

УДК 616.24-002.2:615.33

Рузанов Д.Ю.¹, Давидовская Е.И.², Штанзе В.А.¹, Буйневич И.В.¹¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, БеларусьRuzanov D.¹, Davidovskaya E.², Shtanze V.¹, Buynevich I.¹¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus² Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Антибиотикотерапия обострения хронической обструктивной болезни легких с позиции доказательной медицины

Antibiotic therapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: position of evidence based medicine

Резюме

Не всем пациентам с острым обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) показана антибиотикотерапия. Бактерии являются этиологической причиной обострения ХОБЛ приблизительно в одной трети случаев. Использование данных уровня прокальцитонина (ПКТ) не информативно в диагностике обострения ХОБЛ, но может быть полезно при определении показаний к использованию антибиотиков. Антибиотики не показаны пациентам с ПКТ <0,1 нг/мл. Выбор антибиотика проводится в соответствии с тяжестью обострения ХОБЛ, анамнезом и клиническими проявлениями, в том числе степенью дыхательной недостаточности, факторами риска *Pseudomonas aeruginosa*. Препаратом выбора в лечении пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ является амоксициллин/клавуланат. Антибиотикотерапия тяжелых обострений с факторами риска *P. aeruginosa* должна быть пациент-ориентированной с учетом антибиотикорезистентности. Профилактику обострений ХОБЛ азитромицином нельзя рекомендовать до получения дополнительной информации о ее эффективности и безопасности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), обострение, инфекционное обострение, прокальцитонин, антибиотикотерапия, факторы риска *P. aeruginosa*.

Abstract

Not for all patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) need antibiotics. Bacteria are the etiologic factor of COPD in one of the three cases. The use of levels of procalcitonin (PCT) is not informative in the diagnosis of exacerbation of COPD, but can be useful in determining indications for the use of antibiotics. Antibiotics are not indicated in patients with PCT <0.1 ng/ml. The choice of antibiotic in accordance with the severity of exacerbation of COPD, anamnesis and clinical manifestations, including the degree of respiratory insufficiency, risk factors of *Pseudomonas aeruginosa*. The treatment of patients with moderate exacerbation of COPD is amoxicillin/clavulanate. Antibiotic therapy of severe exacerbations with risk factors *P. aeruginosa* should be patient-oriented. Prevention of exacerbations of COPD with azithromycin can not be recommended.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), exacerbation, infectious exacerbation, procalcitonin, antibiotic therapy, risk factors *P. aeruginosa*.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется как внезапное утяжеление и одновременное нарастание симптомов у пациента, требующее медицинского вмешательства и интенсификации терапии. Обострение ХОБЛ может оказать значительное влияние на прогноз течения заболевания и жизни пациента. Так, обострения, требующие госпитализации, повышают риск смертности примерно на 10% [1]. Если в результате тяжелого обострения потребуются искусственная вентиляция легких, смертность увеличивается на 40% в течение года после госпитализации. Эффективное и рациональное лечение обострений может оказать значительное влияние на прогноз и смертность, поэтому важно, чтобы для лечения обострений использовались рекомендации, основанные на доказательной медицине. Антибиотики достаточно часто используются при обострениях ХОБЛ, поскольку бактерии имеют существенное значение в патогенезе воспаления у этих пациентов. Однако следует помнить, что обострения могут быть вызваны вирусами и неблагоприятными факторами неинфекционной природы [2]. В данной статье мы остановимся на современных рекомендациях по диагностике и лечению инфекционного обострения ХОБЛ.

ХОБЛ – прогрессирующее хроническое респираторное заболевание, характеризующееся воспалением и структурными изменениями бронхиального дерева, приводящими к ограниченному воздушному потоку (бронхообструкции). Наиболее распространенные симптомы ХОБЛ включают хронический кашель, одышку и выделение мокроты. Патогенетические компоненты ХОБЛ включает эмфизему и обструктивный бронхолит. Хронический бронхит присутствует у пациентов с ХОБЛ, но считается отдельным состоянием [1]. ХОБЛ страдают более 56 тыс. (по состоянию на начало 2018 года) пациентов в Республике Беларусь, и расходы на лечение обострений составляют существенную долю расходов в здравоохранении. Согласно современным обзорам и исследованиям бактерии являются этиологической причиной обострения ХОБЛ более чем в одной трети случаев.

Диагностика инфекционного характера обострения ХОБЛ проводится в основном на основании симптомов. Руководства Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) фокусируются на симптомах, которые включают увеличение одышки, гнойности и/или объема мокроты. Другие тесты, такие как ЭКГ, рентгенография грудной клетки, лабораторные данные, пульсоксиметрия и/или исследования мокроты, могут быть значимы при определении клинической тяжести обострения и дифференциального диагноза инфекционного обострения ХОБЛ от других инфекционных респираторных состояний, таких как пневмония. Выполнение спирометрического исследования не рекомендуется пациентам с инфекционным обострением ХОБЛ. Инфекционные обострения могут быть вызваны активным размножением бактерий, колонизирующих дыхательные пути, или инфекцией, вызванной новыми штаммами микроорганизмов. Поскольку у пациентов с ХОБЛ имеет место хроническая бактериальная колонизация, микробиологические исследования мокроты трудно интерпретировать, если предшествующие данные микробиологического исследования недоступны для сравнения. Поэтому рутинное микробиологическое исследование мокроты не информативно в большинстве случаев и не рекомендуется при неосложненном

течении. Для пациентов с симптомами вирусных респираторных заболеваний (особенно во время сезона гриппа) или у пациентов с тяжелыми двусторонними пневмониями с целью определения терапевтической тактики может быть полезно исследование на пневмотропные вирусы. При вирусных инфекциях в большинстве случаев (за исключением гриппа) проводится симптоматическое лечение.

Использование данных уровня прокальцитонина (ПКТ) не информативно в диагностике обострения ХОБЛ, но может быть отправной точкой при определении показаний к использованию антибиотиков. Опыт широкого использования ПКТ, согласно руководствам по противомикробной терапии, у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей демонстрирует существенный клинический и экономический эффект. Ряд рандомизированных исследований показывает, что пациенты с низкими ($<0,25$ нг/мл) уровнями ПКТ не должны получать антибиотики. Например, в недавнем рандомизированном исследовании Wang и др. [3] пациентам с обострением ХОБЛ и уровнем ПКТ $<0,1$ нг/мл антибактериальная терапия не назначалась. Пациенты, которые не получали антибиотики, достигли клинического улучшения на 10-й день в 95,8% случаев, против 93,7% у пациентов, которым начата терапия антибиотиками широкого спектра действия. Сравнивая две группы наблюдения, исследователи также не отмечали существенной разницы по следующим критериям: необходимость интубации, продолжительность пребывания в стационаре, смертность или повторная госпитализация в течение следующих 30 дней, необходимость использования антибиотиков после окончания стационарного лечения. Подтверждение этих результатов нашло отражение в метаанализе исследований по лечению обострений ХОБЛ с использованием в качестве критерия необходимости антибактериальной терапии ПКТ. Анализ уровня ПКТ позволил снизить использование антибиотиков на 74% без какого-либо увеличения смертности, клинической неудачи или повторного обострения [4, 5]. Таким образом, исходя из имеющихся литературных данных, антибиотики не показаны пациентам с обострением ХОБЛ при ПКТ $<0,1$ нг/мл. Значения ПКТ от 0,1 до 0,25 нг/мл демонстрируют, что антибиотики вряд ли будут полезны, но решение по их использованию должно быть пациент-ориентированным с учетом клинических проявлений, сопутствующих факторов и тяжести заболевания. Несмотря на то, что у половины пациентов с обострением ХОБЛ в культуральных исследованиях мокроты выявлены патогенные бактерии, довольно трудно определить, отражают ли эти результаты уровень колонизации или спектр истинных этиологически значимых в эпизоде обострения патогенов [6].

GOLD рекомендует назначать антибиотики пациентам с обострением ХОБЛ, отвечающим следующим критериям: 1) ургентные пациенты и/или требующие механической вентиляции легких или 2) наличие гнойной мокроты [1]. «Гнойность» мокроты чаще всего определяется как изменение цвета мокроты от чистого или белого до желто-зеленого тона, что является свидетельством высокого уровня миелопероксидазы нейтрофилов [7]. Однако доказательства, подтверждающие эти критерии, обычно считаются слабыми. В Кокрановском обзоре 2012 года было продемонстрировано увеличение случаев успешного лечения обострения ХОБЛ с использованием антибиотиков у госпитализированных

пациентов, однако это не было связано со снижением продолжительности госпитализации или смертности [8]. Таким образом, с позиции доказательной медицины единственная группа пациентов с ХОБЛ в обострении, у которых есть абсолютные показания к антибиотикотерапии, это пациенты в тяжелом состоянии. Клиническая практика и анализ результатов проведенных исследований позволяют дискутировать по вопросу показаний к антибактериальной терапии обострений ХОБЛ. В то же время утверждать, кому антибиотики не рекомендованы, можно вполне уверенно: антибиотики не рекомендованы пациентам с нетяжелым обострением в стабильном клиническом состоянии, у которых отсутствует гнойная мокрота [9].

У пациентов с обострением ХОБЛ, которые отвечают критериям необходимости антибактериальной терапии, требуется адекватное покрытие спектра традиционных респираторных патогенов, таких как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*. Покрытие спектра атипичных возбудителей обычно не требуется, если конкретные клинические критерии или лабораторные данные не указывают на эти патогены. Пациенты с более тяжелым течением заболевания, бронхоэктазией или частыми обострениями с госпитализациями могут нуждаться в антибиотикотерапии, активной в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Антибиотики, рекомендованные GOLD, включают амоксициллин/клавуланат, азитромицин или доксициклин, если не требуется активность в отношении устойчивых организмов, основанная на клинических и анамнестических факторах (табл. 1). В большинстве клинических рекомендаций по антибиотикотерапии обострений ХОБЛ амоксициллин/клавуланат заслуженно рассматривается как препарат стартовой терапии. К его достоинствам относится высокая биодоступность при приеме внутрь, накопление в тканях и жидкостях организма, широкий спектр антибактериальной активности (в т.ч. по отношению к грамотрицательным возбудителям, способным к продукции β-лактамаз – *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторым энтеробактериям (*Klebsiella pneumoniae* и др.), метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus* и неспорообразующим анаэробам).

Пациентам, использовавшим антибиотики последние 30 дней при наличии рецидивирующих респираторных инфекций, показаны другие классы антибиотиков и/или идентификация микроорганизмов с проведением теста лекарственной чувствительности.

Последние исследования, опубликованные в доступной литературе, рекомендуют длительность терапии антибиотиками 5 дней для большинства пациентов, более длительные курсы (7–10 дней) могут быть назначены при тяжелых обострениях.

Мониторинг ПКТ признан безопасным и эффективным методом для принятия решения о прекращении применения антибиотиков. Затраты на определение ПКТ быстро окупаемы и экономически оправданы и за счет более рационального использования антибиотиков [3].

В июле 2016 г. FDA заявило о недостаточно изученной безопасности класса фторхинолонов с позиции отдаленных необратимых нежелательных лекарственных реакций, таких как эффекты со стороны ЦНС, периферическая нейропатия, тендинит или разрыв сухожилий, суициды и др. [10]. Поэтому в рекомендациях Американского торакального

Таблица 1

Факторы риска резистентных бактерий, основанные на степени тяжести обострения ХОБЛ

Характеристики пациента	Признаки респираторной недостаточности	Потенциально возможные резистентные патогены
Легкое: – FEV1 >50% должного* – <3 обострений за год – нет госпитализаций (в прошлом году)	Отсутствуют	Нет клинически значимых
Среднетяжелое – ОФВ1 36–50% должного – ≥3 обострения за год – 1 госпитализация с ХОБЛ за год – возраст ≥65 лет	Не угрожающие жизни: – участие вспомогательной мускулатуры – ЧД > 30 вдохов/мин. – острая гиперкапния (рН 7,26–7,34) – гипоксемия снижается на фоне кислородотерапии с носовой канюлей	– <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxellacatarrhalis</i> (продуцирующие бета-лактамазы) – устойчивые пневмококки
Тяжелое – ОФВ1 ≤35% предсказано – ≥3 обострения за год – ≥2 госпитализации с ХОБЛ за год – ≥65 лет	Ургентные (любой из следующих): – острая гиперкапния (рН ≤7,25) – изменения психического состояния – гипоксемия не купируется кислородотерапией – требуется механическая вентиляция (включая неинвазивную)	Как и выше, дополнительно оценить факторы риска <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : – наличие бронхоэктазов – антибиотики использовались последние 90 дней – <i>Pseudomonas</i> по данным культуры – интубация в анамнезе – длительное использование кортикостероидов – частые обострения – проживание в интернатах, больницах, сестринского ухода

Примечание:

* используется ранее зарегистрированный ОФВ1 (спирометрия не рекомендована во время острого обострения ХОБЛ).

общества фторхинолоны не рекомендуются для лечения обострений ХОБЛ, если только у пациента нет тяжелой аллергии на бета-лактамы и других доступных вариантов лечения. В Республике Беларусь фторхинолоны широко используются в лечении респираторной патологии, в том числе неосложненной, при этом вероятность нежелательных реакций недооценивается. Однако с клинической точки зрения нельзя сбрасывать со счетов высокую активность респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) по отношению к *S. pneumoniae*, включая мультирезистентные штаммы. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточных патогенов. Левофлоксацин в дозе 750 мг в сутки обладает достаточной активностью по отношению и к синегнойной палочке. Длительный период полувыведения препаратов и постантибиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки, что повышает комплаенс к проводимой терапии.

Таблица 2

Варианты антибиотикотерапии инфекционных обострений ХОБЛ

Легкое обострение	Среднетяжелое	Тяжелое
Амоксициллин/клавуланат или азитромицин, или доксициклин	Амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины II–III, или комбинация с макролидами, или левофлоксацин, моксифлоксацин	Аналогичный выбор при среднетяжелом течении. При факторах риска <i>P. aeruginosa</i> : пиперациллин/тазобактам или цефалоспорины IV, или карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем), имипенем+циластатин, или комбинация бета-лактама-с-аминогликозидом. Колистин при панрезистентных штаммах

В таблице 2 продемонстрированы возможные варианты антибиотикотерапии инфекционных обострений ХОБЛ в зависимости от тяжести обострения (при наличии показаний).

В Республике Беларусь доксициклин используется в лечении неосложненных респираторных инфекций редко, что определяется действующими клиническими рекомендациями и протоколами.

У пациентов с нетяжелыми обострениями ХОБЛ во многих сравнительных исследованиях была показана клиническая эффективность макролидов. Дополнительный вклад в клиническую эффективность макролидов вносят их противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты. В ряде клинических ситуаций может быть рекомендована комбинация бета-лактамов и макролида.

Важным условием успешной терапии псевдомонадной инфекции является применение препаратов в адекватных суточных дозировках [12]. Последние годы характеризовались увеличением устойчивости *P. aeruginosa* практически ко всем антибактериальным препаратам, поэтому для предотвращения роста резистентности такие препараты, как меропенем, дорипенем, колистин, не должны назначаться рутинно при наличии факторов риска *Pseudomonas aeruginosa*, а только по данным теста лекарственной чувствительности [13] и при наличии панрезистентности.

Предотвращение обострений ХОБЛ является важной частью управления течением заболевания. Было проведено несколько исследований, чтобы определить, может ли профилактическое использование антибиотика уменьшить частоту обострений с целью определения категории пациентов, которая может извлечь наибольшую пользу из такой тактики. Дополнительные преимущества макролидов, таких как азитромицин и кларитромицин, включают ингибирование нескольких провоспалительных интерлейкинов и разрушение биопленок у пациентов с инфекцией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [14]. В последние годы было опубликовано два рандомизированных исследования с использованием азитромицина для профилактики обострения ХОБЛ. Сравнение данных этих исследований затруднено, поскольку они использовали разные стратегии дозирования, время наблюдения и конечные точки.

В многоцентровое исследование, опубликованное Albert R.K. и соавторами, были включены пациенты с обострением ХОБЛ, потребовавшим назначения стероидов и/или кислорода, а также имевшие эпизоды

обострения с неотложной терапией в течение предыдущего года [15]. Пациенты в группе вмешательства получали азитромицин 250 мг перорально в течение 1 года.

Исследование COLUMBUS проводилось в одном центре у пациентов с ≥ 3 обострениями ХОБЛ в год [16]. Пациенты с признаками сопутствующих заболеваний легких или с бронхоэктазией были исключены. Пациенты в группе вмешательства получала азитромицин 500 мг по 3 раза в неделю в течение 1 года.

Оба исследования показали значительное увеличение времени до первого обострения (266 против 174 дней, $p < 0,001$ и 130 против 59 дней, $p = 0,001$) и снижение частоты обострения. Исследование COLUMBUS не выявило существенной разницы между средним временем приема, частотой госпитализации или частотой использования антибиотиков в лечении тяжелых обострений. В исследовании Albert R.K. с соавторами зафиксировано значительное увеличение числа случаев резистентности к макролидам (81% против 41%, $p < 0,001$), также чаще наблюдалось снижение слуха у пациентов (25% пациентов, $p = 0,04$). Хотя эти два исследования не оценивали риск сердечно-сосудистых побочных эффектов, риск удлинения интервала QT на фоне лечения азитромицином описан в литературе и, как представляется, не должен игнорироваться при такой длительности терапии.

Таким образом, исходя из имеющейся литературы, профилактику обострений ХОБЛ азитромицином нельзя рекомендовать до получения дополнительной информации об ее эффективности и безопасности.

Более целесообразной профилактикой обострений ХОБЛ у пациентов является коррекция и интенсификация проводимой базисной терапии в соответствии со степенью тяжести ХОБЛ, в первую очередь с использованием длительно действующих холинолитиков. Также во всех существующих международных рекомендациях по управлению ХОБЛ отмечается, что использование ежегодной вакцины против гриппа и соответствующих пневмококковых вакцин (PCV13 и PPSV23) существенно снижает риск обострений и/или госпитализаций с обострением ХОБЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017*. Available at: <http://goldcopd.org/>.
2. Avdeev S. (2012) *Sovremennye podhodi k antibakterial'noi terapii obostrenii hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih [Modern approaches to chronic obstructive pulmonary disease recrudescence antimicrobial therapy]*. *Pul'monologiya*, vol. 3, pp. 109–114.
3. Jin-Xiang Wang, Shu-Ming Zhang, Xiao-Hui Li (2016) *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial*. *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 48, pp. 40–45.
4. Lin C., Pang Q. (2016) *Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. *The Clinical Respiratory Journal*. doi: 10.1111/crj.12519

5. Corti C., Fally M., Fabricius-Bjerre A. (2016) Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 11, pp. 1381–1389.
6. Pavord I.D., Jones P.W., Burgel P-R., Rabe K.F. (2016) Exacerbations of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 11 (Spec Iss), pp. 21–30.
7. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. (2000) Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. *CHEST*, vol. 117 (6), pp. 1638–1645.
8. Vollenweider D.J., Jarrett H., Steurer-Stey C.A., Garcia-Aymerich J., Puhan M.A. (2012) Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 12. Art. No.: CD010257.
9. Miravittles M., Moragas A., Hernandez S., Bayona C., Llor C. (2013) Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *CHEST*, vol. 144 (5), pp. 1571–1577.
10. Food U.S. & Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects*. Updated 9 August 2016. Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Accessed 29 November 2016.
11. Santos S., Marin A., Serra-Batlles J. (2016) Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 11, pp. 515–525.
12. Nseir S., Pompeo C.D., Cavestri B. (2006) Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors and outcome. *Critical Care Medicine*, vol. 34 (12), pp. 2959–2966.
13. Gallego M., Pomares X., Espasa M. (2014) Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 14, p. 103.
14. Parks Taylor S., Sellers E., Taylor B.T. (2015) Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *The American Journal of Medicine*, vol. 128 (12), pp. 1362.
15. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. (2011) Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine*, vol. 365 (8), pp. 689–698.
16. Uzun S., Djamin R.S., Kluytmans J.A.J. W. (2014) Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 2 (5), pp. 361–368.

Поступила/Received: 21.03.2018

Контакты/Contacts: druzanoff@mail.ru