



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10680284>

Якубов А.В., Мусаева Л.Ж., Акбарова Д.С., Авазова Г.Н.

**Якубов Абдужалол Вахабович, Мусаева Лола Жураевна, Акбарова
Дилфуза Суратовна, Авазова Гулчехра Нуруллаевна**

Ташкентская медицинская академия. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание легких, которое вызывает ограничение потока воздуха в дыхательных путях и затрудняет дыхание. Актуальность совершенствования комплекса мер по профилактике, лечению и реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания не вызывает сомнений. По результатам проведенного исследования отмечена высокая клиническая эффективность у больных ХОБЛ средней степени тяжести в обеих группах, получавших антибактериальные препараты (амоксициллин / клавулановая кислота и цефиксим). Следует отметить, что в группе больных, получавших цефиксим были укорочены сроки антибактериальной терапии, что обеспечивает клиническую и экономическую эффективность проводимой терапии и способствует увеличению приверженности лечению.

Ключевые слова

ХОБЛ, антибактериальные препараты, амоксициллин / клавулановая кислота, цефиксим.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это актуальная проблема современной пульмонологии. В настоящее время ХОБЛ занимает 3-ю позицию в списке причин смерти в мире, а смертность от нее продолжает расти. В рамках стратегии Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) обострение ХОБЛ определяется как «острое нарушение, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов пациента, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [1].

Обострение ХОБЛ как причина поступления больного в стационар составляет около 7 % всех причин госпитализаций. Частота обострений ХОБЛ в значительной степени коррелирует с ухудшением функциональных



легочных показателей (у многих пациентов после обострения показатели не возвращаются к исходным), частотой обострений, коморбидными состояниями и снижением качества жизни. Обострение ХОБЛ может приводить к пневмотораксу, дыхательной недостаточности (ДН) и летальному исходу. Около 50–80 % больных ХОБЛ умирают от респираторных причин.

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты, однако причины примерно 20–30 % случаев обострений установить не удастся. Чаще всего обострения ХОБЛ вызывают *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* и *Moraxella catarrhalis* [2]. У больных с тяжелыми нарушениями воздушного потока (III–IV по GOLD) значение приобретает *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, существует доказательная база по влиянию *S. pneumoniae* как одного из основных бактериальных агентов при обострении ХОБЛ.

Следует отметить, что взгляды на роль бактериальной инфекции в патогенезе обострений ХОБЛ неоднократно менялись: от признания ведущей роли инфекционных агентов в возникновении обострений заболевания до отрицания причинно-следственной связи между выявлением бактерий в секрете дыхательных путей и усилением выраженности симптомов [3].

Терапевтическая тактика ведения пациента с инфекционным обострением ХОБЛ на современном этапе имеет достаточную доказательную базу [4]. С учетом имеющихся в настоящее время доказательств антибактериальные препараты (АБП) должны быть назначены пациентам при увеличении объема мокроты, изменении характера мокроты, увеличении уровня С реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина, а также пациентам, госпитализированным в отделение реанимации [5].

Согласно современным представлениям о рациональной антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с ХОБЛ, основными классами являются прежде всего защищенные пенициллины, в первую очередь – комбинация амоксициллин + клавулановая кислота и цефалоспорины III поколения (цефиксим) или современные макролиды [6]. В большинстве международных и национальных руководств приводятся рекомендации по выбору препаратов для больных с осложненными обострениями – это либо защищенные пенициллины, либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) [7].

Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ остается предметом дискуссий и в наши дни.



Цель исследования: изучить влияние препаратов амоксициллин / клавулановая кислота и цефиксима на эффективность лечения при обострении ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 62$) с диагнозом ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD 2), в стадии обострения. Пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии. Сформированы 2 группы больных: 1-я ($n = 29$; средний возраст – $59,7 \pm 7,1$ года) – лица, получавшие системные АБП – амоксициллин / клавулановая кислота 500 / 125 мг (1 таблетка) 2 раза в день; больным 2-й группы ($n = 33$; средний возраст – $58,9 \pm 8,8$ года) назначался цефиксим в дозе 400 мг (1 таблетка) в сутки 1 раз в день. Все больным назначалась также базисная терапия (бронходилататоры и муколитические препараты). Исходно и через 10 дней лечения определялась динамика клинических симптомов заболевания (выраженность кашля, одышки и количества отделяемой мокроты). Оценка респираторной симптоматики проводилась в баллах – от 0 (отсутствие симптома) до 3 (значительная выраженность симптома). Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования. Для выявления дыхательной недостаточности (ДН) и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом. Пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра серии MEDICO M130T. Всем больным проводилась спирография. Так же проводили общий и биохимический анализ крови с определением уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Statistica 10 для Windows. Для параметров, описываемых нормальным распределением, проводилось определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки среднего значения (m), для непараметрических данных вычислялась медиана, 25-й и 75-й квартили ($Me [Q25;Q75]$). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

В результате анализа клинической симптоматики обострения ХОБЛ средней степени в обеих группах выявлены ведущие проявления заболевания: усиление одышки и интенсивности кашля на фоне внелегочных симптомов (общая слабость, усталость). Самой характерной жалобой при обострении

ХОБЛ средней степени тяжести являлся нарастающий по интенсивности кашель. Непродуктивный кашель отмечался в первой группе у 13 больных (44,8%), и у 17 больных (51,5%) второй группы. Кроме того, отделение мокроты было затруднено у большей части пациентов в обеих группах, что составило 86,2% в первой группе (у 25 пациентов) и 84,8% во второй группе (у 28 пациентов). Типичный для инфекционного обострения ХОБЛ гнойный характер мокроты наблюдался в 38,67% случаев у пациентов первой группы и в 36,94% случаев – во второй группе соответственно.

Характерными признаками тяжести течения при физикальном обследовании выявлены свистящие хрипы при форсированном выдохе на фоне ослабления везикулярного дыхания в 79,3% случаев у пациентов первой группы и в 81,81% случаев у пациентов второй группы.

Пульсоксиметрические показатели SaO_2 у большинства пациентов были зафиксированы в интервале 92-95% в обеих группах.

Группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести ХОБЛ и другим клиническим показателям (табл 1); достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 1. Динамика показателей обследуемых пациентов до и после лечения

Показатели	1-ая группа (n = 29)			2-ая группа (n = 33)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Кашель	2,9 ± 0,49	1,53 ± 0,72	p < 0,05	2,82 ± 0,45	1,42 ± 0,67	p < 0,05
Мокрота	1,59 ± 0,37	0,96 ± 0,05	p < 0,05	1,62 ± 0,96	0,7 ± 0,03	p < 0,05
Одышка	2,7 ± 0,52	1,5 ± 0,49	p < 0,05	2,8 ± 0,48	1,3 ± 0,34	p < 0,05
Температура тела, °С	37,6 ± 0,41	36,6 ± 0,12	p < 0,05	37,8 ± 0,5	36,6 ± 0,31	p < 0,05
ЧДД	24 ± 0,9	18 ± 0,65	p < 0,05	25 ± 1,2	17 ± 0,82	p < 0,05
ЧСС	90 ± 7,53	73 ± 7,21	p < 0,05	89 ± 7,62	78 ± 8,16	p < 0,05
SaO_2 , %	93 ± 0,3	96 ± 1,10	p < 0,05	92 ± 0,5	97 ± 0,9	p < 0,05
Уровень С-реактивного белка, мг / л*	5,8 ± 0,07	4,52 ± 0,9	p < 0,05	6,1 ± 0,04	3,86 ± 0,6	p < 0,05
Уровень лейкоцитов в общем анализе крови, 10^9 Ед / л	7,21 ± 2,12	6,37 ± 1,3	p < 0,05	6,55 ± 3,73	5,19 ± 1,6	p < 0,05
СОЭ, мм/ч	14, 2 ± 0,9	10,4 ± 1,5	p < 0,05	15,1 ± 1,5	11,8 ± 0,9	p < 0,05

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SaO_2 – насыщение крови кислородом; $M \pm SD$ –



среднее и стандартное отклонение; р- статистическая значимость различий между первой и второй группой.

Как видно из таблицы, у пациентов обеих групп отмечены сопоставимые показатели основных клинических и лабораторных показателей. При включение в комплексную терапию антибактериальных препаратов как в первой, так и во второй группе больных улучшилась симптоматика заболевания: уменьшился кашель, одышка, выделение мокроты, нормализовалась температура тела, что свидетельствует об эффективности обеих препаратов - амоксициллин / клавулановой кислоты и цефиксима. При анализе лабораторных данных значимых проявлений системной воспалительной реакции не было выявлено. Уровень С-реактивного белка незначительно превышал границы нормы, а уровень лейкоцитов соответствовал значениям нормы для данной возрастной группы. В результате лечения в обеих группах продемонстрировано статистически значимое изменение всех рассматриваемых показателей ($p < 0,05$), однако статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

При изучении параметров спирографии были зарегистрированы следующие изменения (табл. 2).

Таблица 2. Динамика респираторной функции по показателю объема форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Группа больных	ОФВ ₁		р
	Исходно	Через дней 10 лечения	
1-я (n = 29)	73,80 (74,95- 76,65)	80,26 (79,18- 84,17)	$p < 0,05$
2-я (n = 33)	71,92 (73,96- 77,25)	81,15 (79,25- 85,12)	$p < 0,05$

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

Как видно из таблицы, при применении системных АБП в первой и второй группе отмечена тенденция показателя ОФВ₁ к нормализации, однако статистически значимых различий между группами не зарегистрировано.

В нашем исследовании проанализированы сроки назначения АБП. В группе лиц, получавших амоксициклина /клавулановая кислота, средние сроки терапии составили $7,9 \pm 2,1$ дня. При использовании цефиксима данный период составил $4,5 \pm 1,2$ дня. Таким образом, при включении в план лечения пациента с обострением ХОБЛ цефиксима сроки лечения



сокращаются на 3,6 дня, что обеспечивает клиническую и экономическую эффективность проводимой терапии и способствует увеличению приверженности лечению. Возможно это связано с тем, что цефиксим демонстрирует активность в отношении ведущих возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, в т. ч. и обострения ХОБЛ: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и (в большинстве случаев) *S. pneumoniae*.

При анализе побочных эффектов и нежелательных реакций при применении АБП в обеих группах отмечались различия. Так в первой группе, получавших амоксициллин / клавулановая кислота у 5 пациентов, в 17,2 % случаев отмечался дисбактериоз, а у 1 больного в 3,5 % случаев отмечалась аллергическая реакция, в связи с чем пришлось отменить препарат. Во второй группе, у 2 больных, в 6,06% случаях наблюдали дисбактериоз, других побочных эффектов не отмечалось.

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. Выбор наиболее подходящих АБП для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов: тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (пожилой возраст, низкие значения ОФВ₁, предшествующие частые обострения, сопутствующие заболевания) и предшествующей АБТ. По результатам проведенного исследования отмечена высокая клиническая эффективность в обеих группах пациентов, получавших антибактериальные препараты. Но в группе больных, получавших цефиксим были укорочены сроки антибактериальной терапии. И конечно возможность однократного приема – важное свойство цефиксима, обеспечивающее высокую комплаентность пациентов и, несомненно, эффективность лечения. Выбор того или иного препарата определяется наличием или отсутствием у пациента факторов риска этиологической значимости резистентных возбудителей и необходимо принимать во внимание данные об активности препарата *in vitro*; фармакокинетику и фармакодинамику, а также спектре побочных эффектов.

1. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Жестков А.В., Постникова Л.Б., Прозорова Г.Г., Хамитов Р.Ф., Уханова О.П., Шабанов Е.А. Актуальность применения опросников для врачей и пациентов



с хронической обструктивной болезнью легких с целью раннего выявления обострений. Помощь практическому врачу. 2017;10(5):79-89. DOI: 10.20969.

2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-39.

3. Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П.. Обострение хронической обструктивной болезни легких: роль и место антибиотиков. Фарматека. 2019;26(5):61-69. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.61-69>

4. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023>.

5. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Гайнитдинова В.В., Со А.К., Нуралиева Г.С. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив. 2018;12:68-75. doi.org/10.26442/00403660.2018.12. 000011.

6. Wang Yuanyuan; Pera Victor; Boezen H. Marike; Alffenaar Jan-Willem C.; Wilffert Bob; Groenwold Rolf H.H.; Hak Eelko. Real-World Effects of Antibiotic treatment on acute COPD exacerbations in outpatients: A cohort study under the pharmlines initiative. Respiration: 2022;101(6):553–564.

7. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. Антибиотики и химиотерапия, 2019;64:3–4.