

С.Н.Авдеев

Современные подходы к антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких

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

S.N.Avdееv

Current approach to antibacterial therapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibacterial therapy.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальная терапия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе, летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции [1]. Более того, летальность от ХОБЛ постоянно растет [2]. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди всех причин смерти и на 1-е – среди всех причин инвалидности у взрослых [2, 3].

Одной из непосредственных причин смерти больных ХОБЛ являются обострения заболевания [4]. По данным международной статистики, внутригоспитальная летальность больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, составляет 8 %, а через 1 год после обострения – 23 % [5]. Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [6]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Согласно руководству GOLD (2011), "обострение ХОБЛ – острое состояние, которое характеризуется ухудшением респираторных симптомов, выходящим за пределы обычных суточных колебаний и требующим коррекции плановой медикаментозной терапии" [7].

Частые обострения у больных ХОБЛ приводят к более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни больных и сопряжены с существенными экономическими расходами на лечение [8]. Более того, респираторные инфекции у пациентов с ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [9], повышают риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта [10].

Значение антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает в себя кислород и респираторную поддержку (при развитии острой дыхательной недостаточности),

бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды (ГКС) и антибиотики [7].

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные загрязнители [11, 12], однако примерно в 20–30 % случаев установить причины обострений не удается (рис. 1). Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют не типизируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [12]. Исследования, включавшие больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у таких больных чаще встречаются грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частое назначение антибиотиков (≥ 4 курсов за последний год), тяжелые обострения ХОБЛ и выделение *P. aeruginosa* в период предшествующего обострения или колонизация этим микроорганизмом в стабильную фазу заболевания [13].

Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения антибактериальных препаратов. Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в наши дни. Основным аргументом противников антибактериальной терапии (АБТ) при обострении ХОБЛ является возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая бронхов, и поэтому часто наступает спонтанная ремиссия обострения, даже без применения этиотропной терапии [14].

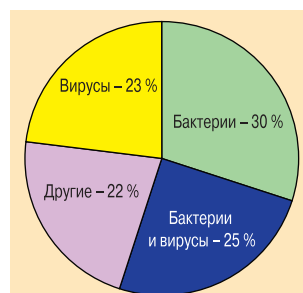


Рис. 1. Причины обострений ХОБЛ [11]

Однако получены убедительные доказательства необходимости применения АБТ при обострениях ХОБЛ, особенно при развитии тяжелых обострений. В одном из недавно выполненных мета-анализов, включавшем 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), было показано, что АБТ, по сравнению с плацебо, приводила к меньшему числу неудач терапии (отношение шансов (ОШ) – 0,25) и была ассоциирована с более низкой летальностью (ОШ – 0,20) в группе больных с тяжелым обострением ХОБЛ, требовавшим их госпитализации в стационар [15].

Показания к назначению антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ (~ 50 %), то важно определить показания к назначению АБТ при развитии обострений.

Современные руководства рекомендуют назначать антибиотики пациентам с наиболее тяжелыми обострениями ХОБЛ [7, 16, 17], например с I типом обострения по классификации *Anthonisen* (т. е. при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты), или со II типом (при наличии 2 из 3 перечисленных признаков) [18]. У больных с подобными сценариями обострения ХОБЛ антибиотики обладают наибольшей эффективностью, т. к. причиной таких обострений является бактериальная инфекция. Также антибиотики рекомендовано назначать пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [19].

Среди новых подходов к определению показаний к назначению АБТ необходимо отметить подходы на основе фенотипирования обострений ХОБЛ и определения уровней биомаркеров бактериальных инфекций.

Фенотипы обострений ХОБЛ

Знание потенциальных фенотипов обострений заболевания позволяет использовать наиболее подходящий подход к лечению и ведению больных. *M. Bafadhel et al.* провели исследование, целью которого явилось изучение биологических фенотипов обострений и выявление биомаркеров, ассоциированных с клиническими фенотипами обострений [20]. В данное проспективное обсервационное исследование были включены 145 пациентов с ХОБЛ (средний возраст – 69 лет, стаж курения – 49 пачек / лет). За 12 мес. наблюдения у 86 пациентов было зафиксировано 182 обострения ХОБЛ. В ходе анализа были определены следующие 4 биологических кластера обострений ХОБЛ: обострения, ассоциированные с бактериями (35 %), эозинофилией мокроты (24 %), вирусами (34 %), и 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 с бактериями, характеризовались увеличением числа нейтрофилов

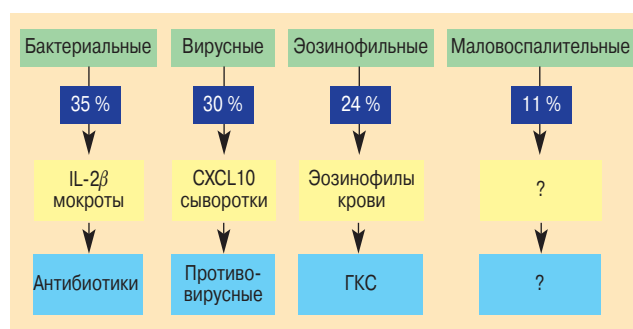


Рис. 2. Фенотипы обострений ХОБЛ [20]

в мокроте и периферической крови, повышением уровня микробной нагрузки. Наиболее значимым биомаркером бактериальных обострений был интерлейкин-1 β (IL-1 β) 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), пороговое значение – 2 % (чувствительность – 90 %, специфичность – 60 %).

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

Биомаркеры-предикторы бактериальных обострений ХОБЛ

Для проведения культурального анализа обычно требуется 24–48 ч, но данные сроки могут быть слишком длительными для принятия решения о терапии больных, находящихся в критическом состоянии, и не 100%-ная надежность результатов микробиологических анализов снижает их привлекательность. Опасения относительно недостаточной аккуратности существующих подходов к диагностике бактериальных инфекций и невозможность при использовании такой стратегии избежать чрезмерного назначения антибактериальных препаратов привели

к более широкому использованию биомаркеров, что может помочь улучшить диагностику и подходы к терапии обострений ХОБЛ. К числу таких, наиболее доступных и надежных на сегодня биомаркеров, можно отнести СРБ [21].

В исследовании *D.Dev et al.* показано, что уровень СРБ > 10 мг / л был у всех больных с доказанным инфекционным обострением ХОБЛ (средние значения – 103 ± 98 мг / л). Причем значительное повышение СРБ наблюдалось при обострении пневмококковой этиологии (156 мг / л). Сывороточный уровень СРБ коррелировал с лейкоцитозом периферической крови ($r = 0,44$; $p < 0,01$) и снижался на фоне лечения антибиотиками [22].

В проведенном нами исследовании приняли участие 123 пациента, госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ (среди них – 74 больных с продукцией гнойной мокроты, 26 – без продукции гнойной мокроты, 23 – с внебольничной пневмонией) [23]. Концентрация СРБ сыворотки крови у больных с обострением ХОБЛ и гнойной мокротой была достоверно выше, по сравнению с пациентами, страдающими обострением ХОБЛ с продукцией слизистой мокроты ($34,5 \pm 18,8$ мг / л vs $12,1 \pm 7,0$; $p < 0,001$). По данным ROC-анализа, сывороточный уровень СРБ, по сравнению с другими воспалительными маркерами (лейкоцитозом периферической крови, сывороточными концентрациями IL-6 и фактора некроза опухоли- α – TNF- α), являлся наиболее ценным и достоверным признаком наличия бронхиальной инфекции и пневмонии у больных с обострением ХОБЛ. Пороговый уровень СРБ

($\geq 16,5$ мг / л) при обострении ХОБЛ для диагностики бактериальной инфекции имел чувствительность 93 %, специфичность – 93 %.

Какие антибиотики назначать при обострениях ХОБЛ?

Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострений ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), частые обострения и сопутствующие заболевания) [24] и предшествующей АБТ [7, 16, 19]. Современные руководства по ведению больных ХОБЛ приводят различные рекомендации по выбору АБТ для больных с обострением ХОБЛ. Одна из таких классификационных схем терапии обострений ХОБЛ представлена на рис. 3 [25].

При неосложненных обострениях ХОБЛ рекомендовано назначение современных макролидов (азитромицин, кларитромицин), цефалоспоринов (цефуроксим и др.) и доксициклина [25]. Однако необходимо отметить достаточно высокую резистентность *S. pneumoniae* к тетрациклинам, в т. ч. к доксициклину [26].

По данным мета-анализа *I.I.Siempos et al.*, основанного на 19 РКИ (7 405 больных), при обострении ХОБЛ бактериологическая эффективность макролидов оказалась достоверно ниже, по сравнению с фторхинолонами (ОШ – 0,47, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,31–0,69) [27]. Макролиды при лечении обострения ХОБЛ характеризуются недостаточной активностью по отношению *H. influenzae*.



Рис. 3. Алгоритм применения антибиотиков при обострениях ХОБЛ [25]

Несмотря на то, что во многих сравнительных исследованиях была показана неплохая клиническая и бактериологическая эффективность макролидов при обострении ХОБЛ [28, 29], следует помнить, что в основном это были больные с нетяжелыми обострениями, при которых высок риск спонтанного улучшения [18], а доля *H. influenzae* среди возбудителей обострений ХОБЛ относительно мала [30]. Кроме того, определенный вклад в клиническую эффективность макролидов могут вносить и их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [31]. По данным версии "Экспертных правил по тестированию антимикробной чувствительности" (2008) – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, *H. influenzae* обладает природной резистентностью к макролидам [32].

В большинстве международных и национальных руководств приводятся рекомендации по выбору в качестве препаратов первой линии для больных с осложненными обострениями ХОБЛ либо амоксициллина / клавуланата, либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацина или моксифлоксацина) [7, 17], однако строгих сравнительных исследований данных препаратов ранее не проводилось.

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, включая мультирезистентные штаммы [33]. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность и в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточных патогенов [34]. Установлено, что левофлоксацин в дозе 750 мг в сутки обладает достаточной активностью по отношению к синегнойной палочке [35]. Длительный период полувыведения препаратов и постбиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки. Удобный режим дозирования значительно повышает комплаенс больных к проводимой терапии [36]. Наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм у левофлоксацина и моксифлоксацина позволяет использовать их в ступенчатой схеме терапии. Высокая клиническая и микробиологическая эффективность новых фторхинолонов при обострении ХОБЛ была продемонстрирована в крупных РКИ [37–39].

Во многих клинических рекомендациях по лечению обострений ХОБЛ амоксициллин / клавуланат (АМК) рассматривается как наиболее часто назначаемый препарат [40, 41]. Достоинствами АМК являются его высокая биодоступность при приеме внутрь, хорошее проникновение в различные ткани и жидкости организма, широкий спектр антибактериальной активности (по отношению к грамотрицательным возбудителям, способным к продукции β -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторым энтеробактериям (*Klebsiella pneumoniae* и др.), метициллино-чувствительным *Staphylococcus aureus* и неспорообразующим анаэробам) [42], а также доказанная эффективность АМК во многих хорошо спланированных РКИ [27, 43].

A. Canut et al. создали модель терапевтических исходов АБТ при обострении ХОБЛ (модель ТОМ – *Therapeutic Outcome Model*), учитывавшую такие параметры, как пропорция больных с небактериальными причинами обострения ХОБЛ, вероятность спонтанного разрешения обострения, распространенность различных бактериальных патогенов при обострении ХОБЛ, антибактериальная эффективность различных антибиотиков (в соответствии с критериями фармакокинетики / фармакодинамики) [44]. Согласно данной модели, прогнозируемая клиническая эффективность АМК в дозе 875 / 125 мг 3 раза в сутки составила 92,2 % для *S. pneumoniae*, 96 % – для *H. Influenzae*, 100 % – для *M. catarrhalis*.

По данным фармакоэкономического обсервационного исследования *C. Llor et al.*, назначение АМК при обострениях ХОБЛ сопровождалось меньшими затратами, по сравнению с использованием кларитромицина: только у 8,2 % больных, получавших АМК, по сравнению с 19,4 % пациентов, получавших кларитромицин, стоимость лечения обострения превысила 150 евро [45]. В многофакторном анализе АМК, независимо от других факторов, ассоциировался с меньшими затратами на лечение (ОШ – 0,21; 95%-ный ДИ – 0,1–0,4).

Существенным достижением фармакологии стало создание диспергированных (растворимых) лекарственных форм антибиотиков, в частности растворимой формы АМК (Флемоклав Солютаб). При использовании диспергированных таблеток Солютаб отмечена более стабильная и предсказуемая абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике, по сравнению с традиционной формой АМК (таблетки, покрытые оболочкой) [46]. Более полное и стабильное всасывание АМК обеспечивает не только меньшее раздражающее воздействие на слизистую желудочно-кишечного тракта и проявление наиболее благоприятного антибиотического эффекта, но также значительно снижает времена нахождения амоксициллина в кишечнике, а следовательно, сводит к минимуму его негативное действие на кишечную микрофлору [47, 48]. По данным российских исследователей, использование АМК в форме Солютаб может сократить продолжительность лечения обострения ХОБЛ до $5,9 \pm 1,0$ дней, по сравнению с $6,8 \pm 2,5$ днями при использовании оригинального препарата [49]. При назначении АМК в форме диспергированных таблеток частота побочных эффектов была достоверно ниже, по сравнению с традиционной формой АМК, и составила 15 % и 31 % соответственно [49].

Новые данные сравнения различных антибиотиков при обострении ХОБЛ

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования MAESTRAL, главной целью которого являлось сравнение эффективности АМК в дозе 875 / 125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и моксифлоксацина, 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, при амбулаторном лечении обострений ХОБЛ у пациентов с высоким риском неэффективности антибакте-

риальной терапии [50, 51]. В исследование были включены 1 372 амбулаторных больных с обострением ХОБЛ I типа по классификации *Anthonisen*. Средний возраст пациентов составил 69 лет, средний ОФВ₁ – 36 %. У подавляющего большинства больных имелись сопутствующие заболевания (~ 80 %), 35 % всех пациентов с ХОБЛ во время обострения получали системные ГКС [51].

Число клинических неудач в обеих группах терапии было практически одинаковым, в группе моксифлоксацина оно составило 20,6 %, а в группе АМК – 22,0 % (рис. 4). Клинические неудачи терапии чаще наблюдались у больных, получавших терапию системными ГКС (26,4 % vs 32,8 % в группах моксифлоксацина и АМК соответственно; $p = 0,168$), по сравнению с пациентами, их не получавшими (17,7 % vs 15,8 % соответственно; $p = 0,505$).

В целом среди пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией клиническое излечение на 8-й нед. после терапии чаще наблюдалось у пациентов с бактериальной эрадикацией к концу курса АБТ (79,7 % vs 54,7 %; $p < 0,0001$). Такие результаты были закономерны как при терапии моксифлоксацином (84,3 % vs 53,4 %; $p < 0,0001$), так и при терапии АМК (74,6 % vs 55,7 %; $p = 0,0007$).

В обеих группах антибактериальной терапии наблюдалось улучшение функциональных легочных показателей (0,207 л vs 0,177 л соответственно). Также в течение 8 нед. исследования отмечено значительное улучшение качества жизни пациентов, при сравнении динамики результатов шкалы SGRQ не было обнаружено отличий между группами моксифлоксацина и АМК (снижение – на 20,5 и 20,4 балла соответственно).

Оба режима терапии хорошо переносились больными, наиболее часто нежелательные явления были связаны с желудочно-кишечным трактом, но ни в одной из групп терапии их число не превышало 2 %. Число госпитализаций также оказалось сходным в обеих группах терапии (6,1 % и 7,0 % в группах моксифлоксацина и АМК соответственно; $p = 0,48$), различия были статистически недостоверны.

Данные результаты подчеркивают важность бактериальной эрадикации для предотвращения реци-

дивов [52, 53] и являются подтверждением гипотезы о том, что продолжающееся воспаление дыхательных путей, вызванное персистирующей инфекцией, является основной причиной рецидивов и частых обострений [25]. Среди факторов, ассоциированных с положительной бактериальной культурой перед началом антибактериальной терапии, отмечены следующие: возраст > 65 лет, ОФВ₁ < 30 % и отсутствие предшествующей терапии антибиотиками.

Литература

1. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–1276.
2. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
3. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
4. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J., et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
5. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–467.
6. 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.
7. 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 2011. www.goldcopd.org
8. Donaldson G.C., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: epidemiology. *Thorax* 2006; 61: 164–168.
9. 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.
10. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2611–2618.
11. 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.
12. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD* 2006; 3: 109–115.
13. 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.
14. Hirschmann J.V. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118: 193–203.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

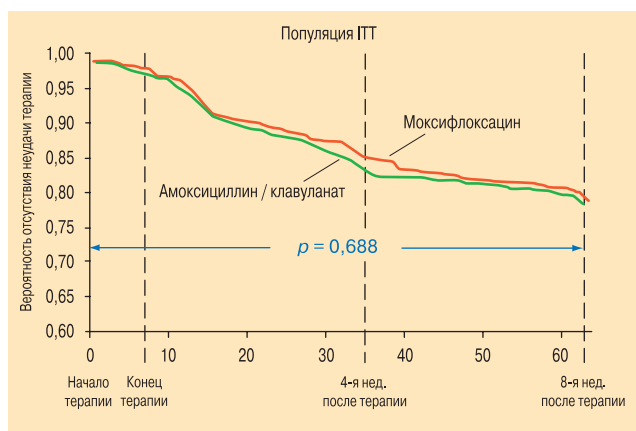


Рис. 4. Время до клинической неудачи после терапии обострений ХОБЛ моксифлоксацином и амоксициллином / клавуланатом [50]

20. *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.
21. *Weis N., Almdal T.* C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17: 88–91.
22. *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.
23. *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. *Урал. мед. журн.* 2008; 13: 19–24.
24. *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.
25. *Martinez F., Han M., Flaherty K., Curtis J.* Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Anti Infect. Ther.* 2006; 4: 101–124.
26. *Козлов П.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). *Клин микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010; 12 (4): 329–341.
27. *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.
28. *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.
29. *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.
30. *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.
31. *Rubin B.K.* Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Amer. J. Med.* 2004; 117(9A): 2S–4S.
32. EUCAST Expert rules in antimicrobial susceptibility testing, version 1, April 2008. <http://www.EUCAST.org>
33. *O'Donnell J.A., Gelone S.P.* The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
34. *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.
35. *Bonfiglio G.* Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Chemotherapy* 2001; 47: 239–242.
36. *Greenberg R.N.* Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.* 1994; 6: 592–599.
37. *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.
38. *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.
39. *Wilson R., Allerga 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): 953–964.
40. *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.
41. *McIvor R.A.* Antibiotics in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55: 15–16, 19–21.
42. *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.: Боргес; 2002. 47–55.
43. *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.
44. *Canut A., Martun-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.
45. *Llor C., Naberan K., Cots J.M. et al.* Risk factors for increased cost of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42: 175–182.
46. *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.
47. *Карнов О.И.* Флемоклав Солютаб – новая лекарственная форма амоксициллина / клавуланата в лечении синусита. *Клиническая фармакология и терапия* 2006; 15 (4): 1–4.
48. *Cortvriendt W.R., Verschoor J.S., Hesse W.* Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 977–979.
49. *Гучев И.А., Козлов П.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.
50. *Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al.* A novel study design for antibiotic trials in acute exacerbations of COPD: MAESTRAL methodology. *Int. J. COPD* 2011; 6: 373–383.
51. *Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al.* Moxifloxacin vs amoxicillin / clavulanic acid in outpatient AECOPD: MAESTRAL results. *Eur. Respir. J.* erj00903-2011; published ahead of print December 1, 2011, doi:10.1183/09031936.00090311.
52. *White A.J., Gompertz S., Bayley D.L. et al.* Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 680–685.
53. *Chodosh S.* Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 127: 2231–2236.

Сведения об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел./ факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 06.06.2012

© Авдеев С.Н., 2012

УДК 616.24-036.12-085.281