

Biomedical and biosocial anthrology.-Вінниця.- 2012.-№19.-С.281-284.

УДК: 616.24-085.28:615.33

ОСОБЕННОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ЯКОВЛЕВА О.А., ЩЕРБЕНЮК Н.В., КЛЕКОТ А.А., ЖАМБА А.О.,  
БАГАУРИ О. В., КРИКУС О.Ю.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Резюме

Обзор отечественной и зарубежной литературы по дискуссионной проблеме: фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких антибиотиками. Приведено определение целей антимикробной терапии при обострении ХОБЛ. Насколько может быть оправдано их постоянное длительное применение для противодействия колонизации легких микробами, в какой мере оно может защитить от очередного обострения. Поиск идеального антибиотика при химиотерапии обострения ХОБЛ.  
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антимикробная терапия.

ОСОБЛИВОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ АНТИБІОТИКАМИ  
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ЯКОВЛЕВА О.О., ЩЕРБЕНЮК Н.В., КЛЕКОТ О.О., ЖАМБА А.О.,  
БАГАУРИ О. В., КРИКУС О.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме

Огляд вітчизняної та зарубіжної літератури по дискусійній проблемі: фармакотерапія хронічного обструктивного захворювання легень антибіотиками. Наведено визначення цілей антимікробної терапії при загостернні ХОЗЛ. Наскільки може бути виправдане їх постійне тривале застосування для протидії колонізації легень мікробами, в якій мірі воно може захистити від чергового загострення. Пошук ідеального антибіотика при хіміотерапії загострення ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, антимікробна терапія.

## THE FEATURES OF CHEMOTHERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES BY ANTIBIOTICS

YAKOVLEVA O.A., SHCHERBENYUK N.V., KLEKOT A.A., ZHAMBA A.O., BAGAURI O.V., KRIKUS O. Yu.

Vinnitsa national N.I. Pirogov memorial medical university

### Summary.

It is review of foreign and domestic sources of literature about disputable questions of antimicrobial therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In the article are described the goals of antimicrobial pharmacotherapy in the patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Also is discussed long-term usage of antibiotics for the prevention of lungs colonization by microbes and is it can protect the patients from next exacerbation of disease. It was carry out the search the ideal antibiotic for the therapy of COPD exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, antimicrobial therapy.

Роль инфекции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) привлекает большое внимание, так как с нею связан риск очередного

обострения, каждое из которых неизбежно увеличивает необратимые изменения в респираторных отделах легких – развитие эмфиземы, гибель капилляров и формирование фиброза [Rabe K.F. et al., 2007]. Негативный прогноз ХОБЛ обуславливает высокие уровни социального бремени этой патологии, особенно с учётом возрастания её частоты в ближайшие годы [Maio S., Baldacci S., Carrozi L. et al., 2006]. Хотя  $\beta_2$ -агонисты начали применять с 1969 года, а ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – с 1974 года, остаётся множество нерешенных проблем для эффективной фармакотерапии обструктивных болезней лёгких. Они касаются сложных патогенетических звеньев обструктивного синдрома: генетических предикторов (при бронхиальной астме более 100 генов-кандидатов), интеграции иммунных реакций, хронического воспаления и ремоделирования бронхов.

Усложняет ситуацию и то, что строгие критерии отбора больных в трайлы доказательной медицины (и, следовательно, основанные на их результатах рекомендации) не соответствуют ответу на фармакотерапию в общей популяции, где больные разнородны и объединяют разные фенотипы как астмы, так и ХОБЛ [Garcia-Aymerich J., Gomes F., Benet M. et al., 2011; Han M., Agusti A., Cabeiey P. et al., 2010; Martienez F.J., Donohue J.F., Rennard S.I. et al., 2011]. Рекомендации относительно включения эндотипов в клинические исследования для их валидации ещё мало внедрены в доказательную медицину. Даже гендерные отличия обструктивного синдрома, как у детей, так и у взрослых, и у пожилых мало реализуются в практику индивидуальной фармакотерапии, хотя известна большая чувствительность у женщин  $\beta_2$ -рецепторов и аденилат-циклазной системы к ингалируемым  $\beta_2$ -агонистам, у них также снижение эластичности легочной паренхимы с возрастом развивается позднее и медленнее, а у мужчин – наоборот, с возрастом уменьшаются объёмы паренхимы и эластичность крупных бронхов [Fabri L. M., Ferrari R., 2006]. Тем больше возникает сложностей при коморбидной патологии «легкие – сердце» в гериатрической

практике, и рекомендаций относительно этого контингента больных до настоящего времени не существует [Яковлева О.А., Жамба А.О., Мазур Ю.В., 2008; Яковлева О., Коновалова Н., Дорошкевич И., 2008].

Углубление понимания патогенеза ХОБЛ находит отражение в том, что роль инфекции трактуется двояко: во-первых, инфицирование вирусами или бактериями вызывает обострение заболевания, во-вторых, в силу хронического нарушения дренажных и иммунных механизмов при ХОБЛ наблюдается постоянная персистенция микрофлоры в трахеобронхиальном дереве [Перцева Т.О., Конопкина Л.И., 2009; Hurst J.R. et al., 2010; Hilty M. et al., 2010]. Это положение вызывает ряд дискуссионных проблем для фармакотерапии ХОБЛ антибиотиками: насколько может быть оправдано их постоянное длительное применение для противодействия колонизации легких микробами, в какой мере оно может защитить от очередного обострения.

Цели антимикробной терапии обострения ХОБЛ включают: эрадикацию виновного инфекционного патогена, ослабление клинических симптомов обострения, и обеспечение длительного безинфекционного периода от старта антибиотикотерапии до начала следующего обострения (наиболее важный аспект). Эти вопросы обсуждались в программе Ежегодного конгресса респираторного общества (ERS) в сентябре 2011 года в Амстердаме.

С другой стороны, в стандартах лечения обострения ХОБЛ рекомендованы оральные глюкокортикоиды (короткими курсами) [Юдина Л.В., 2006] или антибиотики. При этом не следует забывать, что респираторные вирусы – главные триггеры обострения ХОБЛ также требуют более широкого использования противовирусных препаратов [Pari A. et al., 2006], взаимодействие между ними мало изучено. В 90-х годах до 85 % обострения астмы у детей ассоциировали с вирусами респираторного тракта и до 44 % у взрослых. Но идентификации вирусов при обострении практически нет в исследованиях, и поэтому нельзя заключить – способны

ли иГКС действовать на вирусы, также как комбинация иГКС + пролонгированные  $\beta$ 2-агонисты, хотя они могут действовать как синергисты с уменьшением провоспалительных медиаторов в бронхиальном эпителии. При стабильном течении ХОБЛ вирусы в мокроте находят в 10-15 % случаев, при обострении – уже в 30-60 % [Singh M. et al., 2010]. Микробная флора в бронхах и нижних дыхательных путях становится всё более устойчивой к антибиотикам: в 90-х годах в США и Европе наблюдалась высокая устойчивость (до 60 %) *Moraxella catarrhalis* к  $\beta$ -лактамным антибиотикам, также как последующая возросшая резистентность пневмококка, в том числе и при перекрестной устойчивости к нелактамным препаратам [Burkhardt O., Welte T., 2009].

Поэтому идеальный антибиотик при химиотерапии обострения ХОБЛ должен обладать следующими свойствами: высокой концентрацией в бронхиальном секрете, высокой активностью против возбудителей, бактерицидным механизмом действия и резистентностью к В-лактамазам, минимальной токсичностью и отсутствием провоспалительного действия в дыхательных путях. Этим требованиям в большей мере соответствуют липофильные антибиотики с достаточным проникновением в легочную ткань. Среди них – макролиды, фторхинолоны и тетрациклины.

Ряд научных данных свидетельствует в пользу респираторных фторхинолонов для этих целей. К их преимуществам можно добавить высокую антипневмококковую активность, также как и к атипичной флоре, сохранение высокой активности против  $\beta$ -лактамаз-продуцирующих *H. Influenza* и *M. Catharralis*, они активны на фоне резистентных возбудителей к макролидам или  $\beta$ -лактамным антибиотикам. Примечательно, что для моксифлоксацина (IV поколение фторхинолонов) типична очень высокая проницаемость в большинство структур легких – в эпителиальные клетки, нейтрофилы и макрофаги, в экстрацеллюлярную жидкость [Simon N. et al., 2003; Pascual A. et al., 1999]. Поэтому ряд исследований последних лет

проводились для доказательств его эффективности [Finch R., Niederman M.S. 2011].

Применение моксифлоксацина (в дозе 400 мг в сутки, на протяжении 5 дней), по данным исследования MOSAIC (2006), оказывало эффект, эквивалентный стандартной терапии амоксициллином (1500 мг/сутки) + кларитромицин (1000 мг в сутки) или цефуроксима-аксетила (500 мг в сутки) за 7 дней [Wilson R. et al., 2006].

В качестве маркера рецидива, возникает потребность оценивать новые показатели – потребность в повторных курсах антибиотиков для профилактики очередного обострения. При наблюдении за пациентами до 9 месяцев (включалось обострение 1-го типа по Антонисену), у пациентов, принимавших моксифлоксацин, достигался более длительный период безинфекционного безрецидивного течения: 133 дня по сравнению со стандартной терапией (118 дней) [Wilson R. et al., 2004]. Моксифлоксацин способствовал на 21-25 % более быстрому купированию симптомов обострения ХОБЛ по сравнению со стандартной терапией; полное исчезновение симптомов обострения происходило через 4,6 дня по сравнению со стандартной терапией - 5,8 дня ( $p < 0,01$ ), на фоне амоксициллина/клавулановой кислоты + кларитромицин + цефуроксим-аксетил в течение 7-10 дней [Miravittles M. et al., 2003]. При сравнении эффективности моксифлоксацина с макролидами отмечено более быстрое исчезновение боли в грудной клетке и нормализации температуры [Lorenz J. et al., 2001]. При этом частота побочных эффектов у 5737 обследованных больных была не выше 3,5 %, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта [Miravittles M. et al., 2001].

С позиций персистенции микрофлоры, первые исследования эффективности пролонгированного применения антибиотиков при ХОБЛ вызывают противоречивые оценки. Так, было показано, что применение эритромицина в малых дозах (250 мг в сутки) в течение 1 года достоверно подавляло частоту обострений [Seemungal T.A. et al., 2008; Seemungal T.A.R.

et al., 1998]. Более того, низкие дозы макролида оказались благоприятны для лечения других нейтрофильных фенотипов болезней легких – диффузного панбронхиолита, при трансплантации легких с облитерирующим бронхиолитом, при муковисцидозе, бронхоэктазах, что выдвигает гипотезу о плейотропных ингибирующих эффектах макролидов на нейтрофильную эластазу, интерлейкин-17 и на другие медиаторы воспаления, функции макрофагов [Hodge S. et al., 2008; Seemungal T.A. et al., 2008]. Аналогичные исследования с применением азитромицина (250 мг в сутки за 12 месяцев) ещё требуют завершения.

По данным исследования PULSE Study Group (2010), применение фторхинолона моксифлоксацина при ХОБЛ длительно (по 5 дней каждые 8 недель) также приводило к положительным результатам [Sethi S. et al., 2010]. Они подтвердили подавление бактериального обсеменения, у 45 % пациентов с наличием слизисто-гнойной или гнойной мокроты уменьшилась частота обострений, не было замечено роста антимикробной резистентности. Выводы авторов о том, что антибиотики при длительном использовании могут снижать риск и степень тяжести следующего обострения, риск смерти (чем способствовать благоприятному выживанию больных ХОБЛ), – всё-таки требуют более убедительного подтверждения. Тем более, что моксифлоксацин может быть рекомендован только при подозрении на бактериальную природу обострения, при которой другие антибиотики (в том числе производные пенициллина), вероятно, будут неэффективны – указывают в своём обзоре O. Burkhardt и T. Welte (2009).

Проблема резистентности связана с выбором антимикробных препаратов при лечении, т.е. от врача, с одной стороны, и с другой стороны, – зависит от их способности противостоять различным механизмам микробной защиты. Проведенный нами анализ назначения антибиотиков при обострении ХОБЛ на стационарном этапе лечения в 2011 году свидетельствует, что более половины больных получали цефалоспорины 2-го, 3-го и 4-го поколений, которые быстро стимулируют синтез микробными клетками  $\beta$ -

лактамаз расширенного спектра, способствуя росту резистентности. Тем более, что цефтриаксон достаточно широко используется и при лечении пневмонии и других инфекций на амбулаторном этапе.

Таким образом, антибиотикотерапия ХОБЛ требует уточнения в научных рекомендациях, с целью обеспечения её максимальной эффективности и минимальной угрозы резистентности микрофлоры.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Перцева Т.О., Конопкіна Л.І. Анамнестичні та клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у залежності від характеру й ступеня мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів // Український пульмонологічний журнал.- 20-09.- № 2.- С. 25-30.

Юдина Л.В. Глюкокортикостероиды в лечении хронического обструктивного заболевания легких // Український пульмонологічний журнал.- 2006.- №2.- С. 14-17.

Яковлева О., Коновалова Н., Дорошкевич И. Особенности фармакотерапии коморбидной патологии «легкие – сердце» в гериатрической практике // Вісник фармакології та фармації.- 2008.- № 7-8.- С. 24-30.

Яковлева О.А., Жамба А.О., Мазур Ю.В. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистой патологии // Рациональная фармакотерапия.- 2008.- № 1(06).- С. 64-67.

Burkhardt O., Welte T. 10-летний опыт применения фторхинолона IV поколения моксифлоксацина // Expert Rev. Anti Infect. Ther.- 2009.- 7(6).- P. 645-668.

Fabri L.M., Ferrari R. Chronic disease in the elderly back to the future of internal medicine // Breathe.- 2006.- Vol. 3, № 1.- P. 41-49.

Garcia-Aymerich J., Gomez F., Benet M. et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes // Torax.- 2011.- Vol. 66.- P. 585-590.

Han M., Agusti A., Cabeley P. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes the future of COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2010.- Vol. 182.- P. 598-604.

Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One.*- 2010.- Vol. 5.-P.e8578.

Hodge S., Hodge G., Jersmann H. et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2008.- Vol. 178.- P. 139-148.

Hurst J.R., Vestibo Jr., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.*- 2010.- Vol. 363.- P. 1128-1138.

Lorenz J., Thate-Waschke I.M. Treatment outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective // *J. Int. Med. Res.*- 2001a.- Vol.29.- P. – 74-86.

Maio S., Baldacci C., Carrozi L., Pistelli F., Veigi G. The global burden of chronic respiratory diseases // *Breathe.* – 2006.- Vol. 3, № 1.- P. 21-29

Martines F.J., Donohue J.F., Rennard S.I. The future of chronic obstructive pulmonary disease treatment – difficulties of and barriers to drug development // *Lancet.*- 2011.- Vol. 378.- P. 1027-1037.

Miravittles M. Exacerbations of chronic bronchitis and COPD //In: Finch R., Niederman M.S. Moxifloxacin: 10 years of clinical experience.- International Medical Publishers.- 2011.- P. 65-79.

Miravittles M., Murio C., Guerreto T. et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study // *Chest.*- 2003a.- Vol. 123.- P.784-791.

Miravittles M., Ros F., Cobos A. et al. The efficacy of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a Spanish physician and patient experience // *Int. J. Clin. Pract.*- 2001a.- Vol. 55.- P. 437-441.

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.- Vol. 173.- P.1114-1121.

Pascual A., Garcia I., Ballesta S., Perea E.J. Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1999.- 43(1).- P. 12-15.

Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A., et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD

executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2007.- Vol. 176. – P.532-555. -----97.1

Seemungal T.A., Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*- 2008.- Vol. 178.- P. 1139-1147.

Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A., Bestall J.C., Jeffries D.J., Wedzicha J.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease// *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*- 1998.- Vol. 157.- P.1418-1422.

Sethi S., Jones P.W., Thenn M.S., et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease a randomized controlled trial // *Respir. Res.*- 2010.- Vol. 11.- P.10-17.

Simon N., Sampol E., Albanese J. et al. Population pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and bronchial secretions in patients with severe bronchopneumonia // *Clin. Pharmacol. Ther.*- 2003.- 74(4).- P. 353-363.

Singh M., Lee S.H., Porter P., et al. Human rhinovirus proteinase 2A induces TH1 and TH2 immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease// *J. Allergy. Clin. Immunol.*- 2010.- Vol. 125.– P.1369-1378e2.

Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis // *Chest.*- 2004.- 125 (3).- P. 953-964.

Wilson R., Jones P. Schaberg T. et al. for the MOSAIC Study Group. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis // *Thorax.*- 2006.- Vol. 61.- P. 337-342.