АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Л.И. Дворецкий
Кафедра госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России, Москва

Обсуждаются общие и частные проблемы лечения и профилактики инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с точки зрения оптимизации выбора антибиотикотерапии. Обосновывается целесообразность применения при обострениях ХОБЛ и хронического бронхита респираторных фторхинолонов, в частности левофлоксацина. Подчеркивается, что эффективность антибактериального препарата (АБП) у больного с инфекционным обострением ХОБЛ в конечном счете определяется обеспечением длительного безрецидивного периода заболевания. С учетом этого левофлоксацин можно считать оптимальным АБП при лечении обострений ХОБЛ, поскольку основная цель антибиотикотерапии у таких пациентов – эрадикация этиологически значимых микроорганизмов. Длительный безрецидивный период обеспечивает низкую потребность в АБП, уменьшает число визитов к врачу, частоту госпитализаций, что в свою очередь улучшает качество жизни и снижает затраты на лечение в целом.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, антибактериальная терапия, респираторные фторхинолоны, левофлоксацин*

The article discusses the general and particular problems of treatment and prevention of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in terms of optimizing the choice of antibiotic therapy. Applicability of use of respiratory fluoroquinolones, particularly levofloxacin, for the treatment of exacerbations of COPD and chronic bronchitis is validated. It is emphasized that the effectiveness of antibacterial drugs in a patient with infectious exacerbation of COPD, ultimately is defined by prolonged recurrence-free period of the disease. With this context, levofloxacin can be considered as optimal antibacterial drug for the treatment of exacerbations of COPD, because the main goal of antibiotic therapy in these patients - eradication of etiologically significant microorganisms. Prolonged recurrence-free period provides a low demand for antibacterial drugs, reduces the number of doctor visits and hospitalization rate, thereby improves the quality of life and reduces treatment costs.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, antibiotic therapy, respiratory fluoroquinolones, levofloxacin.*

Своевременная диагностика, купирование и предупреждение обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляют одну из ключевых проблем клинической медицины, поскольку каждое обострение не только представляет непосредственную угрозу для жизни, но и способствует прогрессированию заболевания, неизменно ухудшая качество жизни пациента [1–4].

Среди причин обострений ХОБЛ основным этиологическим фактором почти в половине случаев считается инфекция, в связи с чем в практических целях оправданно выделение инфекционного варианта обострения этого заболевания. Инфекционное обострение ХОБЛ может быть определено как декомпенсация заболевания, проявляющаяся респираторными и другими симптомами вследствие превышения порога микробной нагрузки в отношении бронхиальной слизистой оболочки в отсутствие других причин обострения. Декомпенсация респираторного статуса больного характеризуется усилением бронхиальной обструкции, развитием или усугублением дыхательной недостаточности, нередко – декомпенсацией сопутствующей патологии (сердечной недостаточности, сахарного диабета и др.).

Принципиально важным в данной дефиниции следует считать акцент на этиологической роли инфекции в развитии или усилении воспалительного процесса в нижних отделах респираторного тракта, что в конечном итоге и определяет особенности терапевтической тактики у данной категории пациентов. Нарастание количества микроорганизмов на бронхиальной слизистой оболочке, достигающее критического уровня (порога микробной нагрузки), манифестируется признаками обострения ХОБЛ (усилением одышки, увеличением объема и гнойности отделяемой мокроты). Если отсутствие признаков инфекции при обострениях ХОБЛ дают основания усомниться в целесообразности назначения антибактериальных препаратов (АБП), то при инфекционных обострениях заболевания вопрос о лечении в большинстве случаев решается в пользу их применения. Необходимость такого решения подтверждают результаты серии рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которые были включены свыше 11 тыс. больных обострением ХОБЛ

В 5 из 11 плацебо-контролируемых исследований показано преимущество АБП над плацебо в виде уменьшения на 46 % частоты неудач при лечении, определенных как снижение потребности в назначении других АБП в первые 7 дней, а также меньшего числа больных с сохранением или усугублением симптомов обострения в течение 21 дня [5–10].

Наиболее значимым из числа проведенных стало исследование

N. Anthonisen и соавт. [5], в ходе которого показано клиническое преимущество АБП перед плацебо при обострениях заболевания I и II типов, т. е. в клинических ситуациях, наиболее соответствующих инфекционным обострениям ХОБЛ. Напротив, при обострении III типа преимуществ АБП перед плацебо обнаружить не удалось. Дополнительные доказательства в пользу применения АБП при обострениях ХОБЛ были получены в мета-анализе 10 контролируемых клинических исследований [11], продемонстрировавших небольшое, но статистически значимое превосходство АБП перед плацебо. Преимущество АБП перед плацебо в виде снижения летальности и числа неудач лечения показано в более поздних плацебо-контролируемых исследованиях [12]. Существенным оказались результаты другого исследования, в котором было показано снижение частоты неудач лечения у больных с тяжелым обострением ХОБЛ [13].

Однако обращало на себя внимание то обстоятельство, что группы исследованных были неоднородны по различным параметрам (возрасту, тяжести обострения, функциональным легочным показателям, риску антибиотикорезистентности [АР] и др.). Так, например, анализировались как амбулаторные, так и стационарные больные, что само по себе свидетельствовало о различной тяжести обострений заболевания. Преимущество АБП перед плацебо выявлялось главным образом среди госпитализированных больных, т. е. при более тяжелых обострениях. Госпитальная летальность при использовании АБП была на 78 % ниже по сравнению с плацебо. В некоторых исследованиях, в которых "конечными точками" были функциональные легочные показатели, состояние газов крови и длительность пребывания в стационаре, различий между АБП и плацебо при обострениях ХОБЛ выявлено не было. К сожалению, гетерогенный состав больных в большинстве исследований не всегда отвечал требованиям, предъявляемым к клиническим испытаниям, что не позволило выработать соответствующие рекомендации на основании полученных данных. Тем не менее в большинстве рекомендаций по лечению обострений ХОБЛ результаты этих исследований расценивались как доказательства дополнительного позитивного эффекта АБП, превосходящего таковой плацебо у данной категории пациентов [14].

Решение вопроса в пользу назначения АБП при инфекционных обострениях ХОБЛ переместило дискуссии в плоскость выбора оптимального препарата. В попытках найти АБП, отвечающие всем требованиям идеального антибиотика для лечения инфекционных обострений ХОБЛ, была выполнена серия рандомизированных клинических исследований данной категории пациентов. Клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина у пациентов с обострениями хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ оказалась сравнимой с таковыми цефуроксима [15–17], цефаклора [18], азитромицина [19]. В то же время биологическая эффективность левофлоксацина была выше, чем у кларитромицина [20].

Мета-анализ, основанный на результатах 19 рандомизированных клинических исследований, был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов, фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата при лечении больных с бактериальным обострением ХБ [21]. По данным этого мета-анализа, клиническая эффективность антибиотикотерапии практически не различалась между группами пациентов, получавших макролиды и фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и макролиды. Однако бактериологическая эффективность макролидных АБП оказалась достоверно ниже по сравнению с фторхинолонами (отношение шансов [ОШ] – 0,47; 95 % доверительный интервал [ДИ] – 0,31–0,69). Важным результатом стало обнаружение того факта, что новые обострения ХБ в течение 26 недель после окончания антибиотикотерапии реже возникали у больных, леченных фторхинолонами, по сравнению с пациентами, получавшими макролиды. Данные мета-анализа позволяют говорить о зависимости между бактериологической эффективностью антибиотика и продолжительностью безрецидивного периода ХБ. Более высокая частота побочных реакций отмечена при использовании амоксициллина/клавуланата по сравнению с фторхинолонами (ОШ – 1,36; 95 % ДИ – 1,01–1,85).

Большой интерес представляют результаты изучения сравнительной эффективности левофлоксацина и других респираторных фторхинолонов. В рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами (360 пациентов с обострениями ХБ старше 40 лет) эффективность левофлоксацина (7-дневный курс, 500 мг ежедневно) была сравнимой с таковой гемифлоксацина (5-дневный курс, 320 мг ежедневно). Однако продолжительность наблюдения за пациентами составила 28–35 дней после окончания лечения, что не позволило судить о длительности безрецидивного периода в исследуемых группах [22]. В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах оценивалась сравнительная эффективность пероральных левофлоксацина (7-дневный курс; 500 мг) и моксифлоксацина (5-дневный курс; 400 м) у 563 больных с обострением ХБ. Клинический эффект был отмечен у 91 % пациентов, леченных моксифлоксацином, и у 94 % больных, получавших левофлоксацин. Бактериологическая эрадикация на фоне лечения моксифлоксацином и левофлоксацином достигнута в 92,8 и 93,8 % случаев соответственно. Наиболее частым нежелательным эффектом в обеих группах была тошнота. Частота отмены антибиотиков из-за побочных эффектов была низкой, не превысившей 2 %. Исследователи подчеркивают, что единственным преимуществом моксифлоксацина может быть более короткий курс лечения [23].

Одним из требований к "идеальному" АБП для лечения обострений ХОБЛ считается высокая чувствительность респираторных патогенов. Вероятность резистентности микроорганизмов (пенициллинорезистентность *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, продуцирующий β-лактамазы) определяется регио-

нальными особенностями, а также наличием факторов риска, что следует учитывать в случаях плохого ответа пациентов с обострениями ХОБЛ на антибиотикотерапию.

По данным многоцентровых исследований состояния резистентности основных респираторных патогенов в России ПеГАС-I и ПеГАС-II [24], в 1999–2005 гг. продолжал регистрироваться высокий уровень резистентности основных респираторных патогенов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* при инфекционных обострениях ХОБЛ к тетрациклину и ко-тримоксазолу, несмотря на значительное ограничение назначения вышеуказанных АБП больным с инфекциями нижних дыхательных путей. Частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 10 %. Кроме того, остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, не чувствительных к 14- и 15-членным препаратам, составляет 6–9 %, к 16-членным – менее 4,5 %. При этом, однако, необходимо учитывать возможность перекрестной резистентности к β-лактамам и макролидам. Вместе с тем сохраняется низкий уровень резистентности *S. pneumoniae* к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату и левофлоксацину. Преимущество левофлоксацина перед азитромицином показано у больных с обострением ХБ при наличии резистентного к пенициллину и азитромицину *S. pneumoniae*, который чаще выявлялся у больных с осложненным ХБ [25].

Несмотря на то что левофлоксацин используется в клинической практике уже на протяжении 10 лет, тенденции к росту резистентных к нему штаммов не выявлено. С этих позиций выбор левофлоксацина для лечения пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ при высоком риске АР (пожилой возраст, коморбидность, частое использование АБП) следует считать оправданным.

Таким образом, при выборе АБП больным инфекционным обострением ХОБЛ важно учитывать все факторы риска АР, к которым относятся пожилой возраст, коморбидность, частое назначение АП, пребывание в домах длительного проживания. В ситуациях с высоким риском АР предпочтительнее назначение защищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина).

Выбор того или иного АБП при инфекционных обострениях ХОБЛ определяется также эффективностью антибиотика у больных с высоким риском плохого ответа на антибиотикотерапию. К факторам риска плохого ответа на антибиотикотерапию относятся возраст старше 65 лет, длительность заболевания, частые обострения (более 3 за предыдущей год), выраженная бронхиальная обструкция (объем форсированного выдоха за 1 секунду < 50 %), сопутствующая патология (сердечно-сосудистая), лечение системными глюкокортикоидами.

В одном американском исследовании показано, что клиническая эффективность левофлоксацина и антибиотиков сравнения составила у больных ХБ 93 и 92,5 % соответственно, при наличии одного фактора риска – 90,4 и 87,7 %,

двух факторов – 94,4 и 79,9 %; бактериологическая эффективность левофлоксацина – 94,9; 91,1 и 91,7 % соответственно, а антибиотиков сравнения – 90,2; 80,0 и 64,7 %. В европейском исследовании клиническая эффективность левофлоксацина и антибиотика сравнения цефуроксима составила у больных ХБ 82,4 и 74,0 % соответственно, при ХБ в сочетании с одним фактором риска – 78,9 и 73,1 %, с двумя факторами – 75,0 и 58,3 %; бактериологическая эффективность левофлоксацина в указанных группах составила 77,2; 81,0 и 75,0 %, цефуроксима – 59,8; 54,2 и 31,6 %. Исследователи подчеркивают более высокую эффективность левофлоксацина, особенно у больных с наличием факторов риска [26].

Среди факторов плохого ответа на антибиотикотерапию большое значение придается низкой приверженности больных лечению. Некомлаентность пациентов, которым назначается АБП, является известным и общепризнанным фактом. Около 30 % амбулаторных больных не выполняют назначенный режим антибиотикотерапии, причем режим приема АБП нарушали 14,9 % пациентов при однократном приеме препарата и 27,0 % больных при трехкратном и более частом его приеме [27, 28].

С целью обеспечения комплаентности больных инфекционным обострением ХОБЛ при выборе АБП следует отдавать преимущество препаратам с удобным режимом дозирования, в частности левофлоксацину, назначаемому внутрь однократно в сутки коротким курсом.

При оценке эффективности АБП у больных обострениями ХОБЛ следует ориентироваться не только на его непосредственный эффект, но и в значительно большей степени на сроки наступления последующего обострения заболевания, которые в свою очередь определяются полнотой эрадикации этиологически значимых микроорганизмов, т. е. эрадикационной способностью назначенного АБП. Согласно гипотезе “падения и подъема” [29], при полной эрадикации возбудителя на фоне антибактериальной терапии требуется больше времени для последующего нарастания количества микроорганизмов, превышающего порог клинической манифестации, что обеспечивает более продолжительную ремиссию. В случаях неполной эрадикации микроорганизмов АБП лишь снижает микробную нагрузку до уровня ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о большей эрадикационной способности левофлоксацина по сравнению с макролидами и более продолжительном безрецидивном периоде после лечения левофлоксацином больных обострением ХОБЛ [30]. В другом исследовании показано, что потребность в госпитализации у больных ХОБЛ была достоверно ниже в случае терапии левофлоксацином (33,6 %) в сравнении со стандартной терапией (65,8 %) [26].

На российском лекарственном рынке в настоящее время присутствует ряд препаратов левофлоксацина различных производителей. К их числу относится и препарат Леволет®Р (Dr. Reddy’s Laboratories Ltd.), характеризующийся благоприятным соотношением “стоимость–эффективность”. Леволет®Р выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, содержащих левофлоксацина гемигидрат в дозировках, соответствующих 250 и 500 мг левофлоксацина. При обострениях ХБ и ХОБЛ препарат назначается по 500 мг в сутки в течение 7–14 дней. Кроме того, существует лекарственная форма Леволет®Р для парентерального применения – раствор для инъекций 500 мг/100 мл.

Таким образом, эффективность АБП у больного с инфекционным обострением ХОБЛ в конечном счете определяется обеспечением длительного безрецидивного периода заболевания. С учетом этого левофлоксацин можно считать оптимальным АБП при лечении обострений ХОБЛ, поскольку основная цель антибиотикотерапии у таких пациентов – эрадикация этиологически значимых микроорганизмов. Длительный безрецидивный период обеспечивает низкую потребность в АБП, уменьшает число визитов к врачу, частоту госпитализаций, что в свою очередь улучшает качество жизни и снижает затраты на лечение в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J 2003;21(41):46–53.*
2. *Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;151:1418–22.*
3. *Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002;57:847–52.*
4. *Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis 1997;52:43–47.*
5. *Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987;106;196–204.*
6. *Elmes PC, King TK, Langlands JH, et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. BMJ 1965;2:904–08.*
7. *Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis: a double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. Scand J Prim Health Care 1992;10:7–11.*
8. *Nouira S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;358:2020–25.*
9. *Pines A, Raafat H, Plucinski K, et al. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. BMJ 1968; 2:735–38.*
10. *Allegra L,Grassi C, Grossi E, et al. Ruolo degli antidiotici nel trattamento delle riacutizza della bronchite cronica. Ital J Chest Dis 1991; 45:138–48.*
11. *Saint S, Bent S, Vittinghof E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analisis. JAMA 1995;273:957–60.*

12. Ram F, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;3.
13. Puhan M, Vollenweider D, Latshang T, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. Respir Res 2007;8:30.
14. Blasi F, Ewig S, Torres A, et al. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. Pulm Pharmacol Ther 2006;19:361–69.
15. De Abate CA, Russel M, McElvaine P, et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Respir Care 1997;42:206–13.
16. Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. J Antimicrob Chemother 1999; 43:529–39.
17. Weiss LR. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Clin Ther 2002;24:1414–25.
18. Habib MP, Russell M, De Abate CA, et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Infect Dis Clin Practice 1998;7:1–9.
19. Amsden GW, Baird IM, Simon S, et al. Efficacy and Safety of Azithromycin vs Levofloxacin in the Outpatient Treatment of Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. Chest 2003;123:772–77.
20. Lode H, Eller J, Linnhoff A, et al. The Evaluation of Therapy-Free Interval in COPD Patients Study Group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. Eur Respir J 2004;24:947–53.
21. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP, et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. Eur Respir J 2007;29:1127–37.
22. Sethi S, Fogarty C, Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med 2004;98:697–707.
23. Urueta-Robledo J, Ariza H, Jardim JR, et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: The Latin American Cohort. Respir Med 2006; 100:1504–11.
24. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер 2006. № 8(1). С. 33–47.
25. Charlene L. Antimicrobial-Resistant Streptococcus pneumoniae Isolated From Patients With Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis. The 100th International Conference of the American Thoracic Society. Orlando, FL 2004;47:E28.
26. Peifer G, Veyssier P, Zuck P. Efficacy of levofloxacin (LVF) in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) in patients with risk factors. Eur Resp J 2003;22(45):3558.
27. Pechere J, Hughes D, Kardas P, et al. Non compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. Int J of Antimicrob Agents 2007;29:245–53.
28. Kardas P. Comparison of patient compliance with once–daily and twice–daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. J of Antimicrob Chemother 2007;59(3):531–36.
29. Miravitlles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease when are bacteria important? Eur Respir J 2002;20(36):9–19.
30. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудинина С.А. и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных // Инфекции и антимикробная терапия 2005. № 1. С. 20–27.

Информация об авторе:

Дворецкий Леонид Иванович *– доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития России.*

E-mail: dvoretski@mail.ru