

# Антибактериальная терапия обострения хронического бронхита. Клинические рекомендации

ММА имени И.М. Сеченова

Профессор Л.И. Дворецкий

С целью выбора оптимальной тактики ведения больных обострением хронического бронхита (ХБ) целесообразно выделять так называемые «инфекционные» и «неинфекционные» обострения ХБ, требующие соответствующего терапевтического подхода. Инфекционное обострение ХБ может быть определено как эпизод респираторной декомпенсации, не связанной с объективно документированными другими причинами и прежде всего с пневмонией.

**Диагностика инфекционного обострения ХБ** включает использование нижеперечисленных клинических, рентгенологических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования больного:

- клиническое исследование больного;
- исследование бронхиальной проходимости (по данным ОФВ<sub>1</sub>);
- рентгенологическое исследование грудной клетки (исключить пневмонию);
- цитологическое исследование мокроты (подсчет количества нейтрофилов, эпителиальных клеток, макрофагов);
- окраска мокроты по Граму;
- лабораторные исследования (лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, увеличение СОЭ);
- бактериологическое исследование мокроты.

Указанные методы позволяют с одной стороны исключить синдромно-сходные заболевания (пневмония, опухоли и др.), а с другой определить тяжесть и тип обострения ХБ.

## Клиническая симптоматика обострений ХБ

- Усиление кашля;
- увеличение количества отделяемой мокроты;
- изменение характера мокроты (увеличение гнуйности мокроты);
- усиление одышки;
- усиление клинических признаков бронхиальной обструкции;
- декомпенсацию сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.);
- лихорадку.

Каждый из указанных признаков может быть изолированным или сочетаться друг с другом, а также иметь различную степень выраженности, что характеризует тяжесть обострения и позволяет ориентировочно предположить этиологический спектр возбудителей. По некоторым дан-

ным, имеется связь между выделенными микроорганизмами и показателями бронхиальной проходимости у больных обострением хронического бронхита. По мере нарастания степени бронхиальной обструкции увеличивается доля грам-отрицательных при уменьшении грам-положительных микроорганизмов в мокроте больных обострением ХБ.

В зависимости от количества имеющихся симптомов различают различные типы обострения хронического бронхита, что приобретает важное прогностическое значение и может определять тактику лечения больных обострением ХБ (табл. 1).

При инфекционном обострении ХБ основным методом лечения является эмпирическая антибактериальная терапия (АТ). Доказано, что АТ способствует более быстрому купированию симптомов обострения ХБ, эрадикации этиологически значимых микроорганизмов, увеличению продолжительности ремиссии, снижению расходов, связанных с последующими обострениями ХБ [1,2,3,4].

## Выбор антибактериального препарата при обострении ХБ

При выборе антибактериального препарата необходимо учитывать:

- клиническую ситуацию;
- активность препарата против основных (наиболее вероятных в данной ситуации) возбудителей инфекционного обострения заболевания;

**Таблица 1. Типы обострения хронического бронхита в зависимости от клинической симптоматики [1]**

Тип обострения	Клинические симптомы обострения
1	<b>Наличие 3 симптомов:</b> - усиление одышки; - увеличение количества отделяемой мокроты; - увеличение гнуйности мокроты.
2	<b>Наличие 2 из вышеуказанных симптомов</b>
3	<b>Наличие 1 из вышеуказанных симптомов в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков:</b> - инфекция верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней; - лихорадка, не связанная с другими причинами; - нарастание количества сухих свистящих хрипов; - усиление кашля; - увеличение числа дыханий на 20% по сравнению со стабильным состоянием; - увеличение числа сердечных сокращений на 20% по сравнению со стабильным состоянием.

- учет вероятности антибиотикорезистентности в данной ситуации;
- фармакокинетика препарата (проникновение в мокроту и бронхиальный секрет, время полувыведения и т.д.);
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами;
- оптимальный режим дозирования;
- минимальные побочные эффекты;
- стоимостные показатели.

Одним из ориентиров при эмпирической антибиотикотерапии (АТ) ХБ является клиническая ситуация т.е. вариант обострения ХБ, тяжесть обострения, наличие и выраженность бронхиальной обструкции, различные факторы плохого ответа на АТ и т.д. Учет вышеуказанных факторов позволяет ориентировочно предположить этиологическую значимость того или иного микроорганизма в развитии обострения ХБ.

Клиническая ситуация позволяет также оценить вероятность антибиотикорезистентности микроорганизмов у конкретного больного (пенициллинорезистентность пневмококков, продукция *H. influenzae* (лактамазы), что может быть одним из ориентиров при выборе первоначального антибиотика.

### Факторы риска пенициллинорезистентности пневмококков

- возраст до 7 лет и свыше 60 лет;
- клинически значимая сопутствующая патология (сердечная недостаточность, сахарный диабет, хронический алкоголизм, заболевания печени и почек);
- частая и длительная предшествующая антибиотикотерапия;
- частые госпитализации и пребывание в местах призревания (интернаты).

### Оптимальные фармакокинетические свойства антибиотика

- хорошее проникновение в мокроту и бронхиальный секрет;
- хорошая биодоступность препарата;
- длительный период полувыведения препарата;
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами.

Среди наиболее часто назначаемых при обострениях ХБ аминопенициллинов оптимальной биодоступностью обладает амоксициллин, выпускающийся ОАО «Синтез» под торговой маркой **Амосин**<sup>®</sup>, который в связи с этим имеет преимущества перед ампициллином, имеющим довольно низкую биодоступность при приеме внутрь. Амоксициллин (**Амосин**<sup>®</sup>) обладает высокой активностью против основных микроорганизмов, этиологически ассоциированных с обострением ХБ (*Str. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. cattharalis*). Препарат выпускается по 0,25, 0,5 г №10 и в капсулах 0,25 №20.

В рандомизированном двойном слепом и двойном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность и безопасность применения амоксициллина в дозе 1 г 2 раза в день (1 группа) и 0,5 г 3 раза в день (2 группа) у 395 больных обострением ХБ. Длительность лечения составляла 10 дней. Клиническая эффективность оценивалась на 3-5 день, 12-15 день и на 28-35 дни после окончания лечения. Среди ИТТ популяции (не полностью завершивших исследование) клиническая эффективность у больных 1 и 2 группа составляла 86,6% и 85,6% соответственно. В то же время в популяции РР (завершенность исследования согласно протоколу) - 89,1% и 92,6% соответственно. Клинический рецидив в популяциях ИТТ и РР отмечался у 14,2% и 13,4% в гр 1 и 12,6% и 13,7% во 2 группе. Статистическая обработка данных подтвердила сравнимую эффективность обоих режимов терапии. Бактериологическая эффективность в 1 и 2 группе среди популяции ИТТ был отмечено у 76,2% и 73,7% [5].

Амоксициллин (**Амосин**<sup>®</sup>) переносится достаточно хорошо, за исключением случаев гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам. Кроме того, у него практически отсутствует клинически значимое взаимодействие с другими медикаментами, назначаемыми больным ХБ как в связи с обострением, так и по поводу сопутствующей патологии.

### Факторы риска плохого ответа на АТ при обострении ХБ

- пожилой и старческий возраст;
- выраженные нарушения бронхиальной проходимости;
- развитие острой дыхательной недостаточности;
- сопутствующая патология;
- частотные предшествующие обострения ХБ (более 4 раз в год);
- характер возбудителя (антибиотикорезистентные штаммы, *Ps. aeruginosa*).

### Основные варианты обострения ХБ бронхита и тактика АТ

#### Простой хронический бронхит:

- возраст больных менее 65 лет;
- частота обострений менее 4 в год;
- увеличение объема и гнойности мокроты при обострениях;
- ОФВ<sub>1</sub> более 50% от должного;
- основные этиологически значимые микроорганизмы: *St. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. cattharalis* (возможна резистентность к β-лактамам).

#### Антибиотики первого ряда:

Аминопенициллины (амоксициллин (**Амосин**<sup>®</sup>)) 0,5 г х 3 раза внутрь, ампициллин 1,0 г х 4 раза в сутки внутрь). Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина (**Амосин**<sup>®</sup>) представлена в таблице 2.

Макролиды (азитромицин (Азитромицин – АКОС)) 0,5 г в сутки в первый день, затем 0,25 г в сутки в течение 5 дней, кларитромицин 0,5 г х 2 раза в сутки внутрь.

Тетрациклины (доксциклин 0,1 г 2 раза в сутки) могут использоваться в регионах с невысокой резистентностью пневмококка.

**Альтернативные антибиотики:**

Защищенные пенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота 0,625 г каждые 8 часов внутрь, ампициллин/сульбактам (Сультасин®) 3 г х 4 раза в сутки),

Респираторные фторхинолоны (спарфлоксацин 0,4 г один раз в сутки, левофлоксацин 0,5 г один раз в сутки, моксифлоксацин 0,4 г один раз в сутки).

**Осложненный хронический бронхит:**

- возраст старше 65 лет;
- частота обострений более 4 раз в год;
- увеличение объема и гнойности мокроты при обострениях;
- ОФВ<sub>1</sub> менее 50% от должного;
- частая сопутствующая патология;
- более выраженные симптомы обострения;
- основные этиологически значимые микроорганизмы: те же, что и в 1 группе + *St. aureus* + грамотрицательная флора (*K. pneumoniae*), частая резистентность к β-лактамам.

**Антибиотики первого ряда:**

Защищенные пенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота 0,625 г каждые 8 часов внутрь, ампициллин/сульбактам 3 г х 4 раза в сутки в/в);

Цефалоспорины 1-2 поколения (цефазолин 2 г х 3 раза в сутки в/в, цефуроксим 0,75 г х 3 раза в сутки в/в; «Респираторные» фторхинолоны с антипневмококковой активностью (спарфлоксацин 0,4 г один раз в сутки, моксифлоксацин 0,4 г в сутки внутрь, левофлоксацин 0,5 г в сутки внутрь).

**Альтернативные антибиотики:**

Цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим 2 г х 3 раза в сутки в/в, цефтриаксон 2 г один раз в сутки в/в).

**Хроническая гнойный бронхит:**

- возраст любой;
- постоянное выделение гнойной мокроты;
- частая сопутствующая патология;

**Таблица 2. Различия ампициллина и амоксициллина**

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
–пневмококка	++	+++
–H, pylori	+	+++
–сальмонелл	++\+++	+++
–шигелл	+++	+
Биодоступность при приеме внутрь	40%	90%
Влияние пищи на биодоступность	Снижает в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Невысокий, стабильный	Высокий, стабильный
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Диарея	Часто	Редко
Источник: С.Н.Козлов, Л.С. Страчунский, «Клиническая антимикробная терапия», том 2, 2000, №1		

- частое наличие бронхоэктазов;
- ОФВ<sub>1</sub> менее 50%;
- тяжелая симптоматика обострения, нередко с развитием острой дыхательной недостаточности;
- основные этиологически значимые микроорганизмы: те же, что и во 2 группе + *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

**Антибиотики первого ряда:**

Цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим 2 г х 3 раза в сутки в/в, цефтазидим 2 г х 2-3 раза в сутки в/в, цефтриаксон 2 г один раз в сутки в/в);

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин 0,5 г один раз в сутки, моксифлоксацин 0,4 г один раз в сутки).

**Альтернативные антибиотики:**

«Грам–отрицательные» фторхинолоны (ципрофлоксацин 0,5 г х 2 раза внутрь или 400 мг в/в х 2 раза в сутки); Цефалоспорины 4 поколения (цефепим 2 г х 2 раза в сутки в/в);

Антисегнойные пенициллины (пиперациллин 2,5 г х 3 раза в сутки в/в, тикарциллин/клавулановая кислота 3,2 г х 3 раза в сутки в/в);

Меропенем 0,5 г х 3 раза в сутки в/в.

В большинстве случаев обострений ХБ антибиотики следует назначать внутрь. **Показаниями для паренте-**

АМОСИН®

амоксциллин 0,25 №10 производства ОАО «Синтез», г. Курган

ГАРМОНИЯ ЦЕНЫ И КАЧЕСТВА



ООО «ПОЛЛО» эксклюзивный поставщик препарата на территории РФ.

Поставки АМОСИНА® со склада г. Москва (095) 554-92-41 г. Курган (3522) 46-34-31, 46-25-41, 46-24-67, 46-54-83

Рез. уд. 000748/02-2001  
Лицензия № 02014 от "12" марта 2002 года  
Товар сертифицирован

**рального применения антибиотиков являются:**

- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;
- тяжелое обострение заболевания ХБ;
- необходимость в ИВЛ;
- низкая биодоступность перорального антибиотика;
- некомплайентность больных.

Длительность АТ при обострениях ХБ составляет 5–7 дней. Доказано, что 5-дневные курсы лечения оказываются не менее эффективными, чем более продолжительное применение антибиотиков [6,7,8].

В случаях отсутствия эффекта от применения антибиотиков первого ряда проводится бактериологическое исследование мокроты или БАЛЖ и назначаются альтернативные препараты с учетом чувствительности выявленного возбудителя.

**При оценке эффективности АТ обострений ХБ основными критериями являются:**

- непосредственный клинический эффект (темпы регрессии клинических симптомов обострения, динамика показателей бронхиальной проходимости;
- бактериологическая эффективность (достижение и сроки эрадикации этиологически значимого микроорганизма);
- отдаленный эффект (длительность ремиссии, частота и выраженность последующих обострений, госпитализация, потребность в антибиотиках);
- фармакоэкономический эффект с учетом показателя стоимость препарата/эффективность лечения.

В таблице 3 приведены основные характеристики пероральных антибиотиков, использующихся для лечения обострений ХБ.

**Литература**

- 1 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106; 196-204
- 2 Allegra L, Grassi C, Grossi E, Pozzi E. Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica. *Ital. J. Chest Dis.* 1991; 45; 138-48
- 3 Saint S, Bent S, Vittinghof E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA.* 1995; 273; 957-960
- 4 P Adams S.G, Melo J., Luther M., Anzueto A. - Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*, 2000, 117, 1345-1352
- 5 Georgopoulos A., Borek M., Ridi W. - Randomised, double-blind, double-dummy study comparing the efficacy and safety of amoxicillin 1g bd with amoxicillin 500 mg tds in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis *JAC* 2001, 47, 67-76
- 6 Langan C., Clecner B., Cazzola C.M., et al. Short-course cefuroxime axetil therapy in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Clin Pract* 1998; 52:289-97.
- 7 Wasilewski M.M., Johns D., Sides G.D. Five-day dirithromycin therapy is as effective as 7-day erythromycin therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:541-8.
- 8 Hoepelman I.M., Mollers M.J., van Schie M.H., et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and the effect on long-term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9:141-6.)
- 9 R.G. Masterton, C.J. Burley, . Randomized, Double-Blind Study Comparing 5- and 7-Day Regimens of Oral Levofloxacin in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001;18:503-13.)
10. Wilson R., Kubin R., Ballin I., et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:501-13 )

**Таблица 3. Характеристика основных пероральных антибиотиков, используемых для лечения обострений ХБ**

Препараты	Str. Pn.	Str. Pn. R	H. infl.	H. infl. β-лакт	P. aeruginosa	Атипичные возбуд.	Режим дозир.	Побоч. эффекты	Стоимость
Аминопенициллины (амоксциллин (Амосин®), ампициллин)	+	-	+	-	-	-	3–4 раза в сутки	-	Недорого
Эритромицин	+	-	-	-	-	+	4 раза	+	Недорого
Кларитромицин	+	-	+/-	-	-	+	2 раза в сутки	-	Дорого
Доксициклин	+	-	+	-	-	+	2 раза в сутки	+	Недорого
Цефуроксим	+	-	+	+	-	-	2 раза в сутки	-	Дорого
Ципрофлоксацин	+/-	-	+	-	+	+	2 раза в сутки	-	Дорого
Амоксицилин /клавулановая кислота	+	-	+	+	-	-	3 раза в сутки	-	Дорого
Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	+	+	+	+	+/-	+	1–2 раза в сутки	-	Дорого

Примечания: H. infl + β-лакт. – H. influenzae – продуцирующая β-лактамазу, Str. pn. R. – резистентный пневмококк