

# Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии

С.Н.Авдеев

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

## Резюме

Развитие обострений характерно для течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения антибактериальных препаратов. Доказано, что при антибактериальной терапии (АБТ) в случае обострения ХОБЛ ускоряется разрешение обострения и улучшаются функциональные показатели и прогноз. При неосложненных обострениях ХОБЛ (легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска) рекомендуется назначение амоксициллина, современных макролидов или цефалоспоринов III поколения (цефиксим и т. п.). При осложненных обострениях ХОБЛ (тяжелое течение заболевания или наличие факторов риска) рекомендовано назначение либо амоксициллина / клавуланата (АМК), либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин). Лечение обострений ХОБЛ с помощью АМК является высокоэффективной терапией, при которой значительно увеличивается время до следующего обострения по сравнению с плацебо. При использовании АМК в виде диспергируемых таблеток значительно уменьшается число побочных эффектов АБТ у пациентов с обострением ХОБЛ.

**Ключевые слова:** обострение ХОБЛ, антибактериальная терапия, амоксициллин / клавуланат.

# Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a choice of antibacterial treatment

S.N.Avdееv

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

## Summary

Exacerbation is a typical feature of the natural history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The leading role of bacteria substantiates use of antibacterial therapy in this disease. Antibacterial therapy of COPD exacerbation has been shown to shorten the length of exacerbation, to improve lung function and prognosis. Amoxicilline, newer macrolides, such as azithromycin, clarithromycin, or the 3<sup>rd</sup> generation of cephalosporins, such as cefixime, etc., are recommended for patients with uncomplicated exacerbation of mild to moderate COPD without risk factors. Amoxicilline / clavulanate or newer quinolones (levofloxacin or moxifloxacin) are recommended for patients with severe COPD and complicated exacerbation or with risk factors. Amoxicilline / clavulanate is highly effective in COPD exacerbations and significantly increases time to the first exacerbation compared to placebo. Dispersible tablets of amoxicilline / clavulanate could reduce a rate of adverse events in patients with exacerbation of COPD.

**Key words:** exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy, amoxicilline / clavulanate.

Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Согласно определению GOLD (2014), обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов и выходящее за рамки их обычных ежедневных колебаний, которое приводит к изменению режима используемой терапии [2].

Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [3]. При частых обострениях у больных ХОБЛ в течение длительного времени (до нескольких недель) ухудшаются показатели функции дыхания и газообмена [4], заболевание прогрессирует быстрее [5], происходит значимое снижение качества жизни [6], что сопряжено с существенными экономическими расходами [3, 7]. Более того, в случае респираторных инфекций у больных ХОБЛ декомпенсируются сопутствующие хронические заболевания [8].

Тяжелое обострение ХОБЛ является основной причиной смерти больных [9]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией с ацидозом, составляет  $\approx 10\%$  [10]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40 %, а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации – 49 % [9–13].

## Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями

В настоящее время все большей популярностью пользуется подход к классификации ХОБЛ не только с точки зрения выраженности функциональных изменений, но и с позиции разделения пациентов на отдельные подтипы или фенотипы, в основе которых лежат характеристики или их комбинации, описывающие различия между больными ХОБЛ и связанные с клинически значимыми исходами [14], т. е.

Знание потенциальных фенотипов ХОБЛ позволяет использовать более подходящие методы лечения. В ходе 3-летнего наблюдательного исследования ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*), в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ ( $n = 2\,138$ ), была не только подтверждена прямая корреляция частоты обострений с тяжестью бронхальной обструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями [1]. Оказалось, что даже при умеренно выраженном нарушении функции легких (II стадия ХОБЛ по классификации GOLD) у 22 % больных уже имеют место частые обострения ( $\geq 2$  в год). Предрасположенность к развитию обострений в течение времени наблюдения являлась довольно стабильной характеристикой пациентов: так, у  $\approx 60\%$  больных, перенесших  $\geq 2$  обострения в 1-й год, во 2-й год наблюдения также отмечались частые обострения, из них у  $\approx 70\%$  продолжались частые обострения в течение 3-го года наблюдения (рис. 1).

Лучшим предиктором развития обострений ХОБЛ, независимо от стадии, оказалось наличие таковых в анамнезе. Пациенты с более частыми обострениями заболеванием представляют собой особый феномен

тип повышенной восприимчивости (предрасположенности) к развитию обострений, число которых является относительно стабильной величиной в течение длительного времени. Такая характеристика пациентов должна учитываться при разработке стратегий профилактики обострений ХОБЛ.

Недавно появились работы, посвященные не только выделению фенотипов стабильного течения ХОБЛ, но и описанию фенотипов обострений данного заболевания [15, 16]. Целью проспективного обсервационного исследования *M. Vafadhel et al.* ( $n = 145$ ; средний возраст – 69 лет, индекс курения – 49 пачко-лет) явилось изучение биологических фенотипов обострений и выявление биомаркеров, ассоциированных с клиническими фенотипами обострений [15]. За 12 мес. наблюдения у пациентов ( $n = 86$ ) зафиксировано 182 обострения ХОБЛ. В ходе анализа определены 4 биологических кластера обострений ХОБЛ: ассоциированных с бактериями (35 %), риновирусом (24 %), вирусом (34 %), а также маловоспалительные обострения (11 %). Данные фенотипы обострений не различались между собой по клинической картине, но отличались по этиологии и выраженности воспаления в нижних дыхательных путях (рис. 2). Обострения, ассоциированные

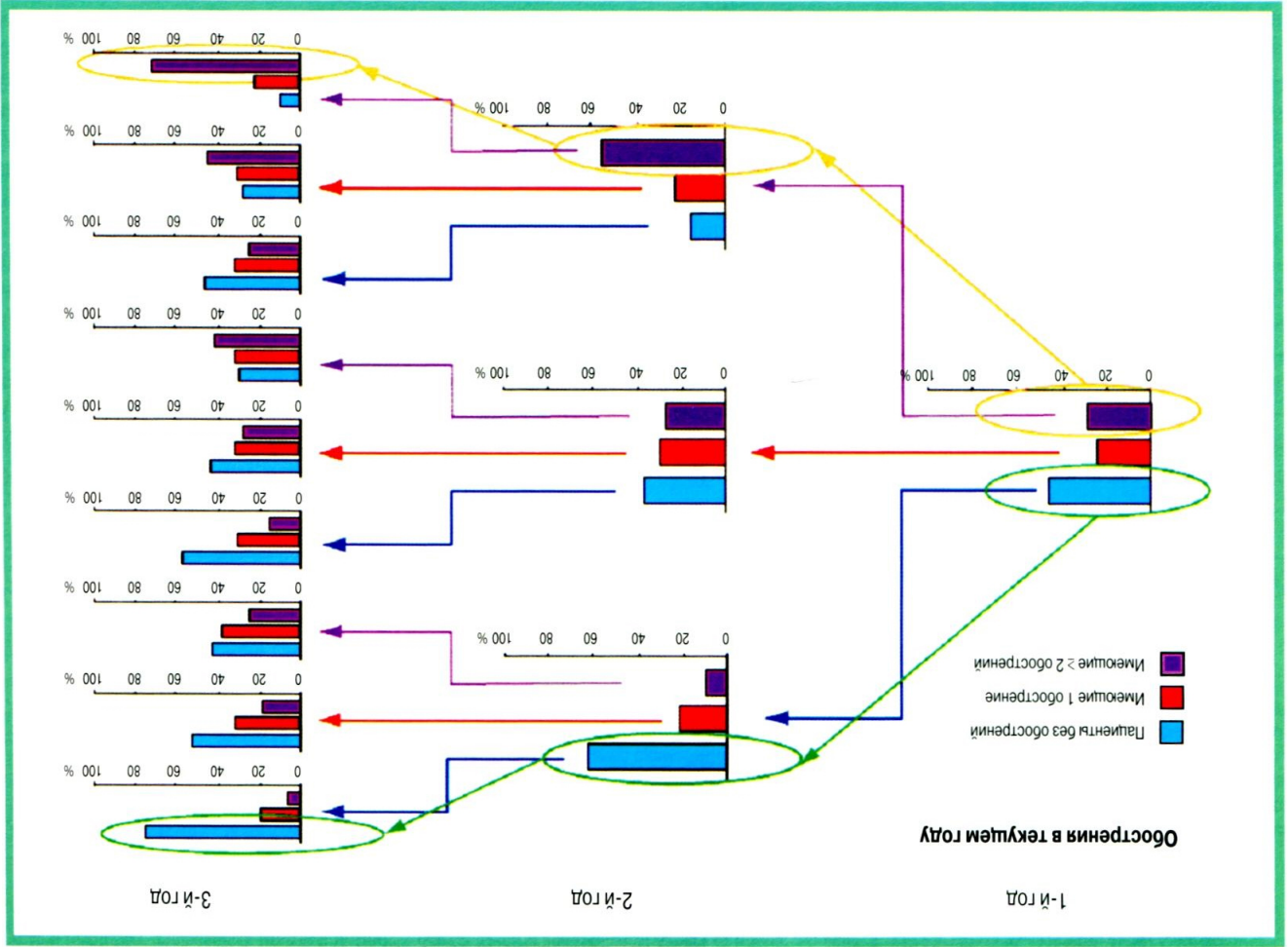


Рис. 1. История предыдущих обострений – наиболее сильный предиктор будущих эпизодов обострений независимо от стадии ХОБЛ. Примечание: % – доля пациентов; без обострений: с 1 обострением; с  $\geq 2$  обострениями [1].  
Fig. 1. A history of previous exacerbations as the best predictor of future exacerbations not related to COPD stage. Notes: per cent is a proportion of patients with no exacerbation, with one exacerbation or with  $\geq 2$  exacerbations [1].





Рис. 2. Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений [23]  
Fig. 2. Biological phenotypes of COPD exacerbations and biomarkers associated with exacerbation clinical phenotypes [23]

ные с бактериями, характеризовались увеличением числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, повышением уровня микробной нагрузки. Наиболее значимым биомаркером бактериальных обострений был интерлейкин (IL)-1 $\beta$  мокроты (площадь под ROC-кривой – 0,89), пороговое значение 125 пг / мл (чувствительность – 90 %, специфичность – 80 %). Лучшим сывороточным биомаркером оказался С-реактивный белок (СРБ) (площадь под ROC-кривой – 0,65), пороговое значение 10 мг / л (чувствительность – 60 %, специфичность – 70 %). Наиболее значимым биомаркером при обострениях, ассоциированных с вирусами, оказался хемокин CXCL10 сыворотки крови (площадь под ROC-кривой – 0,76), пороговое значение 56 пг / мл (чувствительность – 75 %, специфичность – 65 %). Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови (площадь под ROC-кривой – 0,85) с пороговым значением 2 % (чувствительность – 90 %, специфичность – 60 %).

Таким образом, в исследовании были определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, неразличимых клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных и специфичных биомаркеров с целью выделения наиболее значимых фенотипов обострений. Назначение антибактериальных препаратов (АБП) показано пациентам с обострениями, ассоциированными с бактериями, которые отличаются более высокими уровнями IL-1 $\beta$  в мокроте и СРБ в сыворотке крови. Безусловно, пока еще рано говорить о широком применении в повседневной клинической практике биомаркеров CXCL10 и IL-1 $\beta$  но уже сегодня возможно рутинное определение эозинофилии крови и СРБ сыворотки во время обострений ХОБЛ.

### Аргументы в пользу назначения АБП при обострении ХОБЛ

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции, а также атмосферные загрязнители [17, 18],

однако причины  $\approx$  20–30 % случаев обострений установить не удастся. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [18]. В результате исследований, в которые были включены больные с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показано, что у таких пациентов могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частое назначение АБП ( $\geq$  4 курсов за последний год), крайне выраженная бронхиальная обструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> < 30 %), обнаружение *P. aeruginosa* во время предшествующего обострения или в стабильную фазу заболевания [19].

Вирусные инфекции могут быть причиной 25–30 % всех обострений ХОБЛ, чаще всего выделяются риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синтициальный вирус [18]. Обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы. Увеличение числа обострений ХОБЛ может быть связано с повышением распространенности респираторных вирусных инфекций в зимние месяцы и чувствительности к ним эпителия верхних дыхательных путей в холодное время года.

Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения АБП. Рациональность использования АБП при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в настоящее время. Основным аргументом противников антибактериальной терапии (АБТ) при обострении ХОБЛ является возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая бронхов, поэтому нередко наступает спонтанная ремиссия обострения даже без этиотропной терапии [20].

В наиболее часто цитируемом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *N.R. Anthonisen et al.* показано, что благоприятный эффект АБТ при обострении ХОБЛ зависит в первую очередь от тяжести заболевания [21]. В данном исследовании у больных ХОБЛ с 1-м типом обострения (наличие 3 кардинальных признаков обострения: усиление



одышки и гнойного характера мокроты, увеличение объема мокроты) успех терапии наблюдался в 63 % случаев в группе больных, получавших АБП, и в 43 % – у больных группы плацебо ( $p < 0,05$ ). В то же время успешное разрешение обострения наблюдалось примерно с одинаковой частотой у больных с менее тяжелыми обострениями: при 2-м типе обострения (наличие 2 кардинальных признаков) – 70 и 60 % в группах терапии АБП и плацебо соответственно; при 3-м типе обострения (наличие 1 кардинального признака) – 74 и 70 % соответственно (различия недостоверны).

В.М. Roede et al. проанализированы эффекты АБТ у больных с обострением ХОБЛ ( $n = 842$ ) [22]. Показано, что при назначении АБП в период обострения увеличивается интервал между обострениями: 189 дней vs 258 дней ( $p < 0,01$ ). Долгосрочная летальность была существенно ниже в группе больных ХОБЛ, получавших АБТ во время обострения: 14 % vs 20 % ( $p = 0,02$ ). Таким образом, при АБТ в случае обострения ХОБЛ не только ускоряется разрешение обострения, но и улучшаются функциональные показатели и прогноз.

С учетом имеющихся в настоящее время доказательств АБП назначается пациентам с обострением ХОБЛ в следующих случаях [23]:

- при наличии 3 кардинальных признаков по *Anthonisen* – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты;
- при наличии 2 кардинальных признаков обострения, если 1 из 2 симптомов – усиление гнойного характера мокроты;
- нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (при тяжелом обострении);
- при повышенном уровне сывороточных биомаркеров (СРБ  $> 10–15$  мг / л) [24, 25].

### Выбор АБП при обострении ХОБЛ

Выбор наиболее подходящих АБП для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов: тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (пожилой возраст, низкие значения ОФВ<sub>1</sub>, предшествующие частые обострения и сопутствующие заболевания) [26] и предшествующей АБТ [2, 23, 27].

Выбор АБТ при обострении ХОБЛ в зависимости от тяжести течения ХОБЛ представлен по данным недавно опубликованных рекомендаций Российского респираторного общества (см. таблицу) [28].

При неосложненных обострениях ХОБЛ (у пациентов ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без

Таблица  
Table

**Наиболее вероятные причинные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ**  
*Probable etiological pathogens of COPD exacerbation in according to disease severity*

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ <sub>1</sub> , %	Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы	Выбор АБП
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	$> 50$	<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин
		<i>M. catarrhalis</i>	Макролиды
		<i>S. pneumoniae</i>	Цефалоспорины III поколения (цефиксим и т. п.)
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	$> 50$	<i>H. influenzae</i>	АМК
		<i>M. catarrhalis</i>	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
		PRSP	
ХОБЛ тяжелого течения	30–50	<i>H. influenzae</i>	
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
		Грамотрицательные энтеробактерии	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	$< 30$	<i>H. influenzae</i>	Ципрофлоксацин и т. п. препараты с антисегментной активностью
		PRSP	
		Грамотрицательные энтеробактерии	
		<i>P. aeruginosa</i> **	

Примечание: АМК – амоксициллин / клавуланат; PRSP – пенициллинрезистентные *S. pneumoniae*; \* – факторы риска: возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ( $\geq 2$  в год); \*\* – предикторы инфекции *P. aeruginosa*:

- частые курсы АБП ( $> 4$  за последний год);
- ОФВ<sub>1</sub>  $< 30$  %;
- выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
- частые курсы системных глюкокортикостероидов ( $> 10$  мг преднизолона в последние 2 нед.);
- бронхоэктазы.

Notes: \* – risk factors (age  $\geq 65$  years; cardiovascular disease; frequent exacerbations ( $\geq 2$  for a year)); \*\* – risk factors of *P. aeruginosa* infection (frequent antibiotic use ( $> 4$  in the previous year); FEV<sub>1</sub>  $< 30$  % pred.; identification of *P. aeruginosa* during previous exacerbations; *P. aeruginosa* colonization; frequent courses of systemic steroids ( $> 10$  mg of prednisolone in the previous 2 weeks); bronchiectasis.



факторов риска) рекомендовано назначение амоксициллина, цефалоспоринов III поколения (цефиксим и т. п.) или современных макролидов при непереносимости  $\beta$ -лактамов АБП [29].

По данным метаанализа *I.I. Siempos et al.*, основанного на 19 РКИ ( $n = 7\,405$ ), при обострении ХОБЛ бактериологическая эффективность макролидов оказалась достоверно ниже по сравнению со фторхинолонами (отношение шансов — ОШ — 0,47; 95%-ный доверительный интервал — ДИ — 0,31–0,69) [29]. При лечении обострения ХОБЛ установлена недостаточная активность макролидов в отношении *H. influenzae*. Несмотря на то, что во многих сравнительных исследованиях показана неплохая клиническая и бактериологическая эффективность макролидов при обострении ХОБЛ [30, 31], следует помнить, что в основном это были случаи нетяжелых обострений, где высока вероятность спонтанного улучшения [21], а доля *H. influenzae* среди патогенов, являющихся причиной обострений ХОБЛ, относительно мала [32]. Кроме того, определенный вклад в клиническую эффективность макролидов могут вносить и их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [33]. По данным версии Экспертных правил по тестированию антимикробной чувствительности (2008) Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), *H. influenzae* обладает природной резистентностью к макролидам [34].

Среди цефалоспоринов III поколения наиболее эффективным и удобным в применении препаратом является цефиксим, который обладает выраженной активностью в отношении *H. influenzae* и *Enterobacteriaceae spp.*, что особенно важно при осложненных обострениях ХОБЛ [35]. Согласно данным российского исследования ПеГАС (1999–2009), число резистентных и умеренно резистентных штаммов *S. pneumoniae* к цефиксиму не превышает 7 % [36]. Препарат назначается 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных терапии. Эффективность цефиксима при лечении обострений ХОБЛ доказана в нескольких рандомизированных исследованиях. При обострении хронического бронхита продемонстрирована сходная бактериологическая эффективность цефиксима, ципрофлоксацина (78 и 81 % соответственно) и АМК (82 %) [37]. Кроме того, в одном из исследований показано, что при обострении ХОБЛ терапия цефиксимом в течение 5 дней не уступает по эффективности 10-дневному курсу [38].

В большинстве международных и национальных руководств приводятся рекомендации по выбору в качестве препаратов 1-й линии для больных с осложненными обострениями ХОБЛ (у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения или при наличии факторов риска) либо АМК, либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин) [2, 39].

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*,

включая мультирезистентные штаммы [40]. Однако активность амоксициллина по отношению к пневмококку намного выше, чем у левофлоксацина (минимальная подавляющая концентрация 90 % исследованных штаммов амоксициллина составляет 0,06 мг / л, а левофлоксацина — 1 мг / л) [36]. Следует отметить, что у респираторных фторхинолонов сохраняется высокая активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточным патогенам [41]. Респираторные фторхинолоны обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способностью к высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте и высокой биодоступностью (70–95 %) [41]. Длительный период полувыведения препаратов и постбиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки. Высокая клиническая и микробиологическая эффективность новых фторхинолонов при обострении ХОБЛ продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [42–45].

Во многих клинических рекомендациях по лечению обострений ХОБЛ АМК рассматривается как АБП с наиболее широким спектром показаний к назначению [46, 47]. Достоинствами АМК являются его высокая биодоступность при приеме внутрь, хорошее проникновение в различные ткани и жидкости организма, широкий спектр антибактериальной активности препарата по отношению к грамотрицательным возбудителям, способным к продукции  $\beta$ -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторым энтеробактериям (*K. pneumoniae* и т. п.), метициллин-чувствительным *S. aureus* и неспорообразующим анаэробам [48], а также доказанная эффективность АМК во многих хорошо спланированных РКИ [29, 49].

*A. Canut et al.* создана модель терапевтических исходов АБТ при обострении ХОБЛ — ТОМ (*Therapeutic Outcome Model*), в которой учтены такие параметры, как пропорция больных с небактериальными причинами обострения ХОБЛ, вероятность спонтанного разрешения обострения, распространенность различных бактериальных патогенов при обострении ХОБЛ, антибактериальная эффективность различных АБП (в соответствии с критериями фармакокинетики / фармакодинамики) [50]. Согласно данной модели, прогнозируемая клиническая эффективность АМК в дозе 875 / 125 мг 3 раза в день составила 92,2 % для *S. pneumoniae*, 96 % — для *H. influenzae* и 100 % — для *M. catarrhalis*, а в дозе 2000 / 125 мг 2 раза в день — 95,6; 99,9 и 100 % соответственно.

Задачей рандомизированного плацебо-контролируемого исследования *C. Llor et al.* явилась оценка эффективности АБТ у пациентов ( $n = 310$ ) со среднетяжелыми обострениями ХОБЛ [51]. В исследование были включены пациенты старше 40 лет, курильщики или бывшие курильщики с диагнозом ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения ( $ОФВ_1 > 50\%$  долж.,  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$ ). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: АМК 500 / 125 мг 3 раза в сутки или



плацебо 3 раза в сутки в течение 8 дней. Первичной конечной точкой исследования являлось клиническое излечение на 9–11-й дни исследования. К концу периода терапии клиническое излечение было отмечено у 117 (74,1 %) пациентов, получавших терапию АМК и у 91 (59,9 %) пациента, получавшего плацебо, т. е. различие составило 14,2 % (95%-ный ДИ – 3,7–24,3 %). Достоинством данного исследования явилась оценка долгосрочных эффектов АБТ после разрешения обострения, таких, как время до следующего обострения. Ранее в нескольких исследованиях показана прямая зависимость между степенью бактериальной эрадикации и продолжительностью периода без обострений ХОБЛ [26, 44, 52]. В исследовании *C. Llor et al.* установлено достоверное увеличение периода до следующего обострения в результате терапии АМК – 233 дня (интерквартильный размах – 110–365 дней) против 160 дней (интерквартильный размах – 66–365 дней;  $p < 0,05$ ) (рис. 3). Наилучшим предиктором неудач терапии в группе плацебо оказался уровень СРБ  $> 40$  мг / л (площадь под характеристической кривой – 0,732; 95%-ный ДИ – 0,614–0,851). Продemonстрирована высокая эффективность лечения амбулаторных обострений ХОБЛ с помощью АМК, при этом значительно увеличивается период до следующего обострения по сравнению с плацебо.

При использовании диспергируемых таблеток (технология Солютаб) [53] обеспечивается более полное всасывание активных ингредиентов препарата из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При использовании диспергируемых таблеток АМП (Флемоклав) отмечена более быстрая и полная абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике по сравнению с традиционной формой АМК (таблетки,

покрытые оболочкой) [54]. В результате скорейшего всасывания АМК обеспечивается не только меньшее раздражающее действие на слизистую ЖКТ и проявление наиболее благоприятного эффекта АБП, но и значительно сокращается время нахождения амоксицилина в кишечнике, а, следовательно, сводится к минимуму его негативное действие на кишечную микрофлору [55]. По данным российских исследователей, при использовании диспергируемой формы АМК сокращается продолжительность лечения обострения ХОБЛ ( $5,9 \pm 1,0$  vs  $6,8 \pm 2,5$  дня при использовании оригинального препарата) [56]. Отмечено достоверное снижение частоты побочных эффектов при назначении диспергируемой формы АМК по сравнению с традиционной его формой (15 и 31 % соответственно) [56].

## Заключение

Характерной особенностью течения ХОБЛ является развитие обострений. Риск летального исхода у пациентов с ХОБЛ возрастает по мере увеличения числа перенесенных обострений. Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения АБП. Доказано, что при назначении АБТ ускоряется разрешение обострения и улучшаются функциональные показатели и прогноз. При неосложненных обострениях ХОБЛ (у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска) рекомендовано назначение амоксицилина, цефалоспоринов III поколения (цефиксим и т. п.) или современных макролидов при непереносимости  $\beta$ -лактамов АБП. При осложненных обострениях ХОБЛ (у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения или при наличии факторов риска) рекомендовано назначение либо АМК, либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин).

Продemonстрированы высокая эффективность АМК при амбулаторных обострениях ХОБЛ и значительное увеличение периода до следующего обострения по сравнению с плацебо. При использовании АМК в виде диспергируемых таблеток у пациентов с обострением ХОБЛ значительно уменьшается число побочных эффектов АБТ.

## Литература / References

1. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2014. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
3. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 343–349.
4. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax.* 2006; 61: 354–361.

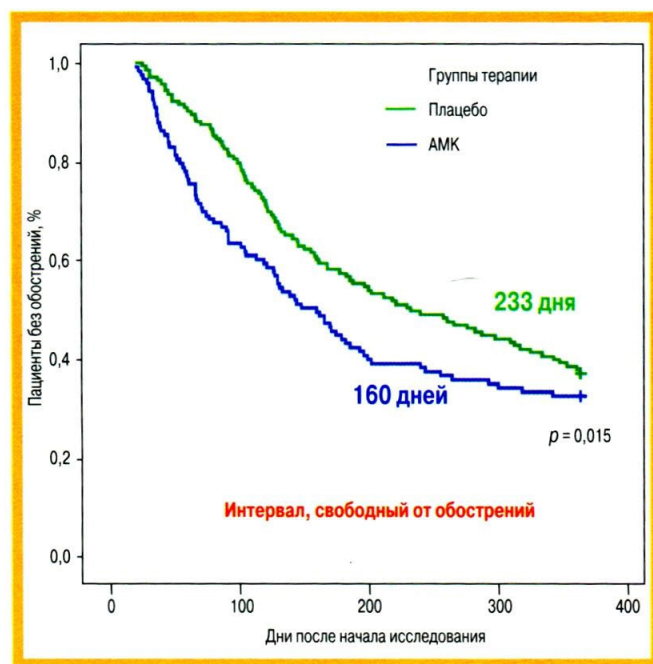


Рис. 3. Период до следующего обострения при терапии обострений ХОБЛ с использованием АМК и плацебо

Fig. 3. Time to the first exacerbation in patients treated with amoxicillin / clavulanate or placebo for COPD exacerbation



5. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
6. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 151: 1418–1422.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
8. Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995; 274: 1852–1857.
10. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 154: 959–967.
11. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir. Med*. 2003; 97 (Suppl. C): S51–59.
12. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 234–241.
13. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest*. 1997; 111: 89–94.
14. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182: 598–604.
15. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184: 662–671.
16. Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012; 67: 238–243.
17. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173: 1114–1121.
18. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD*. 2006; 3: 109–115.
19. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998; 113: 1542–1548.
20. Hirschmann J.V. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest*. 2000; 118: 193–203.
21. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 106: 196–204.
22. Roede B.M., Bresser P., El Moussaoui R. et al. Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13: 284–290.
23. Celli B.R., MacNee W. ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
24. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med*. 1998; 92: 664–667.
25. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский медицинский журнал*. 2008; 13: 19–24. / Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Zubairova P.A. A role of C-reactive protein for diagnosis of bacterial infection and pneumonia in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 13: 19–24 (in Russian).
26. Wilson R., Jones P., Schaberg T. et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*. 2006; 61: 337–342.
27. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
28. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> / Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
29. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1127–1137.
30. Anzueto A., Fisher C.L. Jr, Busman T., Olson C.A. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin / clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 72–86.
31. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S., Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin versus levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2003; 123: 772–777.
32. Andre-Alves M.R., Jardim J.R., Silva R.F. et al. Comparison between azithromycin and amoxicillin in the treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bras. Pneumol*. 2007; 33: 43–50.
33. Rubin B.K. Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Am. J. Med*. 2004; 117 (9A): 2S–4S.
34. EUCAST Expert rules in antimicrobial susceptibility testing, version 1, April 2008. <http://www.EUCAST.org>
35. Яковлев С.В. Цефиксим — новый препарат в арсенале антибиотиков для лечения обострений ХОБЛ. *Русский медицинский журнал*. 2011; 8: 494–497. / Yakovlev S.V. Cefixime as a new antibiotic for therapy of COPD exacerbation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 8: 494–497 (in Russian).
36. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 329–341. / Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. *Streptococcus pneumoniae* antibiotic resistance trend in Russia, 1999–2009 (Results of multicenter prospective study PeGAS). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010; 12 (4): 329–341 (in Russian).



37. Cazzola M., Vinsiguerra A., Beghi G. et al. Comparative evaluation of the clinical and microbiological efficacy of co-amoxiclav vs cefixime or ciprofloxacin in bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J. Chemother.* 1995; 7 (5): 432–441.
38. Lorenz J., Steinfeld P., Drath L. et al. Efficacy and tolerability of 5- vs 10-day cefixime therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Drug Investig.* 1998; 15: 13–20.
39. O'Donnell D.E., Hernandez P., Kaplan A. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (Suppl. A): 1A–8A.
40. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
41. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Therap.* 2006; 19: 11–19.
42. Lode H., Eller J., Linnhoff A., Ioanas M. 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: 947–953.
43. 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.
44. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2004; 125: 953–964.
45. Geddes A.M., Klugman K.P., Rolinson G.N. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin / clavulanate. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; Suppl. 2: S109–S112.
46. McIvor R.A. Antibiotics in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55: 15–16, 19–21.
47. Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа пенициллинов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., ред. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: *Борзес*; 2002. 47–55. / Sidorenko S.V., Kozlov S.N. Penicillines. In: Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N., eds. Practical handbook on antimicrobial chemotherapy. Moscow, *Borges*; 2002. 47–55 (in Russian).
48. Beghi G., Berni F., Carratu L. et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J. Chemother.* 1995; 7: 146–152.
49. Canut A., Martin-Herrero J.E., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60: 605–612.
50. Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al. Moxifloxacin vs amoxicillin / clavulanic acid in outpatient AECOPD: MAESTRAL results. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 17–27.
51. Llor C., Moragas A., Hernández S. et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 716–723.
52. Puhan M.A., Vollenweider D., Latshang T. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir. Res.* 2007; 8: 30.
53. Cortvriendt W.R., Verschoor J.S., Hespe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung.* 1987; 37: 977–979.
54. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin / clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 75–82.
55. Карпов О.И. Флемоклав Солютаб – новая лекарственная форма амоксициллина / клавуланата в лечении синусита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2006; 15 (4): 1–4. / Karpov O.I. Flemoclav Solutab as a novel drug formulation of amoxicilline / clavulanate for therapy of sinusitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2006; 15 (4): 1–4 (in Russian).
56. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: Открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология.* 2008; 2: 73–80. / Guchev I.A., Kozlov R.S. Safety and efficacy of amoxicilline / clavulanate different formulations in lower respiratory tract infections in adults: an open prospective randomized trial. *Pul'monologiya.* 2008; 2: 73–80 (in Russian).

Поступила 26.12.14

УДК 616.24-036.12-085.28

Received Desember 26, 2014

UDC 616.24-036.12-085.28

#### Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, зав. клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

#### Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD. Professor, Head of Clinical Department, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru