборе антибиотика являются фармакокинетические свойства препарата. Среди них наибольшее значение могут иметь:

- проникновение в бронхиальный секрет;
- биодоступность препарата при приеме внутрь;
- период полувыведения препарата;
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами.

Следует отметить, что зачастую ошибочно ставят знак равенства между амоксициллином и ампициллином. Но необходимо помнить, что эти два антибиотика, имеющие *in vitro* схожие фармакологические свойства, значительно отличаются за счет разной биодоступности. Амоксициллин, имея биодоступность 95% (против 40% у ампициллина), быстро создает нужные концентрации в крови, обеспечивая высокую эффективность. Этот препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность не зависит от приема пищи, поэтому парентерально назначают только тяжелым больным. Амоксициллин создает максимальные концентрации в мокроте, пазухах носа, среднем ухе и моче, хорошо проникает через ГЭБ. Концентрация в слизистой оболочке верхних дыхатель-

ных путей и тканях легкого достигают уровня, достаточного для терапевтического действия. Ампициллин же за счет низкой всасываемости (до 60%) остается в кишечнике, отрицательно влияя на его биоциноз. Амоксициллин имеет большую активность в отношении пневмококка, шигеллы и *H. pylori*, нежели ампициллин.

В настоящей работе проведена оценка эффективности препарата «Амоксил®-КМП» (амоксициллин) в лечении больных с обострением ХОЗЛ. В период с мая по ноябрь 2006 года 60 пациентов (46 мужчин, 14 женщин, средний возраст $(49 \pm 4,8)$ года) были пролечены по поводу этого заболевания.

Пациентам назначали препарат «Амоксил®-КМП» (амоксициллин) 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Базовая терапия включала бронхолитики, лизиорегуляторы, ЛФК и дыхательную гимнастику.

Критерии эффективности определялись по данным клинического, лабораторного и инструментального исследований как динамика течения заболевания (таблица). Клиническую эффективность

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей эффективности лечения препаратом «Амоксил®-КМП»

Показатель	До лечения	3-й день лечения	После лечения
Приступы кашля			
0 — нет	0	6 (10%)	50 (83,3%)
1 — до 10 приступов в день	18 (30%)	30 (50%)	10 (16,7%)
2 — от 11 до 30 приступов в день	28 (46,7 %)	20 (33,3%)	0
3 — от 31 до 50 приступов в день	14 (23,3%)	4 (6,7%)	0
Характер мокроты			
0 — нет	0	6 (10%)	50 (83,3%)
1 — слизистая	4 (6,7%)	8 (13,3%)	10 (16,7%)
2 — слизисто-гнойная	28 (46,7 %)	38 (63,3%)	0
3 — гнойная	28 (46,7 %)	8 (13,3%)	0
Объем мокроты			
0 — меньше 5 мл	2 (3,3%)	8 (13,3%)	8 (13,3%)
1 — от 5 до 15 мл	14 (23,3%)	22 (36,7%)	2 (3,3%)
2 — от 15 до 30 мл	32 (53,3%)	20 (33,3%)	0
3 — больше 30 мл	12 (20%)	4 (6,7%)	0
Одышка			
0 — нет	38 (63,3%)	42 (70%)	50 (83,3%)
1 — незначительная (ЧД < 20/мин)	8 (13,3%)	12 (20%)	6 (10%)
2 — умеренная (ЧД = 20—30/мин)	10 (16,7%)	6 (10%)	4 (6,7%)
3 — сильная (ЧД > 30/мин)	4 (6,7%)	0	0
Данные аускультации			
Жесткое дыхание			
есть	60 (100%)	52 (86,7%)	38 (63,3%)
нет	0	8 (13,3%)	22 (36,7%)
Сухие хрипы			
есть	22 (36,7%)	22 (36,7%)	18 (30%)
нет	38 (63,3%)	38 (63,3%)	42 (70%)
Влажные хрипы			
есть	48 (80%)	40 (66,7%)	6 (10%)
нет	12 (20%)	20 (33,3%)	54 (90%)
Температура тела, °С	$37,8 \pm 0,12$	$36,8 \pm 0,09$	$36,5 \pm 0,07$
Общий анализ крови			
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	$4,37 \pm 0,19$	$4,41 \pm 0,21$	$4,43 \pm 0,19$
Гемоглобин, г/л	$121 \pm 2,9$	$126 \pm 2,5$	$126 \pm 2,9$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$9,9 \pm 1,3$	$6,2 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,7$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$284 \pm 12,6$	$286 \pm 12,7$	$286 \pm 12,4$
СОЭ, мм/ч	$18,6 \pm 2,9$	$6,5 \pm 1,8$	$6,3 \pm 1,9$

оценивали на основани уменьшения выраженности симптомов обострения хронического бронхита (уменьшение приступов кашля или количества мокроты, изменение приступов кашля или количества мокроты, изменения характера мокроты от гнойной до слизисто-гнойной или слизистой, снижение температуры тела, исчезновение хрипов), позитивной динамики показателей СОЭ, количества лейкоцитов и цитологии мокроты.

Результаты лечения свидетельствуют о том, что препарат «Амоксил®-КМП» эффективен в купировании таких проявлений обострения ХОЗЛ, как кашель, выделение мокроты, одышка, лихорадка. Он

также оказывает позитивное влияние на острофазовые лабораторные показатели воспаления. Необходимо отметить, что в ходе лечения не наблюдались аллергические реакции и другие побочные эффекты, которые требовали бы отмены препарата.

Таким образом, препарат «Амоксил®-КМП» (амоксициллин) в таблетках по 500 мг может быть рекомендован для лечения пациентов с обострением ХОЗЛ. «Амоксил®-КМП» зарекомендовал себя как надежный, безопасный и доступный препарат. Назначив «Амоксил®-КМП», врач проводит грамотное, современное и эффективное лечение амбулаторных инфекционных обострений ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авгеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита // *Consilium*.— 2000.— № 2.— С. 418—426.
2. Дзюблик А.Я. Инновационны ли новые макролиды // *Здоровье Украины*.— 2006.— № 4.— С. 16—18.
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ. Наказ МОЗ України № 433 від 03.07.2006 р.
4. Про діагностику, класифікацію та лікування ХОЗЛ. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.
5. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function // *Chest*.— 1998.— 113.— 6.— P. 1542—1548.
6. Goh S.K., Joban A., Cheong T.H., Wang Y.T. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis // *Ann. Acad. Med. Singapore*.— 1999.— 28.— P. 476—78.

7. Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Chest*.— 1997.— 112.— P. 21S.

8. Miravilles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // *Chest*.— 1999.— 116.— P. 40—46.

9. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.— 1999.— 160.— P. 349—353.

10. Saint S., Bent S., Vittinghof E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis // *JAMA*.— 1995.— 273.— P. 957—960.

11. Seemungal T., Donaldson G.C., Breuer J. et al. Rinoviruses are associated with exacerbations of COPD // *Eur. Resp. J*.— 1998.— 12 (Suppl. 28).— P. 298S.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ У РАЗІ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

В.М. Мавродій

Стаття присвячена хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ), його діагностиці та лікуванню. У 50—60% випадків причиною загострення ХОЗЛ є бактеріальна інфекція. Призначення антибактеріального лікування має ґрунтуватися на визначенні змін мікробної флори з урахуванням фармакокінетичних властивостей препаратів.

Дано порівняльний аналіз ефективності й біодоступності амоксициліну та ампіциліну проти таких мікроорганізмів, як *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Зокрема, вказано на ефективність препарату «Амоксил®-КМП» (амоксицилін) у лікуванні загострень ХОЗЛ.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION

V.M. Mavrodiy

The paper is devoted to the chronic obstructive pulmonary disease (COPD), its diagnostics and treatment. Bacterial infection is the reason for COPD exacerbation in 50—60% of cases. The administration of antibacterial treatment should be based on the determination of the microbial flora with account of pharmacokinetic characteristics of a drug.

The comparative analysis between amoxicillin and ampicillin has been done for their biological availability and effectiveness in eradication of such etiologically significant microorganisms as *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Moreover the effectiveness of Amoxil-KMP (amoxicillin) in the treatment of COPD exacerbations has been stated.