

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Обострения ХОБЛ негативно влияют на качество жизни пациента, ухудшают клинические симптомы и функцию легких, служат основной причиной обращений за медицинской помощью, ассоциируются со значительной летальностью и, как следствие, приводят к значительным социально-экономическим издержкам. Принимая во внимание современные рекомендации по лечению ХОБЛ и данные исследований по резистентности респираторных патогенов, защищенные пенициллины для перорального приема могут быть отнесены к препаратам первого выбора при проведении эмпирической антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антибактериальная терапия, защищенные пенициллины

Наиболее частыми причинами обострения являются респираторные инфекции (вирусные или бактериальные). Несмотря на издание ряда национальных и международных руководств, основывающихся на принципах доказательной медицины, ряд вопросов, касающихся проведения антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ, остаются остро обсуждаемыми. В частности, положение о ключевой роли бактерий в развитии обострений и определении клинических и биологических маркеров, позволяющих выявить различия между бактериальной и иными причинами обострений ХОБЛ. А также вопрос о том, насколько эффективны те или иные антибактериальные препараты в сравнении друг с другом и плацебо, какой именно антибиотик должен быть назначен пациенту с обострением ХОБЛ [1].

■ В исследованиях с использованием бронхоскопии выявлено, что не менее чем у 50% больных с обострением можно обнаружить бактерии в нижних дыхательных путях

Пациенты с ХОБЛ наиболее чувствительны к развитию бактериальных инфекций бронхиального дерева [2]. В исследованиях с использованием бронхоскопии выявлено, что не менее чем у 50% больных с обострением можно обнаружить бактерии в нижних дыхательных путях, но у значительной части этих пациентов бактериальная колонизация нижних дыхательных путей отмечается и в стабильном состоянии [3]. Наличие гиперсекреции слизи, присутствующей у всех пациентов с ХОБЛ, создает благоприятные возможности для адгезии бактерий за счет высокой аффинности слизи и низкого мукоцилиарного клиренса и ассоциируется с увеличением риска летального исхода от инфекционных причин [4, 5].

■ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ

Большинство возбудителей, выделенных из мокроты пациентов в период обострения ХОБЛ, колонизируют носоглотку здоровых людей и могут быть выделены у данных пациентов и в период стабильного течения заболевания [6].

Наиболее частыми возбудителями в данном случае являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. При этом более чем у половины пациентов с обострением ХОБЛ удается получить рост колоний при микробиологическом исследовании [7].

Наиболее убедительные доказательства относительно важности роли бактериальных инфекций в отношении причины обострений ХОБЛ были получены в исследовании Sethi и соавт. [8], в котором было показано, что обострения ХОБЛ в два раза чаще развиваются при инфицировании больных новыми штаммами *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Moraxella catarrhalis*. Так, 33% от общего количества обострений было связано с инфицированием новыми штаммами микроорганизмов и только в 15,4% обострений не было выявлено новых штаммов. Что касается механизма развития обострений ХОБЛ, то наиболее вероятно, иммунной системе организма не удастся распознать новые штаммы уже известных возбудителей, что позволяет бактериям колонизировать слизистую, приводя к развитию клинических симптомов обострения. Возможно, новые штаммы обладают большей инвазивной активностью, вызывая повреждения слизистой и развитие выраженной воспалительной реакции [9].

Данные о резистентности трех основных патогенов изменяются в зависимости от географического положения страны и времени проведения эпидемиологических исследований. Результаты исследования Alexander Proeject, проведенного в 26 странах мира на протяжении трех лет (1998–2000), свидетельствуют о том, что в среднем 19,6% штаммов *H. influenzae* продуцируют бета-лактамазы, при этом в России данный показатель составил 4,2%, в США

– 29,6% [10] (табл. 1). Чувствительными к пенициллину оказались 93,8% российских штаммов *Streptococcus pneumoniae*.

Наиболее активными антибактериальными агентами по отношению к *H. Influenza* по результатам исследования Alexander Proeject (уровень чувствительности более 97,5%) являются амоксицилина клавуланат, цефиксим, азитромицин и респираторные фторхинолоны.

■ Обострения ХОБЛ в два раза чаще развиваются при инфицировании больных новыми штаммами *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Moraxella catarrhalis*

Сходные результаты относительно резистентности *H. Influenzae* были получены по итогам программы SENTRY (1999–2003 гг.) [11]. Все выделенные штаммы *M. catarrhalis* оказались чувствительны к амоксицилина клавуланату, цефиксиму и респираторным фторхинолонам. Наиболее существенные различия относительно географических регионов были зафиксированы в отношении *S. pneumoniae*. По результатам Alexander Proeject, в целом по миру уровень резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину составил 10% (наиболее высокий уровень в Гонгконге – 69,9%, наименьший в Нидерландах и Бразилии – 1,1%); резистентность к макролидам (эритромицину) составила 24,6%. Однако в ряде исследований, опубликованных в последние годы, приводятся данные о снижении количества пенициллин-резистентных штаммов пневмококка до 4,7–7% [12]. Несмотря на то что снижение уровня пенициллинрезистентности ассоциируется с параллельным ростом чувствительности к цефалоспорином и макролидам, уровень чувствительности к респираторным фторхинолонам начинает снижаться, что связывают с увеличением частоты их использования в популяции.

Ram и соавт. в 2006 г. были опубликованы результаты метаанализа, включавшего анализ рандомизированных кли-

нических исследований, изучавших эффективность антибиотиков у больных с обострениями ХОБЛ в сравнении с плацебо. В данный метаанализ вошли исследования, цитируемые в базах данных COCHRANE, MEDLINE, EMBASE, Web of Science с 1966 г. по декабрь 2005 г. Было показано, что назначение антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ способствует достоверному снижению летальности (RR 0,23; CI 0,41–0,77), исчезновению гнойного характера мокроты (RR 0,56; CI 0,10–0,52), не было отмечено влияния антибактериальной терапии на уровень ОФВ₁ и газовый состав артериальной крови. Результаты данного метаанализа подтверждают положение о том, что антибиотики наиболее эффективны у больных ХОБЛ тяжелого течения с обострением, протекающим с усилением одышки, кашля, продукцией мокроты гнойного характера [13].

По результатам систематического обзора, опубликованного Quon и соавт. в 2008 г. применение антибиотиков при обострениях ХОБЛ только у среднетяжелых и тяжелых пациентов с выраженным кашлем и гнойной мокротой [14].

■ ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ ХОБЛ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Современные рекомендации по лечению ХОБЛ (GOLD, 2013 [15]) свидетельствуют о необходимости применения антибиотиков при обострении ХОБЛ в следующих ситуациях [16].

1. При наличии трех кардинальных признаков обострения: усилении одышки, увеличении объема выделяемой мокроты, гнойном характере мокроты (уровень доказательности В).
2. При наличии двух кардинальных признаков обострения, причем обязательным является наличие гнойной мокроты (уровень доказательности С).
3. У пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, требующим проведения механической вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной) (уровень доказательности В).

Выбор антибиотика должен проводиться с учетом доступных локальных данных о резистентности наиболее часто встречаемых возбудителей. Обычно вначале проводится

Таблица 1. Чувствительность основных респираторных патогенов к различным антибактериальным препаратам в РФ (по результатам исследования Alexander Proeject)

| Антибиотик | <i>S. pneumoniae</i> | | <i>H. influenzae</i> | | <i>M. catarrhalis</i> | |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | МПК ₅₀ ** (мг/л) | МПК ₉₀ (мг/л) | МПК ₅₀ (мг/л) | МПК ₉₀ (мг/л) | МПК ₅₀ (мг/л) | МПК ₉₀ (мг/л) |
| Пенициллин | ≤0,015 | 0,06 | НД* | НД | НД | НД |
| Ампициллин | 0,03 | 0,03 | 0,25 | 0,5 | 8 | 16 |
| Амоксицилина клавуланат | 0,03 | 0,03 | 0,5 | 1 | ≤0,12 | 0,25 |
| Цефаклор | 1 | 1 | 4 | 8 | 2 | 4 |
| Цефуроским | 0,03 | 0,12 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Цефиксим | 0,25 | 0,5 | 0,03 | 0,06 | 0,12 | 0,5 |
| Азитромицин | 0,12 | 0,12 | 1 | 2 | 0,06 | 0,12 |
| Триметоприм/сульфаметаксозол | 0,5 | 2 | 0,12 | >4 | 0,25 | 1 |
| Левифлоксацин | 1 | 1 | 0,015 | 0,015 | 0,03 | 0,06 |
| Моксифлоксацин | 0,12 | 0,25 | 0,015 | 0,03 | 0,06 | 0,06 |

*НД - нет данных; ** МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Таблица 2. Стратификация пациентов с обострением ХОБЛ, требующих назначения антимикробной терапии, в зависимости от предполагаемого возбудителя

| Категория пациентов | Тяжесть обострения, наличие факторов риска негативного прогноза | Спектр предполагаемых микроорганизмов |
|---------------------|--|--|
| A | Легкое обострение, отсутствие факторов риска* | <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Cl. pneumoniae</i> Вирусы |
| B | Обострение средней тяжести + наличие факторов риска | Микроорганизмы из группы A + Наличие устойчивых штаммов (продуцентов β-лактамаз, пенициллин-резистентные штаммы <i>S. pneumoniae</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i>) |
| C | Тяжелое обострение + наличие факторов риска для инфицирования <i>P. aeruginosa</i> | Микроорганизмы группы B + <i>P. aeruginosa</i> |

*Факторы риска негативного исхода при обострении ХОБЛ: наличие сопутствующей патологии, тяжелое течение ХОБЛ, частые обострения (более 3 за год), назначение антибактериальной терапии в течение предыдущих 3 мес. [18].

эмпирическая антибактериальная терапия: аминопенициллины (с добавлением клавулановой кислоты или без нее), макролиды. У пациентов с частыми обострениями, значительным ограничением скорости воздушного потока и/или обострениями, требующими вспомогательной вентиляции, следует проводить бактериологическое исследование мокроты или других материалов, полученных из легких, т. к. могут быть обнаружены грамотрицательные бактерии (например, *Pseudomonas species*) или устойчивые возбудители, нечувствительные к вышеперечисленным антибактериальным препаратам.

Путь введения (пероральный или внутривенный) зависит от способности пациента принимать пищу и от фармако-

кинетических параметров выбранного антибактериального препарата. Предпочтителен пероральный прием препаратов. Клинический эффект определяется по уменьшению одышки и гнойного характера мокроты.

Наличие у пациента таких анамнестических факторов, как частые госпитализации, проведение более 4 курсов антибактериальной терапии за последний год, тяжелое обострение ХОБЛ, присутствие *P. aeruginosa* во время предыдущей госпитализации или в стабильном периоде, позволяют говорить о высоком риске выявления *P. aeruginosa* как причины настоящего обострения [17]. В таблице 2 представлена стратификация пациентов по возможным возбудителям обострений ХОБЛ в зависимости от тяжести обострения и наличия неблагоприятных прогностических факторов.

■ Результаты исследования, проведенного в 26 странах мира, свидетельствуют о том, что в России 93,8% штаммов *Streptococcus pneumoniae* чувствительны к пенициллину

В таблице 3 представлены все классы антибактериальных препаратов, рекомендованных на сегодняшний день для лечения обострений ХОБЛ в зависимости от тяжести и прогноза заболевания, а также пути введения препарата. При этом пероральный путь введения всегда предпочтительнее. При выборе внутривенного пути введения переход на пероральный прием рекомендуется по мере стабилизации состояния. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии составляет 5–10 дней (уровень доказательности D).

Принимая во внимание рекомендации по лечению ХОБЛ [13] и данные исследований по резистентности респираторных патогенов, амоксициллина клавуланат может быть отнесен к препаратам первого выбора при обострениях ХОБЛ легкой и средней степени тяжести без признаков инфицирования *P. aeruginosa*.

Таблица 3. Антибактериальная терапия обострений ХОБЛ

| Категория пациентов | Антибиотики для перорального приема | Антибиотики для парентерального применения |
|---------------------|--|--|
| A | Бета-лактамы (ампициллин, амоксициллин) Бета-лактамы/ингибиторы бета-лактамаз (амоксициллина клавуланат (Арлет, 000 «Полло», 625 и 1 000 мг) Макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефалоспорины II и III поколений (цефиксим) Тетрациклин, Триметоприм/сульфаметаксазол | |
| B | Бета-лактамы/ингибиторы бета-лактамаз (амоксициллина клавуланат (Арлет, 000 «Полло», 625 и 1000 мг) Фторхинолоны (гемифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) | Бета-лактамы/ингибиторы бета-лактамаз (амоксиклав) Цефалоспорины II и III поколений Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) |
| C | Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин 750 мг) | Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин 750 мг) Бета-лактамы с активностью против <i>P. aeruginosa</i> |

Таблица 4. Режим дозирования антибактериальных препаратов для терапии обострения ХОБЛ

| Препараты (в амбулаторных условиях) | Внутрь | Парентерально | Связь с приемом пищи |
|--|--|---|--|
| Пенициллины Амоксициллина клавуланат Амоксициллин Ампициллин | 0,625 г 3 раза в сутки или 1 г 2 раза в сутки 0,5 г 3 раза в сутки или 1 г 2 раза в сутки Не рекомендуется | 1,2 г 3 раза в сутки - 1–2 г 4 раза в сутки | Во время приема пищи Независимо от приема пищи |
| Макролиды Азитромицин Кларитромицин | 0,25 г 1 раз в сутки ¹ 0,5 г 2 раза в сутки | - 0,5 г 2 раза в сутки | За час до еды Независимо от приема пищи |
| Фторхинолоны Ципрофлоксацин Левофлоксацин Моксифлоксацин | 0,75 г 2 раза в сутки 0,5 г 1 раз в сутки ² 0,4 г 1 раз в сутки | 0,4 г 2 раза в сутки 0,5 г 1 раз в сутки ² 0,4 г 1 раз в сутки | До еды Независимо от приема пищи Независимо от приема пищи |

¹ Длительность терапии составляет 3–5 дней, режим приема 0,5 г в сутки 3 дня или 0,5 г в первые сутки, далее 0,25 г в сутки 4 дня.

² Для лечения синегнойной инфекции рекомендуется назначать в дозе 0,75 г 1 раз в сутки.

Данный класс антибактериальных препаратов, наряду с оптимальными фармакокинетическими параметрами и режимом дозирования, обладает высокой стабильностью в отношении бета-лактамаз *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, улучшенной активностью в отношении пенициллин-чувствительных штаммов пневмококка и метициллин-чувствительных *S. aureus*. Перечисленные факторы определяют несомненные терапевтические преимущества по отношению к традиционным антибиотикам для перорального приема (амоксициллин, триметоприм/сульфаметаксазон, тетрациклин, эритромицин) [19].

С целью оптимального выбора антибиотика для лечения обострения ХОБЛ необходимо принимать во внимание данные об активности препарата *in vitro*; фармакокинетике и фармакодинамике, спектре побочных эффектов.

При применении бета-лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов) клиническое и бактериологическое излечение определяется тем, что концентрации антибиотика в сыворотке и в месте инфекции должны на 40–50% превосходить значение МИС для данного патогена ($C > MIC$).

Рекомендации по режиму дозирования антибактериальных средств при обострении ХОБЛ представлены в *таблице 4*.

Арлет®

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

Арлет® – *первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат*



Дозировки и формы выпуска:

- Арлет 250 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты №14 таб. п/о
- Арлет 500 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты №14 таб. п/о
- Арлет 875 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты №14 таб. п/о

Это бед – один Арлет!

Эксклюзивный поставщик препарата Арлет® - ООО «ПОЛЛО» (3522) 46-26-13, 46-34-31 torg@pollo.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальные препараты, применяемые для терапии обострений ХОБЛ, должны обладать следующими свойствами: высокой активностью против большинства наиболее вероятных возбудителей, хорошей проникающей способностью в слизистую бронхов и бронхиальный секрет, низкой токсичностью и хорошей переносимостью, простой приема, оптимальным соотношением стоимость/эффективность. Учитывая перечисленные требования, в настоящее время основное значение для терапии инфекционных осложнений ХОБЛ остается у антибиотиков для перорального приема группы бета-лактамов (ампициллин, амоксицилина клавуланат (Арлет, ООО «Полло»), цефиксим), макролидов (азитромицин, кларитромицин) и фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин). Препараты группы бета-лактамов характеризуются

■ Принимая во внимание рекомендации по лечению ХОБЛ и данные исследований по резистентности респираторных патогенов, амоксицилина клавуланат может быть отнесен к препаратам первого выбора при обострениях ХОБЛ легкой и средней степени тяжести

оптимальным фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем, широким спектром антибактериальной активности, обладают прекрасными возможностями для амбулаторной терапии обострений ХОБЛ средней тяжести. Широкое применение фторхинолонов в настоящее время ограничено их высокой стоимостью и нецелесообразно при нетяжелых обострениях ХОБЛ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Miravittles M., Torres A. Antibiotics in exacerbations of COPD: lessons from the past // Eur. Respir. J. 2004. №24. P. 896–897.
2. Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD // Eur. Respir. J. 2001. №17. P. 995–1007.
3. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2008. №359. P. 2355–65.
4. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection // Eur. Respir. J. 1995. №8. P. 1333–1338.
5. Anthonison N.R. The British hypothesis revisited // Eur. Respir. J. 2004. №23. P. 657–658.
6. Sethi S., Evans N., Grant B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2002. №347. P. 465–471.
7. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A. et al. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // Chest. 2001. №117. P. 1638–1645.
8. Sethi S., Sethi R., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Grant B.J., Murphy T.F. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2007 Aug 15. №176(4). P. 356–61. Epub. 2007. May 3.
9. Bandi V., Jakubowycz M., Kinyon C. et al. Infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with respiratory viruses and non-typeable Haemophilus influenzae // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2003. №37. P. 69–75.
10. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Grunberg R.N. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J. Antimicrob. Chemother. №52. P. 229–246.
11. Johnson D.M., Biedenbach D.J., Beach M.L., Pfaller M.A., Jones R.N. Antimicrobial activity and in vitro susceptibility test development for cefditoren against Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus species // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. №37. P. 99–105.
12. Sader H.S., Fritsche T.R., Mutnick A.H., Jones R.N. Contemporary evaluation of the in vitro activity and spectrum of cefdinir compared with other orally administered antimicrobials tested against common respiratory tract pathogens (2000–2002) // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. №47. P. 515–525.
13. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Barnes N.C. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. January 1. 2006. №(2). CD004403.
14. Quon B.S., Gan W.Q., Sin D.D. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systemic review and meta-analysis // Chest. 2008. №133. P. 756–66.
15. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
16. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. 2005. №26. P. 1138–1380.
17. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Gallego M. 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(1). P. 40–46.
18. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position-paper // Eur. Respir. J. 2004. №23(6). P. 932–946.
19. Anzeuto A., Bishai W.R., Pottumarthy S. Role of oral extended-spectrum cephalosporins in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: focus on cefdinir. P. 39–44.