

С.Н.Козлов

ПОЗИТИВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

POSITIVE TENDENCY AND PROBLEMS OF OUTPATIENT TREATMENT OF CHRONIC
BRONCHITIS EXACERBATION: RESULTS OF A PHARMACOECONOMIC TRIAL

S.N.Kozlov

Summary

A comparative analysis of medication in chronic bronchitis exacerbation was performed based on medical histories during 1998 to 2001. Positive shifts were found regarding to rarer administration of obsolete antimicrobials with insufficient activity against common pathogens and high toxicity and to rarer application of drugs with not proven clinical efficacy in this disease. Current problems were quite total antibacterial therapy, choice of antibiotics not considering sensitivity of the pathogen, underestimation of a role of bronchodilating therapy.

Резюме

Проведен сравнительный анализ фармакотерапии обострения хронического бронхита (ХБ) по данным амбулаторных карт за 1998 и 2001 гг. Выявленные позитивные сдвиги касаются уменьшения частоты применения устаревших антибактериальных препаратов, обладающих недостаточной активностью в отношении основных возбудителей и характеризующихся высокой токсичностью, а также сокращения использования лекарственных средств с недоказанной при данном заболевании клинической эффективностью. К числу сохраняющихся проблем следует отнести назначение антибактериальной терапии подавляющему большинству пациентов, выбор антибактериальных препаратов без учета антибиотико-резистентности, недооценка роли бронхолитиков в терапии обострения ХБ.

Хронический бронхит (ХБ) — широко распространенное заболевание, характеризующееся растущим уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Так, в большинстве развитых стран ХБ страдают от 3 до 17 % населения, в то время как распространенность ХБ в экономически менее благополучных странах варьируется от 13 до 27 % [2]. В США ХБ поражает каждого 5-го взрослого жителя, являясь 4-й по частоте причиной смертности взрослого населения [3].

Как правило, пациенты с ХБ попадают в поле зрения врачей в период обострения заболевания. Обострения ХБ вызывают или усугубляют бронхиальную обструкцию и ведут к нарастанию всех признаков болезни. Значительная часть пациентов с обострением хронического бронхита (ОХБ) получает лечение в амбулаторных условиях. От адекватности такого лечения во многом зависит замедление прогрессирования морфологических изменений в дыхательных путях (преимущественно необратимых), свойственных ХБ, и предупреждение осложнений, что, в свою очередь, благоприятно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [1, 4, 5]. В решении этих задач важное место принадлежит фармакотерапии.

Цель исследования — получение объективной информации о применении лекарственных средств (ЛС) при амбулаторном лечении пациентов с ОХБ в г. Смоленске и оценка изменений в тактике терапии за период с 1998 по 2001 гг.

Материалы и методы

Работа выполнялась на базе 4 городских поликлиник, в каждой из которых последовательно отбирались и анализировались амбулаторные карты пациентов старше 16 лет, обращавшихся в 1998 и 2001 гг. за медицинской помощью по поводу ОХБ.

На каждый случай ОХБ заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которой указывались демографические данные пациента, особенности медицинского анамнеза, назначавшиеся ЛС, режим их применения, длительность и эффективность лечения. Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы *Pharmacotheapeutic Data Analysis* (С.Н.Козлов, Б.Б.Макушкин), разработанной на основе базы управления данными *Microsoft Access*. Для кодирования ЛС использовалась классификация АТС (*Anatomical Therapeutic*

Chemical), а диагнозов — МКБ-10. Статистический анализ выполнялся посредством компьютерной программы Excel для Windows 2000.

Результаты исследования

В анализ за 1998 г. было включено 100 случаев ОХБ у пациентов в возрасте от 21 до 70 лет (в среднем $49,0 \pm 10,0$), из них 51 % мужчин и 49 % женщин, а за 2001 г. — 146 случаев ОХБ у пациентов в возрасте от 18 до 90 лет (в среднем $56,1 \pm 16,5$), из них 43,1 % мужчин и 56,9 % женщин.

Исследование показало, что антибактериальные препараты (АБП) для системного применения были наиболее часто используемой группой ЛС как в 1998 г. (96 % пациентов), так и в 2001 г. (94,5 % пациентов) (рис. 1).

Из антибиотиков в 1998 г. чаще всего назначали Доксициклин — у 26,0 %, Гентамицин — у 25,0 %, Ампициллин — у 22,9 % и Ко-тримоксазол — у 20,8 % пациентов, а в 2001 г. — Доксициклин — у 34,0 %, Амоксициллин — у 30,4 % и Ципрофлоксацин — у 21,5 % пациентов (рис. 2).

Один АБП на курс лечения получали в 1998 г. 84,8 %, в 2001 г. — 76,7 % пациентов, остальные пациенты получали несколько антибактериальных препаратов. Внутрь АБП назначались в 1998 г. в 88 %, в 2001 г. — в 91,5 % случаев, парентерально — в 12 % и 6,7 % случаев соответственно. Средняя длительность курса антибактериальной терапии составила в 1998 г. $8,2 \pm 3,4$ дня, в 2001 г. — $7,7 \pm 3,5$ дня.

Отхаркивающие и муколитические препараты являлись 2-й по частоте назначения группой ЛС. Они применялись у 83,0 % пациентов в 1998 г. и у 78,1 % — в 2001 г. Следующее место по частоте применения занимали бронхолитики. Их назначали 50 % пациентов в 1998 г. и 45,2 % — в 2001 г. Структура применявшихся бронхолитиков в 1998 и 2001 гг. была сходной. Наиболее часто использова-

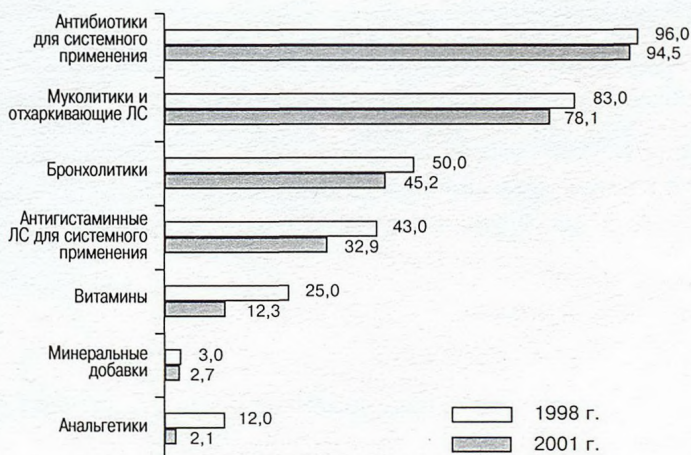


Рис. 1. Группы ЛС, наиболее часто применявшиеся у пациентов с обострением хронического бронхита, %

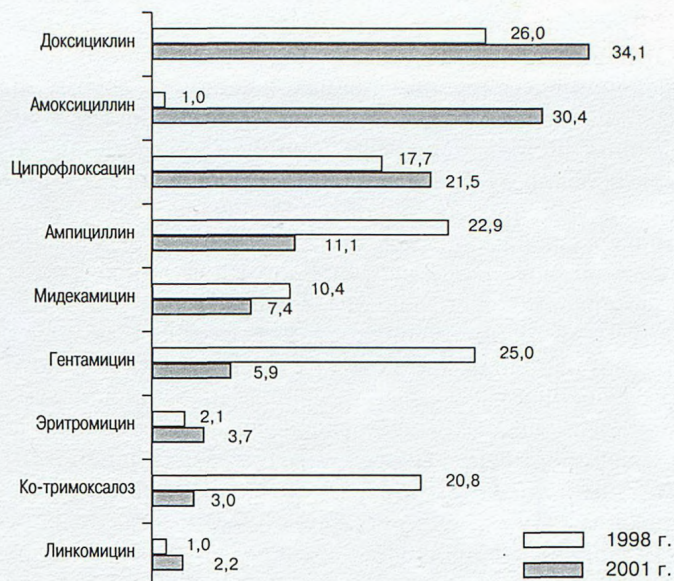


Рис. 2. Частота применения антибиотиков при обострении хронического бронхита, %

лись препараты теофиллина, причем в основном препарат короткого действия — Аминофиллин. Значительно реже применялись М-холинолитики (ипратропиум бромид) и β_2 -агонисты короткого действия (рис. 3). Среди ЛС других групп было выявлено достаточно частое назначение антигистаминных препаратов (в 1998 г. — у 43 %, в 2001 г. — у 32,9 % пациентов) и витаминов (25 % и 12,3 % случаев в 1998 и 2001 гг. соответственно).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что антибактериальные препараты (АБП) остаются основным компонентом терапии ОХБ в поликлиниках Смоленска, хотя их значение при данной патологии неоднозначно.

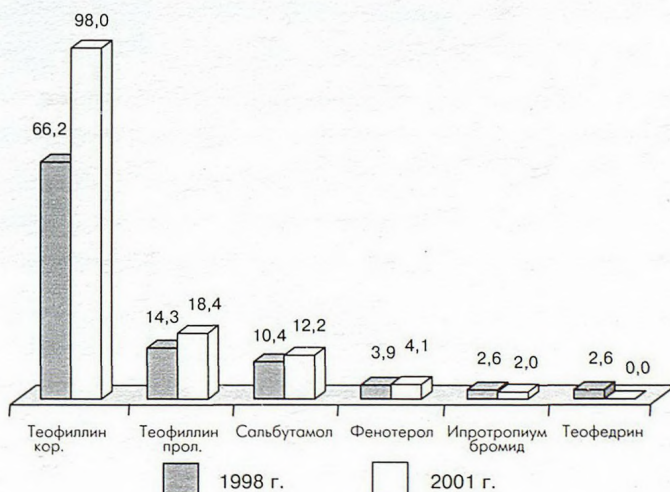


Рис. 3. Структура назначения бронхолитиков при обострении хронического бронхита, %

Так, известно, что значительное число случаев ОХБ имеют в своей основе неинфекционное или инфекционное вирусное происхождение и потому не должны лечиться антибиотиками. Бактериальная инфекция может являться причиной обострения ХБ как правило не более чем в 50 % случаев [6, 7]. Кроме того, в процесс воспаления вовлекается обычно только слизистая оболочка бронхиального дерева, и поэтому возможно наступление спонтанной ремиссии даже без этиотропной терапии [8].

Тем не менее опубликованные в 1995 г. результаты мета-анализа клинических исследований, в которых оценивалась эффективность применения АБП при ОХБ, показали небольшое, но статистически достоверное преимущество АБП перед плацебо [9]. N.R.Anthonisen et al. удалось продемонстрировать связь между степенью тяжести ОХБ и эффективностью антибактериальной терапии [8]. Исходя из результатов этого исследования, назначение АБП рекомендуется пациентам при наличии 2 или 3 классических "виннипегских" критериев ОХБ (усиление одышки, увеличение объема мокроты и ее гнойного компонента) [8].

Не менее важной задачей при лечении ОХБ является выбор адекватного препарата для антибактериальной терапии. Разделение пациентов на группы в зависимости от клинического варианта ОХБ позволяет ориентировочно предположить этиологическую роль различных микроорганизмов в развитии обострения, что, в свою очередь, может служить основанием для выбора АБП [10].

В 1-ю группу входят пациенты до 65 лет с простым (неосложненным) ХБ, имеющие показатель ОФВ₁ более 50 % от должных величин и менее 4 обострений в год, во время которых увеличивается объем отделяемой мокроты и она приобретает гнойный характер [10]. Учитывая, что основными этиологически значимыми микроорганизмами для пациентов этой группы являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, препаратами выбора считаются аминопенициллины (амоксциллин). В качестве альтернативы можно рассматривать макролиды (азитромицин, кларитромицин) и тетрациклины (доксциклин), однако следует учитывать, что в последние годы существенно возросла частота выделения тетрациклинорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* [11]. При неэффективности терапии могут быть использованы ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [10].

2-ю группу составляют пациенты с осложненным ХБ. Во время обострения они имеют более выраженные симптомы (усиление кашля, количества мокроты и гнойного характера мокроты), характеризуются более существенными функциональными нарушениями (ОФВ₁ менее 50 % от должных величин), возраст пациентов обычно более 65 лет, они имеют 4 и более обострений ХБ в год и часто сопутствующую

патологию. Обострение ХБ у пациентов этой группы, кроме указанных выше возбудителей, могут провоцировать *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, причем часто встречается резистентность к β -лактамам антибиотикам, обусловленная продукцией β -лактамаз. Для терапии ОХБ у этих пациентов рекомендованы ингибиторозащищенные пенициллины, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим, цефуроксим-аксетил). При неэффективности могут использоваться цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [10].

3-я группа пациентов с хронической бронхиальной инфекцией характеризуется постоянной продукцией гнойной мокроты, значительным полиморбидным фоном, частыми тяжелыми обострениями, ОФВ₁ менее 50 %. Основными этиологически значимыми микроорганизмами являются те же, что и во 2-й группе, кроме того, возрастает роль синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*). Для лечения таких пациентов рекомендуется использовать антисинегнойные цефалоспорины 3–4-го поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) или фторхинолоны (ципрофлоксацин), либо карбапенемы (меропенем).

Результаты проведенного нами исследования показали, что в Смоленске наиболее "популярным" АБП при лечении ОХБ и в 1998, и в 2001 гг. оказался доксициклин (рис. 2). Как наиболее приемлемый из препаратов тетрациклинового ряда, доксициклин по-прежнему сохраняет клиническое значение при лечении неосложненного ОХБ, однако, как уже указывалось, резистентность к нему *Streptococcus pneumoniae* возрастает [11].

Из положительных сдвигов, произошедших за 3 года, следует отметить, что амоксициллин, обладающий существенными преимуществами перед ампициллином по биодоступности и профилю безопасности [12], стал назначаться в 2001 г. значительно чаще (30,4 %), чем в 1998 г. (2 %). Гентамицин, который характеризуется низкой активностью в отношении основных возбудителей ОХБ, плохо проникает в бронхиальный секрет, может вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР), а также не имеет лекарственной формы для приема внутрь [13], что ограничивает его пригодность для применения в амбулаторной практике, стал использоваться гораздо реже (5,9 % в 2001 г., по сравнению с 25 % в 1998 г.). Кроме того, значительно сократилось применение ко-тримоксазола (3 % в 2001 г., по сравнению с 20,8 % в 1998 г.). Способность этого препарата вызывать развитие серьезных НЛР (особенно у пожилых пациентов), распространение резистентных к нему штаммов респираторных патогенов, а также появление более безопасных АБП с превосходящей эффективностью диктуют необходимость ограничения применения этого препарата для терапии ОХБ.

В то же время частота назначения ципрофлоксацина в 2001 г. несколько возросла (21,5 %, по сравнению с 17,7 % в 1998 г.). Учитывая частую встре-

чаемость в стационарах синегнойной флоры, широкую распространенность в популяции туберкулезной инфекции и достаточно высокую активность ципрофлоксацина в отношении соответствующих возбудителей, следует, по всей видимости, ограничить использование данного препарата при лечении неосложненного ОХБ в целях предупреждения антибиотикорезистентности.

Так как основу большинства клинических проявлений ХБ определяет обструкция дыхательных путей, бронхолитики традиционно рассматриваются в качестве базисных препаратов в лечении ОХБ. Их применение уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов [1, 5].

Наиболее эффективными бронходилататорами при ХБ являются М-холинолитики и селективные β_2 -агонисты, которые в зависимости от степени тяжести клинического течения ХБ используются в виде монотерапии или в комбинации. Если применение М-холинолитиков и β_2 -агонистов не позволяет контролировать симптомы ХБ, дополнительно могут назначаться метилксантины.

Как показывают результаты исследования, в поликлиниках Смоленска бронхолитики назначаются менее чем у половины пациентов с ОХБ, причем ведущими в структуре их назначения являются короткодействующие препараты теофиллина. Несмотря на достаточно выраженную бронходилатацию и ряд дополнительных благоприятных эффектов теофиллина (улучшение функции дыхательной мускулатуры, мукоцилиарного транспорта, стимуляцию дыхательного центра и т. д.), его применение в мире в последние годы существенно сократилось. Это связано с узким терапевтическим диапазоном, вариабельной фармакокинетикой, высокой вероятностью НЛР и лекарственных взаимодействий, свойственных теофиллину [14].

Несмотря на противоречивые данные об эффективности применения ЛС, влияющих на реологию бронхиального секрета при ХБ, врачи традиционно "доверяют" этим препаратам, широко назначая их пациентам, особенно в период обострения. Как показывает проведенное нами исследование, частота применения муколитиков и отхаркивающих ЛС при ОХБ составила в 1998 г. 83,0 %, а в 2001 г. — 78,1 %.

Данные обзора 22 плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности пероральных муколитиков у пациентов с ХБ, назначавшихся в течение нескольких месяцев, свидетельствуют о том, что их применение способствует незначительному уменьшению частоты последующих обострений, сокращает сроки временной нетрудоспособности, связанной с ХБ и его обострениями, но не влияет на функцию внешнего дыхания [5]. Вероятно, подход к использованию этой группы ЛС у пациентов с ОХБ должен быть индивидуальным. Следует учитывать,

что заметный клинический эффект при пероральном применении муколитиков (амброксол, бромгексин) наблюдается не ранее 4–6 дней приема, а ацетилцистеин при ОХБ должен назначаться осторожно в связи с возможностью усиления бронхоспазма [5].

Необходимо отметить, что частота назначения ЛС с недоказанной клинической эффективностью при ОХБ (антигистаминные препараты, витамины, минеральные добавки) имеет тенденцию к снижению, однако все еще остается высокой.

Согласно результатам проведенного исследования глюкокортикоиды при лечении ОХБ практически не использовались. Скорее всего это связано с тем, что в настоящее время не существует общепринятой точки зрения на тактику применения системных и ингаляционных глюкокортикоидов при ХБ.

Выводы

1. Благодаря появлению в последние годы целого ряда руководств и методических рекомендаций по терапии инфекций дыхательных путей в лечении ОХБ в поликлинических условиях наметились определенные положительные сдвиги:
 - значительно сократилась частота назначения устаревших АБП, обладающих высокой токсичностью и недостаточной активностью в отношении наиболее значимых возбудителей;
 - уменьшилось применение ЛС с недоказанной клинической эффективностью.
2. Существенными проблемами остаются:
 - назначение антибактериальной терапии подавляющему большинству пациентов с ОХБ вне зависимости от роли бактериального фактора в возникновении обострения;
 - недостаточно частое назначение бронхолитиков, применение преимущественно теофиллинов короткого действия;
 - назначение АБП без учета данных о состоянии и перспективах развития антибиотикорезистентности в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reynolds H.Y. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. 5-th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 706–710.
2. Ball P., Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison. Chest 1998; 113: 199–204.
3. Chodosh S. Role of antimicrobials in the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Infect. Med. 1999; 16: 8–20.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999. 6–7, 26–35.
5. Madison J.M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1998; 352: 467–473.
6. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита. Consilium Medicum 2000; 2: 418–426.
7. Anzueto A., Niederman M.S., Tilotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin

- 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis Study Group. Clin. Ther. 1998; 20: 885–900.
8. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196–204.
9. *Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D.* Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. J.A.M.A. 1995; 273: 957–960.
10. *Grossman R.* Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1997; 112 (suppl.): 310S–313S.
11. *Страчунский Л.С., Богданович Т.М.* Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Бопре; 2002. 32–39.
12. *Mandell G.L., Perti W.A. Jr.* Penicillins, Cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. eds. The pharmacological basis of therapeutics. 9-th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 1073–1102.
13. *Gilbert D.N.* Aminoglycosides. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. 5-th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 307–336.
14. *Serafin W.E.* Drugs used in the treatment of asthma. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., eds. The pharmacological basis of therapeutics. 9-th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 659–682.

Поступила 04.12.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-036.12-06:616.131-008.331.1-07

Я.Н.Шойхет, Т.В.Беднаржевская, Н.Я.Лукьяненко

ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет;
Алтайский краевой пульмонологический центр, г. Барнаул

DETECTION OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Ya.N.Shoikhet, T.V.Bednarzhevskaya, N.Ya.Luk'yanenko

Summary

Pulmonary artery pressure (PAP) was assessed using echocardiography and diameter of the pulmonary trunk was measured using computed tomography in 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 18 patients with bronchial asthma (BA) and 12 patients with bronchiectasis (BE). Statistically significant difference was found between the mean PAP in the patients studied and that in healthy. PAP values in the COPD and BA patients were higher than those in the BE patients. The PAP increase in patients with BE and BA was functional. The PAP higher 30 mm Hg in the COPD patients was accompanied by dilation of the pulmonary trunk which evidenced the organic nature of the pulmonary hypertension.

Резюме

Проведено исследование давления в легочной артерии по данным эхоплеркардиографии и измерение диаметра ствола легочной артерии при компьютерной томографии у 35 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 18 больных с бронхиальной астмой (БА) и 12 — с бронхоэктатической болезнью (БЭБ). Выявлено статистически значимое отличие среднего давления в легочной артерии (ДЛА) у больных изучаемых нозологий по сравнению со здоровыми, превышение уровня ДЛА у пациентов с ХОБ и БА над аналогичным показателем больных БЭБ. Повышение давления в легочной артерии у больных БА и БЭБ было преимущественно функциональным. При ХОБ давление в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. сочеталось с увеличением диаметра легочного ствола, что характеризует органический характер легочной гипертензии.

Для хронических заболеваний легких (ХЗЛ) — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА) и бронхоэктатической болезни (БЭБ) — характерно нарушение функции внешнего дыхания, которое вследствие альвеолярной гипоксии и гиперкапнии приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и, как следствие,

к формированию легочной гипертензии. Легочная гипертензия может быть как функциональной, то есть обратимой, так и органической, за счет необратимых морфологических изменений. Выраженность легочной гипертензии зависит от вида легочного заболевания, степени его тяжести, фазы процесса. Гипертрофия правых отделов является поздним симптомом