

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Аллергический ринит**

**Новые ингаляционные  
устройства для терапии  
хронической  
обструктивной  
болезни легких**

**Как долго  
лечить пациентов  
с внебольничной  
пневмонией? В фокусе –  
короткие курсы  
антимикробной терапии**

**Дышите глубже, или  
Проблемы большой  
пятерки**

**Рациональная  
антибактериальная  
терапия – путь  
к сохранению  
активности антибиотиков**



**№ 12 (90), 2017**

**Пульмонология  
Аллергология**





## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ** СПИОЛТО РЕСПИМАТ

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ** Нет

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА** Раствор для ингаляций в комплекте с ингалятором РЕСПИМАТ

**Состав** 1 ингаляция содержит активные вещества – тиотропия бромид 2,5 мкг (эквивалентно 3,124 мкг тиотропия бромида моногидрата), олодатерол 2,5 мкг (эквивалентно 2,736 мкг олодатерола гидрохлорида), 2 ингаляции соответствуют 1 терапевтической дозе  
**вспомогательные вещества:** бензалкония хлорид (50% раствор), династрия эдетат, 1М кислота хлороводородная, вода очищенная.

**ОПИСАНИЕ** Прозрачная, бесцветная жидкость.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Поддерживающая бронхорасширяющая терапия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) направленная на облегчение симптомов.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ предназначен только для ингаляций. Картридж может использоваться только с ингалятором РЕСПИМАТ.

2 ингаляции через ингалятор РЕСПИМАТ составляют 1 терапевтическую дозу.

**Взрослые** – рекомендуемая доза составляет две ингаляционные дозы через ингалятор РЕСПИМАТ, что соответствует 5 мкг тиотропия бромида и 5 мкг олодатерола, один раз в день, в одно и то же время дня.

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

**Пожилым пациентам** необходимо использовать препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

**Пациенты с нарушениями функции почек и печени** СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит тиотропий, преимущественно выводимый почками, и олодатерол, который преимущественно метаболизируется в печени.

**Пациенты с нарушениями функции печени** Пациенты с легкой или умеренной печеночной недостаточностью могут применять рекомендованную дозу препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

Данные о применении препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ у пациентов с острой печеночной недостаточностью отсутствуют.

**Пациентам с нарушениями функции почек** необходимо использовать препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. Однако пациентам с умеренной или острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤50 мл/мин.) СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел Особые указания).

СПИОЛТО РЕСПИМАТ также содержит олодатерол. Данные о применении олодатерола у пациентов с острой почечной недостаточностью ограничены.

**Дети** Нет данных по использованию препарата у детей (до 18 лет).

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ** Данный лекарственный препарат является предметом дополнительного мониторинга для выявления новой информации о безопасности препарата.

Просим медицинских специалистов сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях.

Многие из нижеперечисленных нежелательных явлений могут быть следствием антихолинергических свойств тиотропия бромида или бета<sub>2</sub>-адренергических свойств олодатерола, являющимися активными компонентами препарата.

Побочные действия определены со следующей частотой: очень часто: ≥1/10; часто: ≥1/100 <1/10; нечасто: ≥1/1,000 <1/100; редко: ≥1/10,000 <1/1,000; очень редко: <1/10,000; неизвестно: невозможно оценить на основании доступных данных.

Системно-органный Класс	Побочная реакция	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринофарингит	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Обезвоживание	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Нечасто
	Бессонница	Нечасто
	Головная боль	Нечасто
Нарушения со стороны органов зрения	Нечеткость зрения	Редко
	Глаукома	Неизвестно
	Повышенное внутриглазное давление	Неизвестно

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Фибрилляция предсердий	Нечасто	
	Учащенное сердцебиение	Нечасто	
	Тахикардия	Нечасто	
	Суправентрикулярная тахикардия	Редко	
Нарушения со стороны сосудов	Гипертония	Нечасто	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	
	Дисфония	Редко	
	Носовое кровотечение	Редко	
	Ларингит	Редко	
	Фарингит	Редко	
	Бронхоспазм	Неизвестно	
	Синусит	Неизвестно	
	Сухость во рту	Часто	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор	Нечасто	
	Гингивит	Редко	
	Тошнота	Редко	
	Орофарингеальный кандидоз	Редко	
	Кишечная непроходимость, паралитический илеус	Неизвестно	
	Зубной кариес	Неизвестно	
	Дисфагия	Неизвестно	
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Неизвестно	
	Воспаление языка	Неизвестно	
	Стоматит	Неизвестно	
	Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани, нарушения со стороны иммунной системы	Ангioneвротический отек	Редко
		Крапивница	Редко
		Гиперчувствительность	Редко
Зуд		Редко	
Анафилактическая реакция		Неизвестно	
Сыпь		Неизвестно	
Сухость кожи		Неизвестно	
Кожная инфекция и кожная язва		Неизвестно	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине <sup>1</sup>	Редко	
	Артралгия	Редко	
	Опухание сустава	Неизвестно	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочеиспускания	Редко	
	Дизурия	Редко	
	Инфекция мочевыводящих путей	Неизвестно	

Антихолинергические эффекты могут усиливаться с возрастом пациента.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Гиперчувствительность к любому из активных компонентов препарата, атропину или его производным (ипратропию, окситропию) или к любому из вспомогательных веществ препарата

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** Хотя никаких официальных исследований лекарственных взаимодействий СПИОЛТО РЕСПИМАТ с другими лекарствами не проводилось, ингаляционный препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ использовался одновременно с другими лекарствами для лечения ХОБЛ, включая симпатомиметические бронхорасширяющие средства быстрого действия и ингаляционные кортикостероиды без клинических подтверждений лекарственных взаимодействий.

**Антихолинергические средства** Сопутствующий прием тиотропия бромида, одного из компонентов СПИОЛТО РЕСПИМАТ, с другими лекарствами, содержащими антихолинергические средства, не был изучен, и поэтому не рекомендован.

**Адренергические вещества** Сопутствующий прием других адренергических средств (отдельно или как часть комбинированной терапии) может усилить нежелательные эффекты СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

**Производные ксантина, стероиды или диуретики** Сопутствующее лечение производными ксантина, стероидами или не-калийсберегающими диуретиками может усилить любое гипокалиемическое действие адренергических агонистов.

**Бета-блокаторы** Бета-адренергические блокаторы могут ослабить или антагонизировать действие олодатерола. Кардиоселективные бета-блокаторы могут рассматриваться, хотя их следует принимать с осторожностью.

**Ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, лекарства, продлевающие интервал QTc** Ингибиторы моноаминоксидазы или трициклические антидепрессанты или другие лекарства, известные продлением интервала QTc, могут усилить действие СПИОЛТО РЕСПИМАТ на сердечно-сосудистую систему.

**Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств** Никакого значительного эффекта системного воздействия олодатерола не наблюдалось в исследованиях лекарственных взаимодействий с совместным приемом флуконазола, используемого как эталонный ингибитор CYP2C9.

Совместный прием кетоконазола, как мощного ингибитора P-gp и CYP3A4, увеличил системное воздействие олодатерола приблизительно на 70%. Никакой коррекции дозы СПИОЛТО РЕСПИМАТ не требуется.

Исследования в лабораторных условиях показали, что олодатерол не ингибирует ферменты CYP или переносчиков лекарственного средства при концентрациях в плазме, достигнутых в клинической практике.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** **Астма:** СПИОЛТО РЕСПИМАТ не следует применять при астме. Длительная эффективность и безопасность препарата при астме не изучались.

**Острый бронхоспазм:** препарат не должен применяться для лечения бронхоспазмов в острой стадии, то есть в качестве купирующей терапии.

**Парадоксальный бронхоспазм:** как и в случае применения других ингаляционных препаратов, препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ может привести к парадоксальному бронхоспазму, представляющего угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма следует незамедлительно прекратить применение препарата и заменить его альтернативным видом терапии.

В связи с антихолинергической активностью тиотропия СПИОЛТО РЕСПИМАТ должен использоваться с осторожностью у больных с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкции шейки мочевого пузыря.

Пациентов следует проинструктировать относительно правильного приема СПИОЛТО РЕСПИМАТ и избегать попадания препарата в глаза. Пациенты должны быть предупреждены о том, что это может привести к ухудшению острой закрытоугольной глаукомы, появлению боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, наличию в поле зрения радужных кругов или цветных пятен в сочетании с покраснением глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. В случае возникновения любой комбинации этих симптомов следует незамедлительно прекратить прием препарата и проконсультироваться у специалиста.

Сухость во рту, наблюдаемая при антихолинергическом лечении, при длительном применении может сопровождаться кариесом зубов.

Поскольку концентрация в плазме крови увеличивается со снижением функции почек прием препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ у пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq 50$  мл/мин.) следует начинать только в том случае, если польза превышает потенциальный риск. Длительный опыт применения СПИОЛТО РЕСПИМАТ у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствует.

**Воздействие на сердечно-сосудистую систему:** Опыт использования СПИОЛТО РЕСПИМАТ у пациентов с историей инфаркта миокарда в течение предыдущего года, нестабильной или угрожающей жизни аритмии сердца, госпитализации по причине сердечной недостаточности в течение предыдущего года или с диагнозом пароксизмальной тахикардии (>100 ударов в минуту) ограничен, так как эти пациенты были исключены из клинических испытаний. СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует использовать с осторожностью в данной группе пациентов.

В некоторых случаях олодатерол, как и другие бета<sub>2</sub>-адренергические агонисты, может оказывать клинически значимое воздействие на сердечно-сосудистую систему, выражаемое учащением пульса, подъемом артериального давления и/или другими симптомами. В таком случае следует прекратить лечение. Известно, что бета<sub>2</sub>-адренергические агонисты могут вызывать изменения в ЭКГ, например, утолщение волны Т и депрессию сегмента ST. Клиническая значимость таких явлений неизвестна.

Бета<sub>2</sub>-адренергические агонисты длительного действия следует применять с осторожностью у больных с сердечно-сосудистыми нарушениями, особенно ишемической болезнью сердца, тяжелой декомпенсацией сердечной деятельности, сердечными аритмиями, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, гипертензией и аневризмой, пациентам с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, пациентам с известным или подозреваемым пролонгированием интервала QT (например, QT>0,44 сек.), и пациентам, которые необычно восприимчивы к симпатомиметическим аминифиллинам.

**Гипокалиемия:** в некоторых случаях бета<sub>2</sub>-адренергические агонисты могут повлечь значимую гипокалиемию, которая может стать причиной возникновения нежелательных явлений, связанных с сердечно-сосудистой системой. Снижение сывороточного калия обычно является кратковременным явлением и не требует терапии. У некоторых пациентов с ХОБЛ в острой форме гипокалиемия может усиливаться за счет гипоксии и сопутствующей терапии, которые могут повысить предрасположенность к аритмии.

**Гипергликемия:** ингаляции бета<sub>2</sub>-адренергических агонистов могут спровоцировать рост глюкозы в плазме крови.

**Анестезия:** из-за высокого риска возникновения нежелательных реакций на сердце, связанных с приемом бронхорасширяющих бета-агонистов, следует с осторожностью выполнять запланированные операции с использованием галогенированных углеводородных анестетиков.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не следует применять вместе с другими препаратами, содержащими бета<sub>2</sub>-адренергические агонисты длительного действия. Следует проинформировать пациентов, которые регулярно получают ингаляции бета<sub>2</sub>-адренергическими агонистами быстрого действия (например, четыре раза в день), о том, что применять данные препараты нужно только для облегчения острых респираторных симптомов.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не должен использоваться чаще, чем один раз в день.

**Гиперчувствительность:** как и в случае со всеми лекарственными средствами, немедленные реакции гиперчувствительности могут возникнуть после приема СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

**Фертильность, беременность и период грудного вскармливания:**

**Беременность.** Имеется ограниченное количество данных применения тиотропия бромида у беременных женщин. Доклинические исследования не указывают на прямое или косвенное токсическое воздействие на репродуктивную функцию при клинически значимых дозах. Для олодатерола нет доступных клинических данных. Доклинические данные выявили действие, типичное для бета-адренергических агонистов при высоких множителях терапевтических доз.

В качестве меры предосторожности следует избегать приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ во время беременности.

Как и другие бета<sub>2</sub>-адренергические агонисты, олодатерол может ингибировать сократительную деятельность по причине расслабляющего действия на гладкие мышцы матки.

**Период грудного вскармливания.** Нет клинических данных по применению олодатерола или тиотропия бромида у кормящих грудью матерей. Несмотря на результаты доклинических исследований, которые показали, что выделение тиотропия бромида и олодатерола с молоком происходит лишь в незначительных количествах, нет достаточных данных о том, проникает ли тиотропия бромид и/или олодатерол в грудное молоко. Решение о целесообразности продолжения/прекращения кормления грудью или продолжения/прекращения лечения с применением препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и благоприятного терапевтического действия СПИОЛТО РЕСПИМАТ для женщины.

**Фертильность.** Данных о воздействии тиотропия и олодатерола или комбинации обоих компонентов на фертильность нет. Доклинические исследования, выполненных с участием каждого из компонентов в отдельности, не выявили каких-либо нежелательных воздействий на репродуктивную функцию.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако пациенты должны быть предупреждены о возможности возникновения головокружения и нечеткости зрения в связи с использованием СПИОЛТО РЕСПИМАТ. В случае подобных симптомов, пациенту следует воздержаться от потенциально опасных действий, таких как управление автомобилем или механизмами.

**Передозировка** **Симптомы:** высокие дозы препарата могут вызывать признаки и симптомы, характерные для антихолинергических и бета<sub>2</sub>-адренергических препаратов.

**Тиотропия бромид.** Никаких системных антихолинергических нежелательных эффектов после приема однократной ингаляционной дозы до 340 мкг тиотропия бромида не отмечалось и не наблюдалось значимых нежелательных эффектов после 14-дневного приема до 40 мкг ингаляционных доз ипратропия бромида, помимо сухости во рту/глотке и слизистой носа, а также выраженного снижения слюноотделения начиная с 7-го дня.

**Олодатерол.** Передозировка олодатеролом может привести к увеличению побочных действий, характерных для бета<sub>2</sub>-адренергических агонистов, таких, как миокардиальная ишемия, гипертензия или гипотензия, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, головокружение, нервозность, бессонница, тревожность, головная боль, тремор, сухость во рту, спазмы мышц, тошнота, утомляемость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия, и метаболический ацидоз.

**Лечение:** симптоматическая терапия. Применение препарата следует приостановить. Использование кардиоселективных бета-блокаторов может быть рассмотрено, но только в условиях крайней осторожности, так как использование бета-адренергическими блокаторами может спровоцировать бронхоспазм.

**ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА** По 4 мл препарата разливают в картриджи, вложенные в алюминиевые патроны для системы РЕСПИМАТ. На картридж наклеивают этикетку самоклеющуюся.

По 1 картриджу в комплекте с 1 ингалятором РЕСПИМАТ вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** Хранить при температуре не выше 25°C, не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

**СРОК ХРАНЕНИЯ** 3 года. Период применения после вскрытия картриджа 3 месяца. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК** По рецепту

**НАИМЕНОВАНИЕ И СТРАНА ОРГАНИЗАЦИИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯ** Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Ингельхайм, Германия

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ** Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Ингельхайм, Германия

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х» в Республике Казахстан

Юридический и почтовый адрес:

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52,

БЦ «Innova Tower», 7-й этаж

Тел.: +7 (727) 250-00-77

Факс: +7 (727) 244-51-77

E-mail: PV\_local\_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОЧИТАТЬ ВНИМАТЕЛЬНО ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

 **Boehringer  
Ingelheim**

### Уважаемые читатели!

Перед вами номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как пульмонология и аллергология.

Заболевания легких занимают пятое место среди причин смерти и отмечается их неуклонный рост. По данным ВОЗ, в мире болезнями легких страдает приблизительно 600 млн. человек. Распространенность лишь хронических обструктивных заболеваний легких составляет 14,2% среди курящих, 6,9% – среди куривших ранее и 3,3% – среди некурящих. Известно, что страдает 4-6% мужчин и 1-2% женщин.

Хотя сезон аллергии подходит к концу, эта тема остается очень актуальной. Поэтому Клинические протоколы диагностики и лечения аллергического ринита будут интересны практическим врачам.

Большой раздел журнала посвящен актуальным вопросам диагностики и лечения хронического бронхита и пневмонии, как часто встречающиеся заболевания человека. В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости дыхательных путей.

Традиционно, после проведения Конгресса мы размещаем репортаж. На этот раз представляем обзор Республиканского Конгресса «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике». Конгресс получил высокую оценку у практических врачей, представителей областных управлений здравоохранения, ученых и молодых специалистов РК. Однозначно, что рациональная антибиотикотерапия – тема, никогда не теряющая своей актуальности.

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний бронхолегочной системы и аллергических заболеваний.

**Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на секцию: «Клиническая пульмонология. Достижения современной антибиотикотерапии», которая будет проходить в рамках XI Международного регионального Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» в апреле 2018 года.**  
(информация на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz)).

С уважением, Дуйсева Гульмира

Журнал выпускается при поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусупов А.К. (Алматы)  
Душанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртолкын

Журналисты:  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана  
Технический редактор:  
Канахина Оксана  
Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна  
Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru)

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Аллергический ринит ..... 6

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Стратегия и тактика применения антибиотиков при нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц без иммуносупрессии (обоснование евразийских рекомендаций 2016 г.). *И.А. Гучев* ..... 12

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Дышите глубже, или Проблемы большой пятерки ..... 22

Рациональная антибактериальная терапия – путь к сохранению активности антибиотиков..... 26

Ведение пневмонии в условиях стационара..... 30

## ОБЗОРЫ

Внебольничные пневмонии: проблемные вопросы, возникающие у врача-терапевта при диагностике и лечении. *С.М. Ералиев* ..... 35

Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического бронхита.  
*В.К. Павлов, В.В. Скворцов, Т.А. Мухтаров, А.В. Тумаренко* ..... 40

Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких.  
*В.В.Архипов, Д.Е.Архипова, Н.Б.Лазарева*..... 47

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Клинический опыт: «Пневмоцистная пневмония у лиц с иммунодефицитными состояниями».  
*К.А. Зординова, Г.Г. Ескаирова, Г.М. Гуламова, Д.С. Джаркенбекова, Д.К. Сайланова, Т.Д. Ракова, А.О. Омаров, Б. Иргашов* ..... 52

Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с гриппом и ОРВИ (результаты когортного международного наблюдательного исследования).  
*В.Х. Фазылов, И.Г. Ситников, Н.А. Малышев, Е.В. Силина, С.Б. Шевченко, Г.А. Еганян, Б.М. Корсантия, Л.Г. Гроппа* ..... 58

Эффективность эрдостеина для лечения кашля у больных внебольничными пневмониями: результаты исследования МУКАСТАТ. *И.Г. Березняков, М.Н. Лебединская, В.И. Березняков* ..... 68

## КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии. *И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев* ..... 80

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Диагностические особенности профессиональных гиперсенситивных пневмонитов.  
*И.А. Герменчук, О.А. Цыганкова, А.Ю. Крумкачева* ..... 89

Как долго лечить пациентов с внебольничной пневмонией? В фокусе – короткие курсы антимикробной терапии. *А.А. Зайцев, А.М. Макаревич* ..... 92

Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии. *О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коришунова* ..... 100

Рациональный выбор муколитических препаратов у детей. *Л.Н. Скучалина* ..... 108

Антибиотики – используйте осторожно! *Д.Д. Мусабеева* ..... 112

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинико-экспертный случай эозинофильного гранулематозного васкулита.  
*В.М. Каретникова, И.Л. Петрунькот* ..... 114

НОВОСТИ..... 117

# Клинический протокол диагностики и лечения: Аллергический ринит

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан от 15 сентября 2017 года.  
Протокол №27

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Соотношение кодов МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
J30.1–J30.4	Ринит аллергический

1.2 Дата разработки протокола: 2013 год (пересмотр 2017 год).

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АР – аллергический ринит  
АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия  
ВОП – врачи общей практики  
ГКС – глюкокортикостероиды  
КНФ – Казахстанский национальный формуляр  
МКБ – международная классификация болезней  
ОАК – общий анализ крови  
ОАК – общий анализ крови  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
СНП – скорая и неотложная помощь  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
УД – уровень доказательности  
ARIA – рекомендации рабочей группы «Аллергический ринит и его влияние на астму»  
ЕААСИ – Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии  
GCP – Good Clinical Practice – Надлежащая клиническая практика  
IgE – иммуноглобулин класса E

1.4 Пользователи протокола: ВОП, терапевты, оториноларингологи, педиатры, аллергологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые, дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GGP	Наилучшая клиническая практика.

### 1.7 Определение:

**Аллергический ринит** – аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, обусловленное контактом с причинным аллергеном и проявляющееся ринореей, заложенностью носа, зудом и чиханием с длительностью более часа в течение суток [1].

### 1.8 Классификация [2]:

Основные особенности классификации АР по ARIA учитывают три основных момента:

- 1) продолжительность проявлений АР;
- 2) выраженность АР;
- 3) влияние на качество жизни АР.

#### 1) Классификация АР по продолжительности проявлений АР:

- интермиттирующий АР – длительность симптомов менее 4 суток в неделю при общей продолжительности менее 4 недель;
- персистирующий АР – длительность симптомов более 4 суток в неделю при общей продолжительности дольше 4 недель.

#### 2) Классификация АР по выраженности проявлений и по их влиянию на качество жизни:

- АР легкого течения – клинические проявления есть, но они не нарушают дневную активность (работу, учебу) и не влияют на сон. Качество жизни нарушено мало;
- АР средней тяжести – клинические проявления есть, они или нарушают дневную активность (работу, учебу), или нарушают сон. Качество жизни существенно снижено;
- АР тяжелой степени – клинические проявления сильные, они нарушают дневную активность (ра-

боту, учебу), и мешают спать. Качество жизни нарушено очень сильно.

По фазе заболевания:

### 3) Классификация АР по фазе течения:

- фаза обострения,

- фаза ремиссии.

Не рекомендовано деление АР на сезонный и круглогодичный формы, в связи с многофакторностью АР и необходимостью его лечения и профилактики даже во «внесезонный» период [3].

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

Диагностические критерии:

<b>Жалобы и анамнез</b> (УД – В-С):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• заложенность (обструкция) носа – полная, частичная или попеременная, в зависимости от этиологии и режима дозирования лечения отмечается в различное время дня;</li> <li>• выделения из носа (ринорея) – сначала водянистого или слизистого характера, но по мере формирования закономерных осложнений постепенно становятся все более густыми и могут периодически приобретать слизисто-гнойный характер;</li> <li>• зуд в носу, чувство жжения;</li> <li>• чихание, иногда приступообразное;</li> <li>• дополнительные жалобы – на головную боль, слабость, раздражительность, першение в горле, сухой навязчивый кашель (из-за стекания в трахею и гортань выделений с провоспалительными медиаторами), что является предвестником будущего бронхоспазма;</li> <li>• в аллергологическом анамнезе необходимо обратить внимание на длительность заболевания, сезонность, суточную цикличность, влияние выезда из дома, употребление определенной пищи, связь со специфическими и неспецифическими провоцирующими факторами, профессиональными вредностями, семейный аллергоанамнез [3–5].</li> </ul>
<b>Физикальное обследование:</b>	
<b>Общий осмотр</b> (УД – С):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие гиперемии кожи около носовых зон (из-за ринореи во-первых, и зуда во-вторых);</li> <li>• темные круги под глазами (застой крови в клиновидно-небных венах);</li> <li>• видимый «аллергический салют»;</li> <li>• «аденоидное лицо», высокое «готическое» небо;</li> <li>• географический язык;</li> <li>• псевдопаннус (полулунная выемка на радужной оболочке глаза).</li> </ul>
<b>Лабораторные исследования:</b>	
<b>Цитологическое исследование мазка, смыва или соскоба из носа (риноцитограмма)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отделяемого из носа с окраской либо по Райту, либо по Ханзелу, обычно в виде мазка, смыва или соскоба – об аллергии свидетельствует эозинофилия выше (УД – В-С).</li> </ul>
<b>Определение общего IgE в сыворотке</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение более 100 МЕ/мл (УД – А-В).</li> </ul>
<b>Определение специфических IgE в сыворотке крови (специфическая аллергодиагностика <i>in vitro</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>in vitro</i> с основными группами аллергенов (бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, инфекционными, пищевыми, лекарственными) – позволяет уточнить этиологию АР, определить терапевтическую тактику, профилактические меры, прогноз и возможность проведения АСИТ (УД – А, В).</li> </ul>
<b>Инструментальные исследования:</b>	
<b>Кожные пробы (специфическая аллергодиагностика <i>in vivo</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кожные пробы, провокационные пробы (проводятся в специализированных аллергологических кабинетах только в период полной ремиссии заболевания, под контролем врача) – позволяет уточнить этиологию АР, определить терапевтическую тактику, профилактические меры, прогноз и возможность проведения АСИТ (включая аллергологическое титрование) (УД – А, В).</li> </ul>
<b>Эндоскопическое исследование полости носа</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прямая передняя и/или задняя риноскопия – позволяет уточнить локальный характер процесса, дифференцировать с другими заболеваниями, оценить состояние трубных миндалин и т.п. (цвет слизистой оболочки и ее влажность, форму перегородки носа, обращая внимание на сосудистую сеть в ее передних отделах, калибр сосудов, состояние носовых раковин (форма, цвет, объем, отношение к перегородке носа), пальпируют их пуговчатым зондом для определения консистенции, размеры и содержимое носовых ходов, особенно среднего) (УД – В, С).</li> </ul>
<b>Рентгенография придаточных пазух носа</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• позволяет уточнить наличие признаков органических и гнойных поражений носа и придаточных пазух, отек слизистой оболочки полости носа и пазух (УД – В, С).</li> </ul>

Дополнительные методы исследования	
ОАК	• достоверных диагностических значимых показателей нет, наличие эозинофилии может подтверждать аллергическую этиологию ринита, но не является обязательной, формирование лейкоцитоза и повышение СОЭ могут свидетельствовать о присоединении синусита (УД – С).
Компьютерная томография носа и околоносовых пазух	• дополнительный метод, позволяет уточнить наличие органических поражений, кист, полипов, анатомических аномалий и т.п. (УД – В).
Посев отделяемого на инфекционную флору	• дополнительный метод, в случае рецидивирования гнойных инфекций, резистентности к терапии и т.п. (УД – С).
Риноманометрия	• дополнительный метод, позволяет оценить проходимость носовых ходов и наличие сопротивления с одной либо с обеих сторон (УД – С).
Определение порогов обоняния и мукоцилиарного транспорта	• дополнительные методы, используются в отдельных случаях при клинической необходимости (УД – D).

### Показания для консультации специалистов:

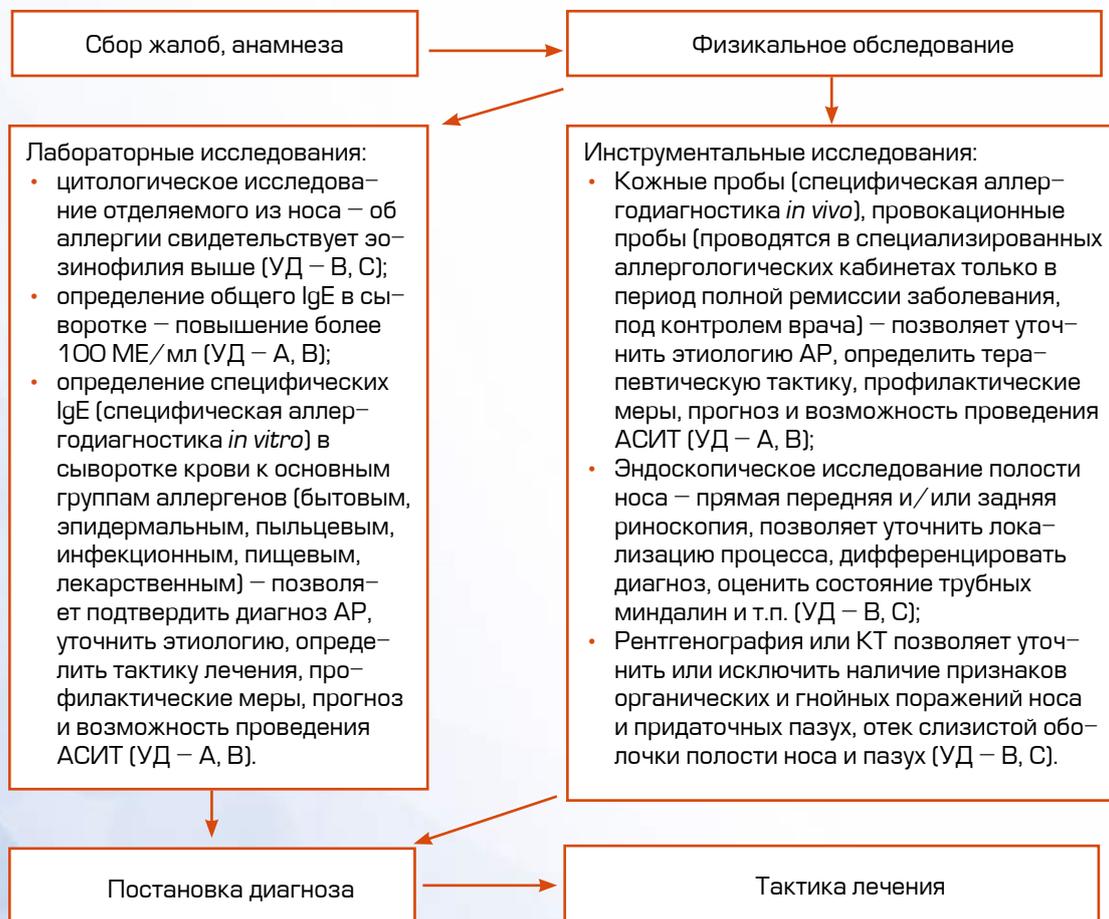
- консультация оториноларинголога – в случае наличия длительного гнойного отделяемого, наличия в анамнезе травм носа и его хронических инфекционных заболеваний, выявления распространенного полипоза и /или видимых деформаций/аномалий строения, развития осложнений на ухо или гортань;
- консультация офтальмолога – в случае развития кератита, наличия сопутствующей глаукомы, в случае выраженного или резистентного

к терапии конъюнктивита, дакриоцистита или других осложнений;

- консультация других узких специалистов – по показаниям.

### 2.1 Диагностический алгоритм на амбулаторном уровне:

В связи с непостоянностью клинических проявлений АР, на момент врачебного осмотра они могут полностью отсутствовать, являются причиной наличия существенных региональных особенностей диагностики этого заболевания [6, 7, 8].



## 2.2 Дифференциальный диагноз:

Признак	Сезонный АР	Круглогодичный АР	Вазомоторный ринит	Эозинофильный неаллергический ринит	Инфекционный ринит
Аллергия в анамнезе	часто	часто	редко	может быть	редко
Аллергия в семейном анамнезе	часто	часто	редко	может быть	редко
Течение	четкая сезонность	обострения в любое время года	обострения в любое время года	обострения в любое время года	спорадические случаи
Лихорадка	нет	нет	нет	нет	часто
Этиологические факторы	контакт с аллергенами	контакт с аллергенами	раздражающие вещества	нет	инфекционные агенты
Выделения из носа	обильные водянистые	слизистые	водянистые или слизистые	обильные водянистые	слизистые или гнойные
Аллергический «салют»	часто	часто	редко	может быть	редко
Конъюнктивит	часто	может быть	редко	редко	редко
Слизистая носа	бледная, рыхлая, отечная	разнообразная картина	розовая, отечная	бледная, рыхлая, отечная	гиперемированная, отечная
Мазок из носа	эозинофилия	эозинофилия	характерных изменений нет	эозинофилия	эпителий, нейтрофилы, лимфоциты
Общий IgE	часто повышен	часто повышен	норма	норма	норма
Аллергенспецифические IgE	имеются	имеются	обычно отсутствуют	обычно отсутствуют	обычно отсутствуют
Эффективность антигистаминных средств	высокая	умеренная	умеренная	низкая	низкая
Эффективность деконгестантов	умеренная	умеренная	низкая	умеренная	умеренная

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Лечение на амбулаторном уровне является основным (и практически единственным) методом борьбы с аллергическим ринитом. Тактика сводится к минимизации симптоматики (топической назальной и общей), улучшению качества жизни пациента, профилактике повторных обострений и осложнений со стороны верхних и нижних дыхательных путей, включая развитие бронхиальной астмы.

#### 3.1 Немедикаментозное лечение:

- охранительный режим (избегать контакта с аллергенами, раздражающими агентами, переохлаждений, ОРВИ и т.п.);
- гипоаллергенная диета;
- устранение (элиминация) причинных и провоцирующих факторов;
- уменьшение контакта с причинным и провоцирующими факторами, в случае невозможности полной элиминации аллергена;

- дыхательная гимнастика;
- барьерные средства и солевые растворы в виде назальных спреев. Не являются лекарственными средствами. Используются топически, с профилактической и восстановительной целью.

**3.2 Медикаментозное лечение** (в зависимости от формы, фазы и степени тяжести), основные принципы (УД – А):

**Основные средства:**

**Топические (интраназальные) глюкокортикостероиды (УД – А):**

- базовое патогенетическое лечение аллергического ринита. Длительность непрерывного применения может достигать двух лет, но при этом показаны альтернирующие курсы назначения препаратов (например, через день, или два-три раза в неделю). Только эта группа препаратов обеспечивает комплексное лечение и профилактику осложнений АР (конъюнктивит, ларингиты, обструктивный синдром, бронхиальная астма

и т.д.) Используются в качестве монотерапии или в комбинации с антигистаминными или антилейкотриеновыми препаратами per os. Продолжительность курса от 1 недели до 6 месяцев (в случае необходимости до 12 мес.) Рекомендованы к использованию у взрослых и детей с 6 лет [9].

- Бетаметазон – 100–400 мкг/сутки (2–8 впрыскиваний в сутки);
- Мометазон – 100–400 мкг/сутки (2–8 впрыскивания в сутки);
- флутиказона пропионат – 100–400 мкг/сутки (2–8 впрыскиваний в сутки);
- флутиказона фуруат – 100–400 мкг/сутки (2–4 впрыскивания в сутки).

**Антилейкотриеновые препараты** (антагонисты рецепторов лейкотриена) (УД – А):

- базовое лечение АР, особенно при его сочетании с бронхообструктивными проявлениями и астмой, профилактика развития БА. Как правило, назначаются в комбинации с топическими интраназальными ГКС или в качестве монотерапии (редко). Назначаются детям с 6-месячного возраста (4 мг), с 6 лет (5 мг), подросткам и взрослым (10 мг) [9];
- монтелукаст – 4, 5 или 10 мг, в зависимости от возраста пациента, 1 раз в день, вечером, длительно (до 3–6 месяцев или дольше, при наличии клинических показаний).

**Антигистаминные средства 2-го или 3-го поколения** (УД – А):

Базовое лечение аллергического ринита. Применяются курсами от нескольких дней до нескольких месяцев. Используются в комбинации с топическими интраназальными ГКС или в виде монотерапии (реже, особенно при наличии сопутствующей крапивницы). Назначаются 1 раз в день, взрослым и детям с 2 лет, только в пероральной форме [9]. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом, обычно не превышает 3 месяцев.

- лоратадин 10 мг/сут;
- цетиризин 10 мг/сут;
- фексофенадин 120 мг и 180 мг/сут;
- эбастин 10–20 мг/сут.\*;
- дезлоратадин 5 мг/сут;
- левоцетиризин 5 мг/сут;
- биластин 20 мг/сут.

Антигистаминные средства 1-го поколения (УД – А) – используются при остром течении средней или тяжелой степени в первые 3–5 дней с последующим переходом на препараты 2-го или 3-го поколения. Применяются у детей с рождения, подростков и взрослых, в пероральной или парентеральной форме [9].

- хлоропирамин 5–75 мг/сут;
- хифенадин 25–75 мг/сут.\*;
- мебгидролин 50–150 мг/сут.\*;
- дифенгидрамин 50–150 мг/сут.;

- клемастин 1–3 мг/сут.;
- прометазин 25–75 мг/сут.;
- диметинден 1–6 мг/сут.\*
- кетотифен 1–3 мг/сут.\*

**Симпатомиметические средства** (УД – А) – для лечения заболеваний носа (деконгестанты) используются только как симптоматическое средство для временного восстановления проходимости носовых ходов (например, перед приемом топических стероидов), а также при легком течении аллергического ринита. Назначаются детям с 6 лет и взрослым, не более 4 доз в сутки и не более 5–7 дней, так как есть склонность к тахифилаксии и другим побочным эффектам [9].

- нафазолин 0,05%, 0,1%\*;
- оксиметазолин 0,05, 0,1%;
- ксилометазолин 0,05, 0,1%;
- тетризолин 0,05%, 0,1%\*.

**Дополнительные средства:**

**Аллергенспецифическая иммунотерапия** (УД – А):

Проводится аллергологом после проведения САД *in vitro* и *in vivo* и установления причинно-значимых аллергенов при невозможности их элиминации и отсутствии противопоказаний. Только в период полной ремиссии. СИТ возможна несколькими путями – субкутанным, пероральным, сублингвальным, интраназальным [10, 11]. Используются высокоочищенные экстракты аллергенов, предназначенные для лечения, прошедшие клинические испытания и разрешенные к применению в Республике Казахстан.

**Мембраностабилизаторы\*** (УД – D):

Используются в основном местно, с профилактической целью, более показаны в детском возрасте. Эффективность системного применения не подтверждена.

- Кромоглициновая кислота 50–200 мг/сут.

**NB!\*** – препараты, на момент пересмотра протокола, не включенные в КНФ, но зарегистрированные в РК (состояние на 06.2017, доступно с [www.knf.kz](http://www.knf.kz))

**3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

**3.4 Дальнейшее ведение:**

**Профилактические мероприятия:**

Пропаганда знаний об аллергии, аллергическом рините и бронхиальной астме, как самом частом осложнении [10]. Раннее выявление гиперчувствительности, осторожность в случае отягощенного личного или семейного аллергоанамнеза, выявление и лечение заболеваний верхних дыхательных путей, отказ от курения, экология труда и быта, здоровый образ жизни.

- наблюдение аллерголога в динамике;
- обучение пациентов в школе аллергии (астмы);
- специфическая аллергодиагностика и элиминация причинных аллергенов;
- профилактические гипоаллергенные мероприятия в жилье и на рабочем месте;

- исключение провоцирующих факторов, курения;
- ношение специальных фильтров или масок;
- применение систем очистки, ионизации, озонации, фильтрации, увлажнения воздуха, пылесосов с водяной фильтрацией или «моющих».

### 3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- купирование клинических проявлений;
- восстановление проходимости носовых ходов;
- восстановление носового дыхания, особенно в ночное время;
- улучшение качества жизни;
- восстановление трудоспособности;
- уменьшение сенсibilизации при кожно-аллергическом тестировании;
- снижение показателей содержания общего и специфических IgE (обычно на фоне проведения длительной АСИТ).

## 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

**4.1 Показания для плановой госпитализации:** нет.

**4.2 Показания для экстренной госпитализации:** нет.

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:** нет.

## 6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

### 6.1 Список разработчиков:

- 1) Нурпеисов Таир Темырланович – доктор медицинских наук, доцент, руководитель Республиканского центра аллергологии РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы.
- 2) Испаева Жанат Бахытовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом аллергологии и клинической иммунологии Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Президент Казахстанской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член ЕААСИ.
- 3) Розенсон Рафаил Иосифович – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №1, АО «Медицинский университет Астана».
- 4) Юхневич Екатерина Александровна – клинический фармаколог, и.о. доцента кафедры клинической фармакологии, РГП на ПХВ «Каргандинский государственный медицинский университет».

**6.2 Конфликт интересов:** нет.

### 6.3 Список рецензентов:

- 1) Газалиева Меруерт Арстановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии РГП на ПХВ «Каргандинский государственный медицинский университет».

**6.4. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### 6.5. Список использованной литературы:

- 1) Allergic rhinitis. Consensus statement. EAACI Position paper. // Allergy. – 2000; 55: 116–134.
- 2) ARIA 2010. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Annual Workshop Report. WHO. – 2010.
- 3) Научно-практическая программа «Программа по менеджменту бронхиальной астмы и аллергического ринита на современном этапе в Республике Казахстан», г. Алматы, 2011. – 27 с.
- 4) Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. – 640 с.
- 5) Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М., 2014. – 126 с.
- 6) Akdis C.A., Agache I. Global Atlas of allergy. – EAACI, 2014. – 398 p.
- 7) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. – Москва, 2013. – 18 с.
- 8) Акпеисова Р.Б. Эпидемиологические и клинико-функциональные особенности аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой. Автореф. канд. дисс. – Алматы, 2009 г. – 28 с.
- 9) Национальный регистр лекарственных средств. Состояние на июнь 2017 г. НЦЭСИМН МЗ РК. Доступно с [www.dari.kz](http://www.dari.kz)
- 10) Global strategy for asthma management and prevention, 2012 (Update). – 2016. – 128 p. (доступно на [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com))
- 11) White book on allergy: Update 2013. Pavancar R. et al. (eds). – World allergy organization, 2013. – 239 p.

Источник: [www.rcrz.kz](http://www.rcrz.kz)

# Стратегия и тактика применения антибиотиков при нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц без иммуносупрессии (обоснование Евразийских рекомендаций 2016 г.)



**И.А. Гучев** – к.м.н., подполковник медицинской службы в запасе, г. Смоленск

**Внебольничная пневмония (ВП)** вносит существенный вклад в структуру инфекционной заболеваемости, обеспечивая повышенную летальность среди детей до 2 лет, лиц пожилого возраста и лиц с тяжелой сопутствующей патологией. Иммунопрофилактика гриппозной и 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной, наряду с рациональной антибиотикотерапией (АМТ), составляют основу сокращения заболеваемости ВП и контроля над распространением антибиотикоустойчивых микроорганизмов.

**Strategy and tactics of antibacterial drug usage in non-severe community-acquired pneumonia in immunocompetent adults**

*Streptococcus pneumoniae* – распространенный, вирулентный и инвазивный возбудитель ВП [1–13], в том числе развившейся на фоне ХОБЛ, хронической сердечной, почечной, печеночной недостаточности и сахарного диабета [2, 14–19]. Нарастающая резистентность к антибиотикам (АМП) расценивается как угроза национальной безопасности и финансовой стабильности государств [20], поскольку применение утративших свой потенциал АМП увеличивает риск прогрессирования и осложнений инфекции. Как результат – увеличение потребности в стационарном лечении [21–23]. Осознание угроз, которые возникают при распространении устойчивых возбудителей, послужило причиной коррекции клинических рекомендаций во многих странах мира. Анализу этих изменений посвящен настоящий обзор.

## Этиология и резистентность возбудителей нетяжелых ИНДП

Антимикробная терапия острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) является эмпирической и исходит из представлений о распространенности, вирулентности и чувствительности основных возбудителей в регионе инфицирования (эпидемиологический анамнез). При выборе тактики АМТ учитываются такие условия, как индивидуальные факторы риска резистентных возбудителей [16] и эпидемиологические характеристики заболевания. Рассматривая тактику АМТ, отметим, что подавляющее число пациентов (50–80%) требуют амбулаторного лечения с использованием, в 99% случаев пероральных АМП [24–27]. Применение инъекционных форм АМП в амбулаторных условиях без документально зафиксированного обоснования является врачебной ошибкой.

## «Типичные» внеклеточные возбудители

Исследования свидетельствуют о ведущей роли вирусов, пневмококка и гемофильной палочки как возбудителей нетяжелой ВП (табл. 1). Преобладание пневмококка (12%–85%) у взрослых пациентов установлено в мета-анализах М.А. Said [28], М. Rozenbaum [5], литературном обзоре А. Torres [4] и С. Cilloniz [6], и находит подтверждение в последних публикациях [29]. Исследования в регионах РФ подтверждают преобладание возбудителя (20%–35% [1, 13, 30]), причем с утяжелением заболевания его этиологическая роль возрастает [12, 30, 31]. Высокая досуточная летальность может быть связана и со *S. pyogenes* (летальность 20%) [32], часто ассоциированного с вирусной инфекцией [33].

Широко представлен пневмококк у пациентов с множественной сопутствующей патологией, дефи-

цитом массы (ИМТ <16 кг/м<sup>2</sup>) [34], а также у пожилых [1, 4, 32, 35–39]. В исследовании С. Cilloniz и соавт., включившем 2149 пациентов старше 65 лет, показано, что возраст существенным образом не влияет на этиологию ВП, в частности на рост граммотрицательных энтеробактерий [17]. Однако при наличии органной патологии, в первую очередь ХОБЛ, а также у лиц, привитых Превенаром-13 [19], следует учитывать роль *H. influenzae* [16, 17, 19].

В группах лиц с сопутствующей патологией чаще, чем в общей популяции, выявляется полимикробная этиология. В крупнейшем на настоящий момент анализе подтвержденных случаев ВП (n=2259, ср. возраст 57 лет, 78% с сопутствующими заболеваниями, PSI 1-3 – 65%, CURB-65 ≤1 балл – 70%), продемонстрирована 5% частота ассоциаций [3]. В другом исследовании (пожилые, n=1544) микробные комбинации с преобладанием пневмококка, преимущественно сочетаемого с *H. influenzae*, выявлены в 13% этиологически определенных случаев [40]. И, наконец, в работе С. Cilloniz и соавт. частота микст-инфекции определена в пределах 11–16% [17], причем значительно реже, в 3% случаев, при нетяжелой ВП [6]. Полимикробная этиология, независимо от других факторов риска, ассоциируется с двукратным ростом 30-суточной летальности, в связи с чем для пациентов ОРИТ применяется тактика деэскалационной терапии, отличающейся от эскалации амбулаторного этапа [40].

### Вирусная пневмония, пневмония в период эпидемий гриппа

Установлено, что в период эпидемий гриппа такие бактериальные возбудители, как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, реже *H. influenzae* и *S. aureus* ассоциированы с летальными исходами и тяжестью заболевания [7, 9–11, 32, 41]. Роль *S. aureus* в структуре нетяжелой и тяжелой ВП пересмотрена. По современным данным его доля определена в пределах 1,2%–5% у пациентов в ОРИТ, 0,7%–1% – у лиц, госпитализирован-

ных в общие палаты, и 0,2% – среди амбулаторных пациентов [3, 6, 42]. Таким образом, при **нетяжелом** течении ВП, даже в период эпидемии гриппа необходимость рутинного применения АМП с антистафилококковой активностью не является догмой и требует дальнейшего изучения [43].

Рассматривая роль вирусов при ВП у взрослых, следует отметить сложность диагностики и интерпретации полученных результатов. В мета-анализе (10762 пациента; 6 исследований включали амбулаторных пациентов) показано, что при оценке нazo/орофарингеальных смывов частота выявления генома вирусов достигает 25% [95% ДИ 22–28%] с разбросом от 9% до 56% [33]. Эти данные соответствуют результатам наблюдений, показавших наличие вируса в 26%, в том числе в 3% в сочетании с бактериями [3].

### «Атипичная» микрофлора

Проблема «атипичной» инфекции при ВП является предметом дискуссий. В настоящее время мы наблюдаем изменение правил интерпретации диагностических критериев. В частности, диагноз «атипичной» инфекции требует одновременно серологического и молекулярно-генетического подтверждения. Для определенных возбудителей, таких как легионелла 1 серотипа, достаточно положительного результата иммунохроматографического экспресс-теста (ИХТ). Оценивая результаты публикуемых исследований, следует учитывать, что:

1. Нуклеиновая кислота *Mycoplasma pneumoniae* может определяться в смыве из носоглотки в течении 4 мес. с момента заболевания или при колонизации [44].

2. Реакция на IgM к *Chlamydia pneumoniae* в трети случаев может являться ложноположительной из-за перекрестной реакции на антитела к микоплазме [45].

В работах, использующих диагностические инновации последних лет, установлена невысокая роль «атипичных» возбудителей при не-

тяжелой, «амбулаторной» форме ВП (табл. 1). Подтверждено их, в первую очередь *M. pneumoniae*, распространение как у детей, так и у взрослых, причем наибольшие показатели характерны для возрастного диапазона 25–44 лет [46].

Редкость «атипичных» микроорганизмов продемонстрирована в исследовании L. Senn (ВП у госпитализированных взрослых), где частота идентификации *S. pneumoniae* составила 0,2% (4/1583), *M. pneumoniae* – 3,4% (76/1583) [47]. Исследовательская группа N. Garin, оценив присутствие видовой ДНК хламидий в назофарингеальном аспирате 564 взрослых пациентов со среднетяжелой ВП, выявила только 1 (0,18%) случай инфицирования *S. psittaci*. Мета-анализ, аккумулировавший выполненные в период 1998–2010 гг. в Нидерландах исследования, не изменил представления о клинической роли «атипичных» возбудителей [48]. Оценив этиологию ВП у госпитализированных с ВП лиц старше 18 лет (Med 67 лет, индекс PSI IV-V у 44%), авторы указывают на частоту «атипичной» инфекции в пределах 12% (117/980) с преобладанием микроорганизмов вне зимне-весеннего респираторного сезона. Наиболее часто определялась *Legionella sp.* – в 4,3% (42/980). В 3,2% случаев выявлен прирост антител к *M. pneumoniae*, в 2,9% – к *Coxiella burnetii* и в 1,6% – к *Chlamydia sp.* Наличие ХОБЛ и возраст старше 60 лет определяли минимальную вероятность «атипичной» инфекции. Похожие результаты представлены в мета-анализе С. Marchello и соавт. [49]. На незначительную роль **склонной к спонтанному разрешению «атипичной» микрофлоры** при амбулаторной ВП указывает С. Cilloniz и соавт. (11%) [6] и S. Rhedin и соавт. (от 1% до 6% при CURB-65 2 и 1 балл соответственно) [29].

### Устойчивость возбудителей к антибиотикам и ее значение

С точки зрения интересов государства в процессе создания клинических рекомендаций и определения

препаратов, рутинно используемых для лечения инфекционной патологии, необходимо учитывать возможные проблемы, с которыми система здравоохранения столкнется при широком использовании АМП, имеющим высокие показатели резистентности основных возбудителей. В аналитическом отчете ЦРУ от 2001 г. P69 ([https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/Demo\\_Trends\\_For\\_Web.pdf](https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/Demo_Trends_For_Web.pdf)) указано, что нарастающая устойчивость возбудителей к антибиотикам

угрожает интересам государства, в частности его экономической и политической стабильности. Данное мнение поддерживается в других источниках [53-55], поскольку рост устойчивости повышает вероятность нерационального назначения АМП и, как следствие – прогрессирование, развитие осложнений, повышающих частоту госпитализаций [56, 57].

С целью преодоления опасной ситуации 27.02.2017 г. Всемирная организация здравоохранения

(ВОЗ) публикует список «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, часто устойчивых к действию антибиотиков и представляющих наибольшую угрозу для человечества. Микроорганизмы разделены на три группы по уровню потребности в создании новых антибиотиков: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные. К 3-й категории отнесены *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [57, 58]. Кроме того, с целью преодоления лекарственной устойчивости, ВОЗ

Таблица 1. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых пациентов, госпитализированных в общие палаты

	США EРIC [3]	Норвегия [50]	Швеция [51]	Британия [52]
Количество взрослых пациентов (n=)	2259 <sup>a</sup>	267 <sup>b</sup>	184 <sup>c</sup>	323 <sup>d</sup>
Средний возраст (лет)	57 (IQR 46–71)	66 (19–100)	61 (18–93)	67 (IQR 51–78)
Этиология установлена (от n)	38%	63%	67%	87%
<i>S. pneumoniae</i>	5%	30%	38%	36%
<i>H. influenzae</i>	0,5%	5%	5%	40%
«Атипичные»	4%	9%	10%	4%
Вирусы всего	26%	34%	29%	30%
Только вирусы	23%	15%	10%	6%

<sup>a</sup> Время проведения 01.10–06.12 гг. Диагностика: ПЦР в реальном времени, культуральное исследование, парные сыворотки и иммунохроматографический тест BinaxNow, Материал: назофарингеальный/орофарингеальный мазок (наличие контрольной группы без ОРВИ и ВП), кровь, мокрота, плевральная жидкость, эндотрахеальный аспират, жидкость БАЛ, моча. Этиология: бактерии – 11%, вирусы – 23% (преимущественно риновирус, вирус гриппа), ассоциации бактерия+вирус – 3%; *S. pn* ОРИТ/вне ОРИТ – 8%/4%, *S. aureus* 5%/1% – всего 2%. Пациенты: включено 2320 чел., **88% приняли АМП** до забора материала на бактериологическое исследование, но только 22% – до забора крови. Тяжесть состояния по PSI: 1-3 – 65%, CURB-65 ≤1 балл – 70%; ОРИТ – 21%, внутригоспитальная летальность – 2%. С 2002 г. в США осуществляется массовая вакцинация детей до 2 лет пневмококковой конъюгированной вакциной ПКВ-7, с 2010 г. – ПКВ-13, оказывающих «защитный» эффект на популяционном уровне.

<sup>b</sup> Время проведения: 01.08–01.11 г. Диагностика: парные сыворотки, количественная ПЦР в реальном времени (далее ПЦР-RT), культура, BinaxNow; материал: мокрота, жидкость БАЛ, назофарингеальный/орофарингеальный секрет, кровь, моча. Определялось 5 бактерий, 1 грибок (ПЦР) – *Pneumocystis jirovecii* и 12 вирусов. Этиология: определенный диагноз 22% (58/267). Бактерии 47% (8% – ИПИ); микст-инфекция 26% (69/267), в 16% – сочетание с *S. pn*. В этиологически определенной группе (n=167) только бактерии 45% (n=75), только вирусы 25% (n=41), бактерия+вирус 30% (n=51, наиболее часто *S. pn* + вирус гриппа или риновирус, зима-весна), >1 микроорганизма/вируса 41% (69/167); доля ***S. pn* 49%** (81/167), «атипичные» 14% (24/167). Пациенты: вакцинированы пневмококковой вакциной 13%, иммуносупрессия – 18%; ОРИТ – 18%, 30 сут. летальность – 3,7% [50].

<sup>c</sup> Время проведения с 2004 по 2005 г. Диагностика: ПЦР-RT, культура, парные сыворотки, BinaxNow; материал: мокрота (в т.ч. индуцированная), назофарингеальный секрет, кровь, моча. Этиология: бактерии 58% (106/184), ИПИ – 9,5% (17/179), >1 микроорганизма/вируса 25% (46/184); в группе, где применялись все запланированные методы диагностики, этиология определена в 89% (34/38), частота *S. pn* – 63% (24/38), в 32% >1 возбудителя, наиболее часто *S. pn* + вирус гриппа/риновирус. Пациенты: из 184, 22% приняли АМП до забора материала. 6% (11/184) – ОРИТ (в 10 случаях установлен диагноз, из них у 80% *S. pn*); летальность 3,8% [51].

<sup>d</sup> Время проведения 09.12–02.14 г. Диагностика: культура, ПЦР-RT, не использованы иммунохроматографический тест и культуральное исследование крови; забор материала осуществлен только у лиц, продуцирующих мокроту (96% материала. Остальные 4% – жидкость БАЛ). Этиология: определялось 13 бактерий и 13 вирусов; бактерии – 72% (231/323), микст-инфекция – >1 бактерии в 32% (102/323) (в 92% один из возбудителей представлен *S. pn* или *H. infl*); вирусы – 30% (98/323), из них 82% (80/98) в сочетании с бактериями, наиболее частое сочетание: риновирус + *S. pn* или *H. Infl* – 38% (30/80). Пациенты: 85% приняли АМП в пределах 72 часов до забора материала; тяжесть состояния CURB-65: 0–1 – 49%, 2 – 27%; 12,4% – поступили в ОРИТ; 30 сут. летальность – 6,2%. АМТ: Деэскалация на основании ПЦР диагностики с АМП широкого спектра на амоксициллин или доксициклин выполнена в 77% (n=247) случаях, в 108 из них немедленно отменена кларитромицин [52].

обновила список жизненно важных препаратов (Essential Medicines), распределив антибиотики по трем категориям – ACCESS, WATCH и RESERVE [59]. В группу ACCESS (доступные) вошли препараты, приоритетные для лечения широкого спектра инфекций, например, амоксициллин. Группа WATCH (наблюдение за применением) включает антибиотики первой или второй линии для лечения небольшого числа инфекций. В нее вошли азитромицин и кларитромицин, причем область применения азитромицина **сужена** до хламидийной инфекции, гонореи, холеры, дизентерии и острой бактериальной диареи. Кларитромицин же рекомендован для лечения хеликобактерной инфекции и тяжелых случаев ВП. Группа RESERVE включает препараты «последней инстанции». Их применение возможно, когда все другие антибиотики потерпели неудачу.

Каковы же последствия роста устойчивости возбудителей нетяжелой ВП? Показано, например, что резистентность к макролидам может быть связана с неэффективностью терапии [21, 61]. Их назначение при нетяжелой ВП, вызванной умеренно резистентным пневмококком, чревато «прорывом» инфекции в кровоток и прогрессирующим ухудшением состояния пациента [62–65]. В результате, требуется замена препарата, дополнительная диагностика и госпитализация [21, 66], **многokrратно повышающая финансовые затраты государства и человека.**

Осознавая существующие для граждан и государства риски, связанные с распространением устойчивых микроорганизмов, Правительство РФ 25.09.2017 принимает решение №2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации». Это еще раз подтверждает: «проблема резистентности перестала быть проблемой медицинской, став частью политической повестки дня» (<http://lekoboz.ru/meditsina/chtopredusmatrivaet-strategiya-borby-s-rezistentnostyu-k-antibiotikam>).

До начала обсуждения проблемы резистентности (P) следует уточнить современные особенности оценки чувствительности. Согласно критериям EUCAST 2017 г. [67], промежуточная чувствительность (УР) означает такой уровень активности, при которой терапевтический эффект препарата высоко вероятен при увеличении экспозиции воздействия. Данный подход применим для амоксициллина и других бета-лактамов. Категория чувствительные (Ч) относится к стандартным дозам препарата (напр., амоксициллин 0,5 каждые 8 ч. и т.д.). Если существует возможность увеличить экспозицию АМП, категория «УР» сохраняется и означает необходимость применения высоких доз. При невозможности увеличения дозы или изменения режима дозирования, категория «УР» не используется (Ч/Р). Последнее утверждение касается в частности макролидов.

Что касается наиболее спорного вопроса – оценки чувствительности к макролидам, то, согласно указанию EUCAST v.7.1 от 2017 г., чувствительность к 14 и 15-членным макролидам может оцениваться по эритромицину [68, 69]. Чувствительность к 16-членным макролидам – по клиндамицину, преодолевающему, как и джозамицин/спирамицин/миокамицин (MLS<sub>B</sub> антибиотики), М-эфлюксный механизм резистентности [70–74]. Критерии чувствительности непосредственно к 16-членным макролидам, например к джозамицину, приводятся только во французском руководстве и в работах отдельных экспертов [73, 74]. Данная особенность ограничивает возможность сравнительных исследований *in vitro*. И все же, подобные сравнения существуют и подтверждают микробиологическое преимущество джозамицина [70, 74, 75].

В исследовании Р.С. Козлова и соавт. (включено 148 штаммов, полученных при инфекциях верхних дыхательных путей) продемонстрирована 8% устойчивость (P) к амоксициллину для стандартной дозы 500 мг 3 р./сут. (МПК<sub>R</sub> ≥4 мкг/мл). Еще 8% умеренно-устойчивых

штаммов не могут однозначно относиться к клинически устойчивым, поскольку возможно повышение концентрации препарата в очаге инфекции при применении дозы 3,0–4,0 гр/сут. [76]. Несомненно, представленные значения не отражают ситуацию во всех регионах РФ и соседних стран, однако указывают на необходимость пересмотра тактики применения амоксициллина в сторону повышения суточной дозы.

Для понимания проблем, с которыми столкнулся Казахстан, учитывая объемы потребления АМП, следует обратиться к локальным исследованиям. В работе, выполненной в Караганде [77], выявлен 17% уровень резистентности к азитромицину (У+УУ). В то же время устойчивость к клиндамицину составила 4% (критерий EUCAST, 2016 г.). Более грозные показатели резистентности, достигающей в 2013 г. 73% по эритромицину и 53% по клиндамицину, продемонстрированы в ходе 10-летнего наблюдения в г. Астане [78]. Более ранние работы также подтверждают высокие показатели резистентности к азитромицину (88% в 2010 г.) [79]. Как видно, локальные данные указывают как на динамичный прирост резистентности к макролидам, так и на микробиологическое преимущество 16-членных макролидов и бета-лактамов. Аналогичная ситуация, подтверждающая преимущества 16-членных макролидов, продемонстрирована и в ближайших или часто посещаемых жителями Казахстана странах. Например, устойчивость к эритромицину vs. клиндамицин в Турции (2011–2013 гг.) составила 49% vs. 35% [80]. Высокие значения продемонстрированы в приграничном Китае, странах Ближнего и Среднего Востока [81]. Отрадно, что в каждом случае подтверждается в той или иной степени выраженное преимущество клиндамицина, а значит, и 16-членных макролидов. Какова бы ни была комбинация механизмов устойчивости в РФ и Казахстане: MLS<sub>B</sub>, М-фенотипы, мутации рибосомальных белков или их комбинация, как это наблюдается в регионах [75], на основании невы-

сокого уровня МПК<sub>90</sub>, и различий в чувствительности к клиндамицину и азитромицину [77], можно предположить распространенность эфлюксного механизма. Следует заметить, что требующий пересмотра [61] «порог отсечения», при котором рутинное применение макролидов нецелесообразно, составляет 25% (IDSA/ATS 2007 г.) [82]. В городах Казахстана этот порог, как показывают исследования, вероятно уже достигнут.

Представляется, что постепенный прирост МПК<sub>50/90</sub> пневмококка можно объяснить применением недостаточных для подавления микроорганизма доз бета-лактама и длительными сроками АМТ [83, 84]. Возможно, что постепенный рост резистентности связан и с применением АМП невысокого качества, не всегда способных создавать необходимые концентрации в очаге инфекции. В этом контексте следует привести исследование С. Зырянова, показавшего преимущество технологии «диспергируемая таблетка», обеспечивающей более полное выделение субстанции по сравнению с капсулами (для цефиксима) [85] и имеющими недостаточный коэффициент подобия таблетками (для амоксициллина) [86].

Оценивая динамику формирования резистентности *Haemophilus influenzae*, отметим, что последнее десятилетие характеризуется изменением ранее устойчивых понятий. Основываясь на данных клинико-микробиологических исследований [76, 90–94], критерии EUCAST констатируют природную устойчивость (умеренная устойчивость за счет эфлюкса)

микроорганизма к 14- и 15-членным макролидам [67]. Данную точку зрения поддержали эксперты стран Евразийского содружества [95, 96].

Рассматривая чувствительность *H. influenzae* к аминопенициллинам отметим, что в отличие от некоторых регионов США, стран Южной Европы и Юго-Восточной Азии, в РФ отмечается крайне низкий 3% [97] – 6% [76] уровень синтеза бета-лактамаз. Данная особенность поддерживает целесообразность применения амоксициллина, а не его ингибитор-защищенных форм, при нетяжелых оИДП у лиц без факторов риска (иммуносупрессия, хроническая сердечная, почечная и печеночная недостаточность, а также часто рецидивирующая (2 и более раз в год) ХОБЛ [76, 97]).

Ранее предполагалось, что устойчивость «атипичной» микрофлоры не имеет клинического значения, поскольку нетяжелые инфекции, с ней ассоциированные, склонны к спонтанному разрешению [98] и назначение АМП, активных в отношении «атипичной» флоры при нетяжелой ВП у взрослых, не продемонстрировало преимуществ перед бета-лактамами [99]. Эта догма не претерпела изменений, но требует уточнения. В частности, подтверждена ассоциация резистентности и неэффективности терапии при тяжелой микоплазменной ВП, а также удлинение сроков гипертермии и госпитализации [100–103].

**Дополнительные факторы, учитываемые при создании клинических рекомендаций**

Помимо учета резистентности,

какие дополнительные факторы следует учитывать в ходе создания клинических рекомендаций, отвечающих не только интересам пациента, но и обеспечивающих национальную безопасность государства?

Правило №1. «Широко применяемый на амбулаторном этапе АМП не должен способствовать росту популяционной резистентности возбудителей оИДП».

Установлено, что широкое назначение макролидов, в первую очередь длительно действующих, стимулирует рост популяционной резистентности стрептококков [104, 105], в том числе за счет селекции и распространения изначально устойчивых клонов [106]. Однако не все макролиды действуют одинаково. При стабильно высоком потреблении макролидов в регионе ограничение применения кларитромицина на фоне роста назначений азитромицина сопровождается снижением МПК<sub>90</sub>, но не доли резистентных стрептококков [107]. Это объясняется тем, что азитромицин стимулирует преимущественно селекцию стрептококков, несущих *Mef* гены. В то же время кларитромицин обеспечивает преобладание более грозного MLS<sub>B</sub> фенотипа [108]. Что касается 16-членных макролидов, то они обладают низким потенциалом индукции метилаз 23S-рибосомальной РНК. Поэтому при их широком применении риск развития резистентности вероятно невысок [109].

Оценивая потенциал макролидов как средств, стимулирующих рост МПК «атипичных» микроорганизмов, сошлемся на исследования Н. Zhu и соавт. и Н. Zeng и соавт.

Таблица 2. Устойчивость *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*, выделенных от детей носителей, детей с острым средним отитом и внебольничной пневмонией. Также представлены данные AMRmap НИИ АХ г. Смоленск для взрослых\*

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>H. influenzae</i>
Амоксициллин (по ампициллину)	5* [67] – 16** [76]	0%	6%* [76]
14- и 15-членные макролиды	33%* [67] – 100*/43** [76] – 32%*	18%* [84]	97%* [76] – 83–100%*
16-членные макролиды и клиндамицин	15% [67] – 24%*	9%* [84]	НТ

Критерии определения чувствительности \*EUCAST/\*\*CLSI. НТ – не тестировался.

• Представлены респираторные изоляты, полученные у взрослых в 2013 г. Всего 25 изолятов пневмококка и 17 – гемофильной палочки. Для последней представлены УР штаммы; 17% чувствительность к азитромицину превышает ранее продемонстрированную 2% частоту мутантов, не имеющих природного эфлюксного механизма резистентности [85, 86]. Данные получены 23.09.2017 на URL: <http://map.antibiotic.ru>

[110, 111]. Продemonстрирован прирост МПК *Chlamydia trachomatis* при 10-кратном пассаже в присутствии азитромицина, эритромицина и офлоксацина. Наименьшим стимулирующим рост МПК потенциалом обладал джозамицин [110] и доксициклин [111]. Аналогичные данные о стимуляции резистентности азитромицином и респираторными фторхинолонами (рФХ) были получены на примере *M. genitalium* [112, 113]. Дальнейший анализ показывает, что препаратом, имеющим наиболее низкую, по сравнению с кларитромицином и азитромицином МПК<sub>50/90</sub> против *M. pneumoniae*, является джозамицин [114].

Также показано, что широкое применение азитромицина в популяции является одним из важнейших факторов риска формирования устойчивости у возбудителя, не имеющего отношения к респираторным патогенам, но представляющем значимую угрозу для населения [115]. Речь в данном случае идет о канцерогене I группы – *Helicobacter pylori* [116], широко распространенном, как и рак желудка, с ним ассоциированный, в Казахстане [http://www.stat.gov.kz/getImage?id=ESTAT082745].

Правило №2. «Необходимость учета распространенности туберкулеза и микобактерий с широкой лекарственной устойчивостью» (также применено в рекомендациях [117]).

Российская Федерация и страны Содружества входят в перечень государств с наивысшим бременем туберкулеза [118, 119], в том числе множественно резистентного, вызванного среднеазиатским и афганским клонами. В стране с широкой распространенностью туберкулеза, случаи ВП должны рассматриваться через призму дифференциальной диагностики [117]. В этой связи, применение АМП с антимикобактериальной активностью является нежелательным, поскольку временно стабилизируя состояние пациента, способствует запоздалой, на 19–35 суток, диагностике основного заболевания [120–123]. Более того показано, что «контакт» микобактерии с рФХ в 3 раза увеличивает риск устойчивости, препят-

ствуя дальнейшему лечению [123]. Данные аргументы поддерживают требование Администрации США по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения (FDA) по ограничению прописи рФХ на амбулаторном этапе [96, 124], где их преимущества перед бета-лактамами не очевидны, а риск инвалидизирующих нежелательных реакций относительно высок, особенно у лиц старшего возраста [125].

### **Принцип минимальной достаточности как отражение современной тактики антимикробной терапии**

Современные концепции применения АМП на амбулаторном этапе вобрала в себя данные о популяционной эффективности и безопасности различных АМП [110, 111]. Основополагающей чертой политики лекарственной терапии является сбалансированный учет интересов пациента и общества. Со стороны пациента – это потребность в быстром выздоровлении без осложнений, для общества – сокращение затрат за счет минимизации потребности в госпитализациях. Для достижения этих целей решаются следующие задачи.

- Выделение наиболее распространенных возбудителей и их деление на «более опасных» и «менее опасных».
- Определение бактерий, не склонных к спонтанной эрадикации. Это наиболее вирулентные возбудители, склонные к инвазии. Инфекции, ими вызванные, особенно при применении неактивного АМП, склонны к прогрессированию.

Определение бактерий, склонных к спонтанной эрадикации. Данные микроорганизмы редко вызывают быстрое прогрессирование заболевания; при неэффективности терапии, возможна замена АМП при нетяжелой инфекции лимит времени имеется и составляет 3 суток. После замены АМП лечение продолжается, как правило, на амбулаторном этапе. Затраты бюджета

в этом случае существенно ниже, чем в случае госпитализации.

Определив круг наиболее вероятных возбудителей, необходимо оценить их региональную и связанную с определенными факторами риска резистентность к АМП.

Выбрать наиболее оптимальный, в том числе безопасный для большинства пациентов с ВП антибиотик(и).

С целью выбора для клинических рекомендаций наиболее безопасного АМП I линии необходимо учитывать худший прогноз заболевания у лиц с сопутствующей патологией и лиц пожилого возраста. Это правило требует применения рискованной стратегии АМП, подразумевающей расширение спектра активности предлагаемых АМП, но только при наличии показаний.

### **Тактика антибактериальной терапии**

Предсказуемая этиология и чувствительность возбудителей ВП определяют первый этап эмпирической терапии. Для многих амбулаторных пациентов оправдано использование АМП I линии с максимально узким спектром активности, надежно элиминирующего распространенные, вирулентные и инвазивные микроорганизмы, в первую очередь – пневмококк.

С ростом вероятности резистентной или менее актуальной для амбулаторных оИДП микрофлоры (грамотрицательные энтеробактерии, золотистый стафилококк, синегнойная палочка и легионелла), как и при непереносимости АМП I линии, эмпирически применяются препараты II и III линии. Переход на АМП II или III линий, как и комбинированная терапия, осуществляется также при неэффективности препарата I/II линии. Переключение требуется и при развитии нежелательных реакций. Внутри II и III линии выделяются препараты «выбора» (минимальный уровень резистентности возбудителей оИДП, доказанная клиническая и микробиологическая эффективность, безопасность,

приемлемая стоимость) и «альтернативы».

Целесообразность введения иерархии препаратов I, II и III линии как метода контроля за распространением резистентности и обеспечением безопасности пациентов несомненна. К I линии (стартовая терапия) в современных клинических рекомендациях отнесен амоксициллин [96, 117, 126], имеющий оптимальную эффективность как при стрептококковой, так и гемофильной инфекции. Подтверждена эффективность 5–7-суточного режима терапии. На основании имеющегося опыта соотношение частоты назначения 5-суточной монотерапии рекомендуемым АМП к общему числу пациентов с нетяжелой ВП, предложено в Великобритании (NICE 2016) как критерий оценки качества медицинской помощи<sup>1</sup>.

Следует подчеркнуть, что в условиях нарастающей МПК аминопенициллинов в отношении пневмококка, доза амоксициллина должна составлять как минимум, 1,5 гр/сут. при трехкратном приеме у лиц с массой тела до 75 кг [96]. В случае лечения пациента с массой тела свыше 75 кг, целесообразно повышение дозы до 1 гр 3 р./сут. [126]. Увеличение дозы при одновременном сокращении частоты применения не может, несмотря на одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность, а также большее удобство для пациента, рассматриваться как оптимальный и безопасный с точки зрения стимулирования резистентности вариант. Причиной тому служит фармакокинетика препарата, в частности снижение степени его абсорбции при повышении разовой дозы [127].

В современных руководствах именно амоксициллин рассматривается как основное средство лечения оИДП, в частности, нетяжелой ВП у лиц без хронической патологии младше 65 лет [88, 96, 117, 126, 128]. Включенный в перечень «Основные лекарства ВОЗ» амоксициллин представлен как основной АМП, предназначенный для лечения нетя-

желой ВП у детей и взрослых. При этом, особое внимание уделяется качеству и удобству применения препарата, а таблетка диспергируемая (в РФ и Казахстане Флемоксин Солютаб<sup>®</sup>) рассматривается экспертами ВОЗ и ЮНИСЕФ как наиболее удобная лекарственная форма [129, 130]. Фармакологические преимущества [85] поддерживают данное утверждение экспертов.

Учитывая практику замены прописанных АМП, в частности амоксициллина на амоксициллин/клавуланат, следует подчеркнуть порочность данной манипуляции. Напомним, что принцип «минимальной достаточности» исходит как из потребности в преодолении нарастающей резистентности, так и из необходимости «минимального повреждения» микробиома [57, 131–133]. Ингибиторозащищенные аминопенициллины, не имея никаких доказанных преимуществ при воздействии на стрептококки, рассматриваются как препараты, наделенные высоким антиаэробным потенциалом. Благодаря ему их применение сопряжено с высокой частотой (1 на 10 и чаще) развития диареи. Данная реакция развивается чаще при применении обычных таблеток или капсул, а также у лиц старше 40 лет [134].

В группу препаратов I линии можно было отнести и амоксициллин/клавуланат, что и было сделано в Евразийских рекомендациях 2016 г. при рассмотрении вопросов АМП ВП у взрослых. Однако высокая активность амоксициллина против основных возбудителей «амбулаторных» оИДП – стрептококков и *H. influenzae*, делает данное положение неприемлемым. И только при появлении особых условий данный препарат может позиционироваться как средство выбора для ограниченного контингента. В этом случае появляется необходимость в препаратах, «назначаемых по особому показанию», то есть средствах II или III линии. Данные АМП обладают более широким, чем амоксициллин, спектром активности. С другой стороны, для них характерен

повышенный риск повреждения микробиома и нежелательных реакций (ср. спектр *in vitro* активности в инструкции). Последние наиболее характерны, например, для азитромицина, кларитромицина, фторхинолонов и ингибиторозащищенных пенициллинов [93, 135–138].

И, наконец, препараты III линии (II линия в Евразийских рекомендациях [96]) представлены макролидами. Их применение обосновано у пациентов до 65 лет, не имеющих хронической патологии, но указывающих на наличие анафилаксии к бета-лактамам в анамнезе [117]. В группе макролидов, исходя из их особенностей (преодоление эфлюксного механизма резистентности, высокая антимикоплазменная активность, удобство применения диспергируемой ЛФ), определен препарат выбора – джозамицин, что согласуется с руководством, представленным в 2011 г. французскими экспертами [139].

#### Противовирусная и цитопротективная активность джозамицина

Рассматривая неантибактериальные свойства макролидов, следует отметить не прописанное в инструкции по медицинскому применению преимущества джозамицина при инфицировании вирусом гриппа. В исследовании лаборатории по поиску новых и перспективных лекарственных субстанций впервые показан рост выживаемости (джозамицин – 81% vs. 33% у спирамицина, 0% у кларитромицина и плацебо) грызунов, инфицированных LD<sub>50</sub> вируса A/H1N1 [140]. Частично расшифрован механизм данного эффекта. Блокируя внутриклеточное закисление, препарат подавляет экзцитоз азурофильных гранул нейтрофилов (ПМН), содержащих милопероксидазы. Основная функция последних – катализ синтеза цитотоксичной хлорноватистой кислоты. Препарат, как и другие макролиды, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-1α, эотаксина и хемоаттрактанта моно-

1 <https://www.nice.org.uk/guidance/qs110/chapter/Quality-statement-2-Antibiotic-therapy-for-diagnosed-lowseverity-communityacquired-pneumonia>

Таблица 3. Алгоритм выбора антибиотиков при нетяжелой ВП, основанный на принципе «минимальной достаточности» и безопасности (адаптация автора)

Характеристика пациента	I линия	II линия	III линия
Пациенты до 65 лет, пациенты без сопутствующей хронической патологии и иммуносупрессии.	Амоксициллин 0,5–1,0 каждые 8 час., 1,0 каждые 12 часов. Длительность терапии 5–7 сут.	Амоксициллин/клавуланат 1,0 2–3 р./сут. Условия: выделена БЛ + <i>H. Influenzae</i> , прием амоксициллина в предшествующий месяц.	Выбор – джозамицин*, альтернатива** – кларитромицин. Условия: непереносимость БЛА, неэффективность I-й линии, вероятная «атипичная» инфекция и грипп (рассмотреть комбинацию с амоксициллином).
Пациенты старше 65 лет привитые Превенаром-13 и, затем, ППВ-23; ± вакцинированные против гриппа. Отсутствие хронической патологии с выраженным нарушением функции органов. Пациенты без факторов риска с массой тела >75 кг	Амоксициллин (предпочтительно tab. dispersibiles) 1,0 3 р./сут. – 5–7 сут.	Амо./клав. 1,0 3 р./сут. (tab. dispersibiles) Условия: Неэффективность I-й линии, ХОБЛ класс А–В (до 2 обострения/год), ХСН I–II, Прием ГКС.	Гемифлоксацин 0,32 1 р./сут.; левофлоксацин 0,75 1 р./сут. (рФХ с минимальным риском НЛР [90]), моксифлоксацин 0,4 1 р./сут. Условия: непереносимость БЛА, неэффективность II-й линии, ХОБЛ – В–С (ОФВ <sub>1</sub> >35%), Ранее выявлены устойчивые к Амо./клав. микроорганизмы, например, <i>H. influenzae</i> с измененными ПСБ (VLPACR или BLNAR штаммы).
Пациенты старше 65 лет, не привитые ПКВ-13. Пациенты до 65 лет имеющие нетяжелую хроническую патологию.	Предпочтительны АМП II–III линии, 7–14 сут. Лицам старше 65 лет – вакцинация ПКВ-13 [138–141].	Амо./клав. 1,0 3 р./сут. (tab. dispersibiles) Условия: ≥65 лет, ХОБЛ класс А–В (до 2 обострения/год), ХСН I–II, ХПН, цирроз печени компенсированный, состояние после инсульта, прием ГКС; гингивит, пародонтоз.	Гемифлоксацин 0,32 1 р./сут.; левофлоксацин 0,75 1 р./сут. – 0,5 2 р./сут., моксифлоксацин 0,4 1 р./сут. Условия: ХОБЛ – D, длительное применение ГКС (внимание: возможен разрыв сухожилий), непереносимость БЛА, применение АМП в предшествующие 3 мес., Частые контакты с работниками системы здравоохранения, вероятность легионеллезной инфекции, неэффективность АМП II-й линии при предшествующем лечении.
Наличие тяжелой хронической патологии и иммуносупрессия, в том числе СПИД (CD4 >100/мкл) [142], прием ГКС и цитостатиков***. Алкоголизм. Предпочтительно стационарное лечение. Отказ оформляется пациентом или, при опеке, законным представителем. При отказе от госпитализации – регулярные визиты, пульсоксиметрия в динамике. Необходима вакцинация (грипп, по показаниям – ПКВ-13) детей, длительно контактирующих с указанной категорией риска!	Длительность терапии – 7–14 сут. Применение парентеральной терапии возможно до стабилизации состояния с последующим переходом на пероральные АМП. Обязательна вакцинация [138–141], возможно применение ингавирина [143].	Амо./клав. 1,0 3 р./сут. (предпочтительна tab. dispersibiles); или 2,0 2 р./сут. Условия: тяжелое нарушение функции почек, удлинение QT, прием удлиняющих QT препаратов, ранее перенесенный при использовании рФХ <i>C. difficile</i> колит и другие противопоказания для применения рФХ, ХСН III–IV, ХОБЛ – С (ОФВ <sub>1</sub> >35%), алкоголизм без тяжелой висцеропатии и полиорганной недостаточности, СПИД (диф. диагностика с микобактериальной инфекцией ограничивает применение рФХ).	Гемифлоксацин 0,32 1 р./сут.; левофлоксацин 0,75 1 р./сут. – 0,5 2 р./сут., моксифлоксацин 0,4 1 р./сут. Условия: ХОБЛ – D, длительное применение ГКС (внимание: возможен разрыв сухожилий), непереносимость БЛА, применение АМП в предшествующие 3 мес., Частые контакты с работниками системы здравоохранения, вероятность легионеллезной инфекции, неэффективность АМП II-й линии при предшествующем лечении.

\* При выборе макролидов в период эпидемии гриппа целесообразен, учитывая противовирусную и цитопротективную активность [140], выбор джозамицина.

\*\* Широкое применение азитромицина нецелесообразно. Назначение возможно при предполагаемой низкой комплаентности.

\*\*\* В большинстве случаев подлежат госпитализации в связи с высоким риском инвазивной пневмококковой инфекции, возникновения аритмий, инфаркта миокарда, декомпенсации сердечной недостаточности. Терапия должна быть начата незамедлительно после установления диагноза пневмонии. Только в случае временного отсутствия доступа к пероральным АМП возможно применение парентеральной терапии амоксициллином/клавуланатом, цефотаксимом или цефтриаксоном 2 гр./сут.

Особенности вакцинации: при ежегодной вакцинации против гриппа в будущем следует отдавать предпочтение высокодозовой 4 компонентной вакцине (не зарегистрирована в РФ) в связи с ее большей иммуногенностью у лиц пожилого возраста и лиц со сниженным иммунным статусом. Лицам старше 65 лет и у лиц с сопутствующей патологией (согласно показаниям, приведенным в инструкции) предлагается вакцинация Превенаром-13. По истечении года (пожилые, лица без иммуносупрессии) или не менее 8 недель при иммуносупрессии) проводится бустеризация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23/Пневмовакс

цитов – белка МСР-1. Благоприятное действие проявляется уменьшением выраженности инфильтрации легочной ткани ПМН лейкоцитами, уменьшением интерстициального отека и степени утолщения альвеолярной мембраны<sup>2</sup>.

В ходе исследования выявлено не только выраженное противовоспалительное и цитопротективное действие, но и крайне высокая антивирусная активность. Показано, что, стимулируя продукцию IFN- $\alpha^3$  и IL-6, джозамицин эффективно подавляет, после 3-х суток применения, сборку новых вирионов<sup>4</sup>. Возможно, что **противовоспалительные и антивирусные свойства джозамицина откроют новую веху в истории применения препарата при гриппе.**

О перспективах включения макролидов в программу лечения гриппа и вирусно-бактериальных инфекций свидетельствуют последние наблюдения. Так, сравнение эффективности 2 вариантов терапии у пожилых пациентов с тяжелой ВП, вызванной вирусом гриппа А(Н3N2), показало преимущество комбинации кларитромицина с напроксеном и озельтамивиром перед монотерапией озельтамивиром. Даже в случае применения менее эффективного по сравнению с джозамицином, с точки зрения цитопротективного и антивирусного эффекта, кларитромицина [140], в группе комбинированной (комбинация в первые 2 сут., затем только озельтамивир) терапии происходят положительные изменения. В первые 24 часа – прекращение сборки вирионов, вероятно обусловленное напроксеном. В дальнейшем – сокращение частоты выявления мутантов, устойчивых к озельтамивиру. С клинической точки зрения, зафиксировано сокращение 30 и 90 суточной летальности, потребности в проведении интенсивной терапии и ИВЛ, а также более ранние сроки стабилизации состояния [141]. Менее выраженный противовоспалительный эффект, без влияния на репликацию

вирионов, был получен и в исследовании с азитромицином [142].

Известно, что назначение АМП несет в себе главный смысл – в первые часы и дни заболевания помочь защитным силам макроорганизма элиминировать возбудитель или как минимум снизить бактериальную нагрузку и воспаление [143]. На фоне АМП примерно в 6–25% к 3–4 суткам не удается добиться клинического улучшения. Наиболее часто отсутствие своевременного эффекта при применении «соответствующего» рекомендациям АМП наблюдается при сопутствующей вирусной инфекции у пожилых и курильщиков [144], а также у пациентов с хронической сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией [145]. Причиной рефрактерного, прогрессирующего на фоне применения бета-лактамов течения ВП может являться *Legionella pneumophila* и туберкулез [117].

### Заключение

Современная стратегия использования антимикробных препаратов представляет собой заранее спланированное направление деятельности медицинских организаций и врачебного сообщества, учитывающее непрерывно меняющиеся воздействия внешних факторов. Данные мероприятия осуществляются в рамках национальной системы обеспечения химической и биологической безопасности населения. Стратегической целью вмешательства при «амбулаторной» пневмонии является повышение эффективности и безопасности терапии, ведущее к **сокращению затрат на лечение.**

Для достижения поставленной цели решаются следующие задачи:

- выделение препарата с высокой активностью против распространенных, вирулентных и инвазивных возбудителей с учетом локального уровня резистентности;
- императивное ограничение прописи АМП, стимулирую-

щих рост резистентности;

- ограничение применения препаратов, риск тяжелых нежелательных реакций при назначении которых превышает пользу от их применения;
- ограничение применения препаратов с противотуберкулезной активностью.

Тактика антимикробной терапии исходит из положения об одинаковой, на популяционном уровне, эффективности антибиотиков. Амоксициллин, предпочтительно «таблетка диспергируемая – dispersibiles» – препарат I линии. Назначение АМП II и III линии предусмотрено при наличии факторов риска. Следует отдавать предпочтение ингибиторозащищенным аминопенициллинам и, при невозможности перорального приема, антипневмококковым парентеральным цефалоспорином IIIа поколения.

В случае анафилаксии на бета-лактамы у лиц без тяжелой сопутствующей патологии, у здоровых лиц до 65 лет, а также при высоковероятной «атипичной» инфекции обосновано назначение макролидов, в частности 16-членных (напр., джозамицина). Однако следует учитывать высокие уровни резистентности пневмококка к макролидам, продемонстрированные на территории Республики Казахстан.

Основными показаниями для применения респираторных фторхинолонов является сопутствующая тяжелая сердечно-сосудистая и бронхолегочная патология, при условии применения в ближайший месяц бета-лактамов или при их непереносимости. Выбор в пользу рФХ оправдан, также, у пожилых пациентов, в ближайшие 3 мес. находившихся в стационаре или проживающих в домах длительного ухода. Отсутствие у лиц среднего и пожилого возраста эффекта от рФХ требует исключения туберкулеза, инородных тел и новообразований. ■

*Полный список литературы находится в редакции*

<sup>2</sup> Данный эффект отсутствует у кларитромицина и спирамицина.

<sup>3</sup> Джозамицин > спирамицин, кларитромицин не влияет на продукцию IFN- $\alpha$ .

<sup>4</sup> Джозамицин  $\geq$  спирамицин; для кларитромицина данный эффект не выявлен.

# Вильпрафен Солютаб

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 26.12.2012 г. – 26.12.2012 г. № РК-ЛС-5№019521

**Торговое название** Вильпрафен Солютаб

**Международное непатентованное название** Джозамицин

**Лекарственная форма** Таблетки диспергируемые 1000 мг

**Состав** Одна таблетка содержит

**активное вещество** – джозамицин 1000,0 мг, эквивалентно джозамицину пропionato 1067,66 мг;

**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (L.M.), натрия докузат, аспартам, кремний диоксид коллоидный безводный, ароматизатор клубничный 052311 AP 0551, магния стеарат.

**Описание** Белые или белые с желтоватым оттенком, продолговатой формы таблетки, сладкие, с запахом клубники, с надписью «IOSA» и риской на одной стороне и надписью «1000» – на другой.

**Фармакотерапевтическая группа** Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограммы. Макролиды. Джозамицин.

Код АТХ J01FA07

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика** После приема внутрь джозамицин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не влияет на биодоступность. Максимальная концентрация джозамицина в сыворотке достигается через 1–2 ч. после приема. Около 15% джозамицина связывается с белками плазмы. Особенно высокие концентрации вещества обнаруживаются в легких, миндалинах, слюне, поте и слезной жидкости. Концентрация в мокроте превышает концентрацию в плазме в 8–9 раз. Накапливается в костной ткани. Проходит плацентарный барьер, секретируется в грудное молоко. Джозамицин метаболизируется в печени до менее активных метаболитов и экскретируется, главным образом, с желчью. Экскреция препарата с мочой менее 20%.

**Фармакодинамика** Вильпрафен Солютаб применяется для лечения бактериальных инфекций; его бактериостатическая активность обусловлена ингибированием синтеза белка бактерий. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Препарат высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*); грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*), *Corynebacterium diphtheriae*), грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*), а также против некоторых анаэробных бактерий (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*). Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта. Эффективен при резистентности к эритромицину. Резистентность к Вильпрафену Солютabu развивается реже, чем к другим антибиотикам из группы макролидов.

**Показание к применению** Острые и хронические инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит; дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийной антитоксической сывороткой); скарлатина, в случае повышенной чувствительности к пенициллину; острый бронхит, обострение хронического бронхита; пневмония (в том числе вызванная атипичными возбудителями); пситтакоз; гингивит и болезни пародонта; блефарит, дакриоцистит; пиодермия, фурункулез, сибирская язва, рожа (при повышенной чувствительности к пенициллину); угри, лимфангит, лимфаденит, паховая лимфогранулема; простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину); хламидийные, микоплазменные (в т.ч. уреаплазменные) и смешанные инфекции

**Способ применения и дозы** Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб могут быть приняты двумя различными путями: их можно проглотить целиком, запивая водой или предварительно, перед приемом, растворить в воде. Таблетки следует растворять как минимум в 20 мл воды. Перед приемом следует тщательно перемешать образовавшуюся суспензию.

Рекомендуемая суточная доза для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 г до 2 г препарата. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г в сутки. Суточная доза должна быть разделена на 2–3 приема.

Суточная доза для детей от 5 до 14 лет назначается исходя из расчета 40–50 мг/кг веса тела ежедневно, разделенная на 2–3 приема.

В случае обыкновенных и шаровидных угрей рекомендуется назначать Вильпрафен Солютаб в дозе 500 мг два раза в день в течение первых 2–4 недель, далее – 500 мг препарата один раз в день в качестве поддерживающего лечения в течение 8 недель.

Продолжительность лечения определяется врачом. В соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения по применению антибиотиков длительность лечения стрептококковых инфекций должна составлять не менее 10 дней.

**Побочные действия** Редко Потеря аппетита, тошнота, изжога, рвота, дисбактериоз, метеоризм, диарея, псевдомембранозный колит

**Очень редко** Кожные аллергические реакции; транзиторное повышение активности печеночных ферментов в плазме крови, в редких случаях сопровождаемое

нарушением оттока желчи и желтухой, холестатический гепатит; дозозависимые проходящие нарушения слуха; кандидоз; гиповитаминоз

**Противопоказания** Гиперчувствительность к антибиотикам макролидам и другим компонентам препарата; тяжелые нарушения функции печени

**Лекарственные взаимодействия** Вильпрафен Солютаб в незначительной степени влияет на систему цитохрома P450, подавляя метаболизм и повышая концентрацию в плазме крови непрямым антикоагулянтов, карбамазипина, вальпроевой кислоты, дизопирамида.

**Вильпрафен Солютаб/другие антибиотики** Так как бактериостатические антибиотики могут снижать бактерицидный эффект других антибиотиков, таких как пенициллины и цефалоспорины, следует избегать совместного назначения препарата с данными видами антибиотиков. Не следует назначать совместно с линкомицином, так как возможно обоюдное снижение их эффективности.

**Вильпрафен Солютаб/ксантин** Некоторые представители антибиотиков-макролидов замедляют элиминацию ксантинов (теофиллина), что может привести к возможной интоксикации. Клинико-экспериментальные исследования указывают на то, что Вильпрафен Солютаб оказывает меньшее влияние на выделение теофиллина, чем другие антибиотики-макролиды.

**Вильпрафен Солютаб/антигистаминные препараты** После совместного назначения препарата и препаратов, содержащих терфенадин и астемизол, может отмечаться замедление выведения терфенадина или астемизола, что в свою очередь может приводить к развитию угрожающих жизни сердечных аритмий, обусловленных удлинением интервала QT.

**Вильпрафен Солютаб/агонисты серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов** Совместное назначение препарата Вильпрафен Солютаб и препаратов, содержащих цизаприд, может отмечаться замедление выведения цизаприда, что в свою очередь может приводить к развитию угрожающих жизни сердечных аритмий, обусловленных удлинением интервала QT.

**Вильпрафен Солютаб/алкалоиды спорыньи** Имеются индивидуальные сообщения об усилении вазоконстрикции после совместного назначения алкалоидов спорыньи и антибиотиков макролидов. Поэтому сопутствующее применение Вильпрафена Солютаб и эрготамина должно сопровождаться соответствующим контролем больных.

**Вильпрафен Солютаб/циклоsporин** Совместное назначение препарата Вильпрафен Солютаб и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина в плазме крови и создание нефротоксической концентрации циклоспорина в крови. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме.

**Вильпрафен Солютаб/дигоксин** При совместном назначении Вильпрафена Солютаб и дигоксина возможно повышение уровня последнего в плазме крови.

**Вильпрафен Солютаб/гормональные контрацептивы** В редких случаях противозачаточный эффект гормональных контрацептивов может быть недостаточным во время лечения макролидами. В этом случае рекомендуется дополнительно использовать негормональные средства контрацепции.

Антациды несколько снижают всасывание в ЖКТ джозамицина.

**Особые указания** У больных с почечной недостаточностью лечение следует проводить с учетом результатов соответствующих лабораторных тестов. Следует учитывать возможность перекрестной устойчивости к различным антибиотикам макролидам. В случае стойкой тяжелой диареи следует иметь в виду возможность развития на фоне антибиотиков опасного для жизни псевдомембранозного колита.

**Беременность и лактация** Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами** Препарат не влияет на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

**Передозировка** **Симптомы:** усиление побочных эффектов. **Лечение:** поддерживающая и симптоматическая терапия. Обеспечение достаточного поступления жидкости в организм.

**Форма выпуска и упаковка** По 5 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

**Условия хранения** Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения** 2 года. Не использовать по истечении срока годности!

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

**Производитель** Фамар Лион, 29 авеню Шарль де Голль, 69230 Сен-Жени-Лаваль, Франция

**Владелец регистрационного удостоверения** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды. Сильвиусег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды  
**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):**

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК  
г. Алматы, 050559, пр. Аль-Фараби 15, ПФЦ «Нурлы Тау», зд. 4Б, офис №20  
Телефон: +7 (727) 311-13-89  
Факс: +7 (727) 311-13-90

www.astellas.ru, e-mail astellas@com.kz



# Дышите глубже, или Проблемы большой пятерки



**В Астане прошла IV Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в респираторной медицине» с участием международных специалистов**

Сегодня, по данным статистики, болезни органов дыхания в структуре первичной заболеваемости не только в Казахстане, но и во всем мире занимают первое место. В 2016 году они составляли 43 процента от общего числа заболеваний населения, будучи на втором месте по уровню смертности, которая увеличилась вдвое за последние пять лет, уступая только сердечно-сосудистым патологиям. Не случайно у специалистов повышенный интерес к этой проблеме, и особенно к факторам, которые вызывают болезнь и способствуют ее распространению. Причем серьезную обеспокоенность у медиков вызывает молодежь до 18 лет, которая все чаще оказывается подвержена самым различным заболеваниям органов дыхания.

По мнению исполнительного директора Евро-Азиатского респираторного общества и председателя правления АО «Национальный научный медицинский центр» Абая Байгенжина, которое

он высказал в своей приветственной речи, немаловажную отрицательную роль в этом играет ставшее в последнее время модным употребление кальяна, «из-за которого у многих увеличивается, во-первых, число заболеваний органов дыхания, во-вторых, повышается смертность. Кроме того, у нас сейчас растет число заболевших туберкулезом, связанное именно с употреблением кальяна. Также Казахстан на сегодняшний



день занимает второе место на постсоветском пространстве по проблемам экологии. Особенно в городах – с увеличением количества автомобильного транспорта повышается загазованность,

промышленники не торопятся с внедрением стандартов евро-4 и евро-5, множество зданий построено без учета «розы ветров». Из-за этого количество заболеваний органов дыхания в республике растет, можно сказать, в геометрической прогрессии», – утверждает Байгенжин.

Чтобы хоть немного выправить ситуацию и помочь развитию такой сферы в медицине, как заболевания дыхательных путей, в профильном ведомстве уже создали рабочую группу и разработали дорожную карту по совершенствованию республиканской пульмонологической службы. О чем также не преминул отметить руководитель Национального научного медицинского центра: «За многие годы министерство впервые обратило внимание на данные о течении данного заболевания в стране, и теперь министры планируют открыть республиканский научно-практический центр.

О состоянии сегодняшней науки, изучающей болезни органов дыхания, поделились мнением и представители сообщества «Еуразиялык тыныс алу жолдары», в ходе встречи обсудили последние современные технологии и инновации, касающиеся профилактики и лечения заболевания верхних дыхательных путей.

Российский профессор-пульмонолог, доктор медицинских наук Сергей Авдеев уделил особое внимание проблемам диагностики ХОБЛ, которая сегодня «пока не на высоте, и потому требует тщательного изучения с последующим применением современных методов лечения». К счастью, по его словам, в последнее время происходят позитивные изменения в лучшую сторону как в диагностике, так и при ведении пациентов с ХОБЛ. «Так, в 2017 году произошли глобальные обновления в международных рекомендациях в лечении ХОБЛ, в отличие, скажем, от 2016 года, когда еще не было такого выбора препаратов, которые сегодня можно назначать пациентам с разными категориями и классами, характеризующими уровень этого заболевания. Особенно с самой тяжелой категорией класса D, для которых предпочтительны препараты длительного действия», – отметил Авдеев.

Присутствие российских пульмонологов на конференции было не случайно. Они приехали не только поддержать своих казахстанских коллег в научных изысканиях, но и пригласить в



Санкт-Петербург на октябрьский конгресс специалистов по заболеваниям органов дыхания с тем, чтобы провести мастер-классы, рассказать о новых технологиях и поделиться опытом.

Об этом и о важности международного обмена опытом в борьбе с болезнями рассказал Сергей Авдеев: «Я очень рад тому, что могу присутствовать на мероприятии, посвященном борьбе с болезнями органов дыхания. У нас, действительно, общие проблемы – и в Казахстане, и в России болезни лег-

ких среди населения выходят на первый план. Связано это со многими моментами, не только с загрязнением окружающей среды, но и с тем, что принято называть человеческим фактором – генетической предрасположенностью, депрессией, низким иммунитетом».

Одно из самых грозных и тяжелых заболеваний – бронхиальная астма – поражает человека по разным причинам. Помимо генетических проблем, могут присутствовать и дополнительные забо-



левания, та же аллергия, высокий уровень стресса и низкая физическая активность. Поэтому для пациента и врача в ходе лечения, во-первых, важен контроль над такими симптомами, как одышка и хрипы, во-вторых, последовательность шагов при выборе лекарств и ингалятора. Многие пациенты добиваются со временем положительной динамики лечения, однако существуют и такие, которым тяжело держать под контролем астму. Именно их специалисты-медики называют «трудными пациентами», хотя, с другой стороны, повторим, по мнению экспертов, астма – это все-таки не одно, а несколько схожих по своей

#### Справка «Человек и Лекарство – Казахстан»:

Согласно статистическим данным ВОЗ, в мире от астмы страдают 235 миллионов человек, более 200 миллионов населения имеют хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ). Почти 100 миллионов человек взрослого населения страдают от нарушений дыхания во сне, 8,7 миллионов ежегодно заражаются туберкулезом, миллионы людей живут с легочной гипертензией и более чем 50 миллионов человек мучаются от профессиональных заболеваний легких, составляя в общем более одного миллиарда населения планеты, страдающих хроническими респираторными заболеваниями. Кроме того, почти два миллиарда человек подвергаются воздействию токсических эффектов употребления топлива на биомассе, один миллиард – воздействию загрязненного атмосферного воздуха, и еще один миллиард – воздействию табачного дыма. В итоге ежегодно от хронических респираторных заболеваний в мире четыре миллиона человек умирают преждевременно.



этого можно, применяя компьютерную пульсоксиметрию – современный высокотехнологичный метод скрининговой диагностики СОАС, обработка данных которого «позволяет с высокой точностью оценивать средние параметры сатурации, проводить визуальный анализ оксиметрических трендов, а также выявлять острые эпизоды падения насыщения крови кислородом, характерные для апноэ». Кроме того, для точной диагностики храпа и болезни остановок дыхания во сне он советует использовать полисомнографию – метод длительной регистрации различных функций человеческого организма в период сна, позволяющий поставить точный диагноз, оценить сердечно-сосудистые и неврологические риски, определив оптимальную тактику лечения.

этиологии заболеваний, поскольку у разных людей она протекает по-разному. Не случайно современные научные исследования направлены на изучение различных генетических моделей, встречающихся у людей с тяжелой формой астмы, чтобы понять, как люди реагируют на различные виды лечения, и выявить закономерности этой болезни.

Еще один вид заболевания, на первый взгляд, безобидный, рассматривался во время конферен-

ции казахстанским сомнологом Алексеем Паком. Речь идет о синдроме обструктивного апноэ сна, СОАС, который все чаще характеризуется осложнениями при прекращении легочной вентиляции и серьезным снижением уровня кислорода в крови. Все эти причины, если на них не обращать внимания, со временем могут существенно увеличить риск развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и даже привести к ночной остановке дыхания. По мнению Алексея Пака, избежать

гораздо сложнее в Казахстане решаются вопросы, касающиеся эпидемиологии туберкулеза. В этой области медицины, по данным ВОЗ, несмотря на значительные достижения в борьбе с ТБ, Казахстан, тем не менее, остается государством с самым высоким бременем туберкулеза среди 18 стран в евразийском регионе, и есть ряд сложностей, которые требуют пристального внимания для их разрешения.

Но для этого, во-первых, необходимо четкое исполнение Комплексного плана борьбы с туберкулезом в Казахстане, который был разработан на 2014-2020 годы, с поправкой на современные реалии диагностики и разработанные лекарственные препараты.

Во-вторых, в ходе применения тех или иных методов лечения ТБ следует учитывать новейшие рекомендации Глобальной стратегии по борьбе с этим заболеванием, разработанной стратегической и технической консультативной группой ВОЗ на период 2016-2035 гг. Излишне упоминать, что оба эти проекта тесно связаны и перекликаются с Национальной программой развития здравоохранения в Казахстане.

Второй день IV Республиканской научно-практической конференции начался с интерактивного мастер-класса о секретах спирометрии и продолжился панельными сессиями, на которых обсуждались нерешенные проблемы и новые возможности в пульмонологии.

В том числе широко освещался вопрос организации сообществ, объединенных опытом с целью разработки политики, принципов лечения и рекомендаций для борьбы с болезнями органов дыхания. На территории постсоветского пространства это такие сообщества, как Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российское респираторное общество, Межрегиональное педиатрическое респираторное общество, Ассоциация специалистов респираторной медицины и Евро-Азиатское респираторное общество. Все они были созданы с тем, чтобы подчеркнуть важность респираторных заболеваний для глобального здоровья населения. Тем более что в журналах, выпускаемых этими сообществами, сегодня публикуется подавляющее большинство мировых научных открытий в области дыхательной системы. А ежегодные встречи служат форумом для почти всех исследований в данной области, тогда как в образовательных центрах обучаются или проходят подготовку большинство специалистов по дыхательной системе. ■

*Подготовила Ольга Шишанова*



# Рациональная антибактериальная терапия – путь к сохранению активности антибиотиков

Почти за полвека, прошедших с момента открытия пенициллина, ученые разработали около двух сотен различных антибактериальных средств. Однако в клинической практике применяется значительно меньшее число препаратов. И дело не только в том, что некоторые антибиотики показали недостаточную эффективность или высокую токсичность, хотя и таких случаев в истории изучения антимикробных средств можно вспомнить немало. Более серьезные опасения вызывает другая причина вынужденного отказа врачей от антибиотиков – прогрессирующий рост резистентности микроорганизмов. И, к сожалению, темпы этого роста шокируют. Если на разработку нового антибактериального препарата обычно необходимо потратить не менее 10–15 лет и сотни миллионов долларов, то возбудители успевают выработать резистентность к новинке всего лишь за несколько лет.

Хотелось бы освободить себя от ответственности и заявить: виной всему лишь природа бактерий. Но, безусловно, это не так. Ответственность за катастрофический рост антибиотикорезистентности возбудителей несет само человечество. Нерациональное использование антибактериальных средств, в том числе их безрецептурный отпуск, самолечение, несоблюдение врачами основных принципов антибиотикотерапии может в конце концов привести к тому, что мы окажемся бессильны перед инфекционными заболеваниями.

К счастью, многие представители прогрессивной медицинской общественности всерьез обеспокоены проблемой антибиотикорезистентности, в том числе и в Республике Казахстан.

Так, был проведен **I Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»**, который проходил в ноябре 2017 г. в городах Усть-Каменогорск, Караганда и Костанай.

Конгресс проводился при официальной поддержке Управления здравоохранения областей, Национальной палаты РК, Ассоциации представительств фармацевтических фирм в Республике Казахстан, Профессиональной Ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов РК. Организатором выступило «Медицинское объединение профессионального роста».

Деловая программа конгресса освещала современные возможности и проблемы терапии и диагностики бактериальных, грибковых и вирусных инфекций во внебольничных условиях и в стационаре.

Доклады конгресса были посвящены следующим проблемам:

- эпидемиологии нозокомиальных и внебольничных инфекций в РК;
- терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями;
- инфекционному контролю и стратегии предотвращения распространения антибиотикорезистентности;



- обзору современных международных и казахстанских рекомендаций по лечению;
- перспективам антимикробной терапии и профилактики различных инфекций.

Доклады ведущих специалистов Казахстана и России были посвящены актуальным проблемам и возможностям лечения, диагностики и профилактики внебольничных и нозокомиальных инфекций у пациентов различного профиля, детальным характеристикам и обзорам клинического применения отдельных классов препаратов в терапии инфекций, вопросам фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики, а также обзору современных практических рекомендаций.

С приветственным словом выступили Кузденбаева Раиса Салмагамбетовна, академик НАН РК, лауреат Государственной премии РК, начальник Научного отдела РГП на ПХВ «НЦЭЛС ИМН и МТ» МЗ РК, Почетный Президент конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», представители управления здравоохранения областей, главные терапевты областей. Так, в городе Караганде приветствовали главный терапевт Управления



здравоохранения Карагандинской области Канафина Алма Канафиевна и д.м.н., проф., ректор Карагандинского государственного медицинского университета – Досмагамбетова Раушан Султановна.

С первым докладом на Конгрессе выступил Гучев Игорь Анатольевич, член правления Альянса клинических фармакологов и микробиологов (Смоленск, Россия). В своем сообщении он дал обоснование Европейским рекомендациям «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике».

В глобальном плане наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего, для лечения острых респираторных инфекций. Поэтому определяющей составляющей сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибио-

тиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Комплекс необходимых для этого мероприятий по рационализации применения антимикробных препаратов с целью повышения их эффективности и сдерживания антибиотикорезистентности обозначается как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения антимикробных препаратов в медицинских организациях 1-го уровня.

И.А. Гучев подчеркнул, что практические рекомендации предназначены в помощь врачам первичного звена как общей практики, так и разных специалистов (терапевты, педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, урологи, акушеры-гинекологи, дерматовенерологи) по рациональному применению антимикробных препаратов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Рекомендации также адресованы тем специалистам поликлиник, которые имеют возможность влиять на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования антимикробных препаратов, – главным врачам и заместителям главного врача по профилю, клиническим фармакологам.

Также хочется выделить доклад профессора Синопальникова Александра Игоревича, заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президента Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) (Москва, Россия).

Александр Игоревич в доступной форме изложил рациональные подходы к антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и обострения ХОБЛ.





Следует признать, что из-за целого ряда объективных причин до настоящего времени антибактериальная терапия у подавляющего большинства пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) носит эмпирический характер. В этих условиях важное практическое значение приобретает тактика ведения больных, «не отвечающих» на проводимое лечение.

Актуальность рассматриваемой проблемы обусловливает тот факт, что неэффективность антибиотикотерапии наблюдается у значительного числа больных, переносящих ВП. А среди больных с тяжелым течением пневмонии, исходно поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ухудшение состояния на фоне потенциально эффективной терапии в отдельных исследованиях достигает 40%. Проблемой, наблюдаемой при неэффективности антибактериальной терапии ВП, является увеличение сроков госпитализации пациента, привлечение целого ряда диагностических исследований, необходимость модификации антимикробной терапии и пр., что ведет к значительному росту прямых затрат на лечение.

Среди отечественных ученых большой интерес вызвал доклад Бегайдаровой Розы Хасановны, академика РАЕ, заведующей кафедрой детских инфекционных болезней КГМУ «Европейские рекомендации по диагностике и терапии дисбактериозов. Проблемы лечения с точки зрения клинициста».

Дисбактериоз отдельной болезнью классифицируется только на территории бывшего Советского Союза. Западная медицина обозначает его исключительно как состояние, спровоцированное определенными предпосылками. Дисбактериоз – это самое спорное заболевание в современной медицине. Но симптомы, как и причины возникновения у него вполне конкретные и устранять их можно абсолютно эффективно.

Отдельное место занимает сообщение Пака Алексея Михайловича, доцента кафедры пульмонологии и фтизиатрии АО «Медицинский Университет Астана», генерального секретаря Евроазиатского Респираторного общества, члена Европейского Респираторного Общества, руководителя отдела респираторной медицины ННМЦ (Астана, Казахстан) на тему «Ведение пневмонии в условиях стационара».

В своем докладе Алексей Михайлович обратил внимание врачей на основные методы обследования для уточнения диагноза и тяжести ВВП. Дал алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза, целесообразности стационарного лечения, раскрыл клинику, диагностику и методы лечения ОРДС, определил показания к ИВЛ, а также определил основные принципы антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара.

Очень актуальными и своевременными для практических врачей были доклады специалистов Казахстана, таких как доцент Ларюшина Елена Михайловна, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 КГМУ (Караганда, Казахстан). Она изложила совре-

менные взгляды на антибиотикоассоциированную диарею и дала варианты решения данной проблемы.

Доктор медицинских наук Кушугулова Алмагуль Рахимберлиевна, руководитель лаборатории микробиома человека и долголетия «National Laboratory Astana» Назарбаев Университет (Астана, Казахстан) представила выступление на тему «Антибиотико-резистентность и человеческий метагеном».

Стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам касается всех, кто в той или иной мере имеет отношение к применению или назначению антибиотиков, – от пациентов до врачей, от административных работников больниц до министров здравоохранения. Эта стратегия – результат трехлетней работы экспертов ВОЗ и сотрудничающих организаций. Она направлена на содействие разумному применению антибиотиков с целью минимизировать резистентность и дать возможность следующим поколениям применять эффективные антимикробные препараты.

Оживленный интерес вызвал доклад доцента кафедры факультета последипломного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан) Абдуллаевой Гульбан Махаметжановны. Она рассказала о сопутствующей терапии при бронхолегочных заболеваниях.

Проблемы, которые поднимались в рамках нашего Конгресса, мы старались рассмотреть максимально широко, как говорится, «от А до Я». Если темой являлись внебольничные респираторные инфекции, то в докладах были представлены микробиологическая характеристика основных возбудителей, данные по их чувствительности к антибактериальным препаратам, показания к назначению микробиологических исследований при внебольничных инфекциях, правила сбора, транспортировки, хранения, оценки пригодности микробиологического материала, современные методы диагностики заболеваний дыхательных путей, принципы лечения, характеристики и особенности применения отдельных препаратов при различных инфекциях дыхательных путей.

Итоговый доклад, как правило, суммировал всю прозвучавшую в рамках мероприятия информацию. Подвела итог академик НАН РК, начальник Научного отдела РГП «НЦЭС ИМН и МТ» МЗ РК, президент Профессиональной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов Кузденбаева Раиса Салмагамбетовна с темой «Фармакология антимикробных средств».

Конгресс получил высокую оценку у практических врачей, представителей областных управлений здравоохранения, ученых и молодых специалистов РК. Однозначно, что рациональная антибиотикотерапия – тема, никогда не теряющая своей актуальности. ■

*От редакции*



# Ведение пневмонии в условиях стационара

Первый Республиканский конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике» проходил 10 ноября 2017 года в Караганде.

Вопросы, касающиеся деления больных пневмонией на группы, критериев оценки необходимости в переводе пациента в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, сложностей в постановке диагноза и применения основных принципов рациональной антибиотикотерапии бактериальных респираторных заболеваний в клинической практике рассмотрел в своем докладе на конгрессе кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии АО «Медицинский Университет «Астана», генеральный секретарь Евро-Азиатского Респираторного общества, член Европейского Респираторного Общества и руководитель отдела респираторной медицины ННМЦ (Астана, Казахстан) Алексей Пак.



Этиологическую структуру респираторных инфекций составляют вирусы и бактерии, причем как основные, так и атипичные. По словам Алексея Пака «... госпитализация пациентов с внебольничной пневмонией всегда является экстренной. Не может быть каких-то плановых очередей. Не надо забывать, что это заболевание угрожает жизни и требует принятия неотложных решений от врачей в случае развития угрожающих симптомов.

В такой ситуации для того, чтобы уточнить диагноз «пневмония» и оценить тяжесть пневмонии достаточно довольно простого обследования. Это – обзорная рентгенография грудной клетки в двух проекциях, пульсоксиметрия как метод транспортного определения насыщения кислородом гемоглобина крови, развернутый анализ крови с определением количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов. Далее – биохимический анализ крови с определением таких показателей, как мочевины, креатинин. И, наконец, ЭКГ в стандартных отведениях.

Внебольничная пневмония (ВВП) – острое инфекционное заболевание, возникшее вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 часов от момента

госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения менее 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей – лихорадкой, кашлем, выделением мокроты, возможно гнойной, болью в груди, одышкой и рентгенологическими свидетельствами «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВВП включает наличие симптомов и признаков: нарушение сознания, частота дыхательных движений (ЧДД) >30 мин., систолическое артериальное давление (АД) >90, диастолическое >60 мм рт.ст.

Первая группа пациентов – больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 месяца антибактериальных препаратов (АБП) больше 2 дней, в возрасте до 60 лет. Летальность в этой группе составляет 1,2%. Применяется преимущественно амбулаторное лечение.

Вторая группа пациентов – это больные с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными

штаммами. Они могли принимать антибиотики или быть госпитализированными в течение предшествующих 3 месяцев, пребывать в домах длительного ухода, лечиться в дневных стационарах поликлиник или проходить гемодиализ, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, хронический алкоголизм, наркомания, истощение). Летальность в этой группе составляет 8,15%. Применяется наблюдение и оценка в стационаре.

Третья группа пациентов имеет или не имеет факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, старшего возраста или беременные, имеют сопутствующие заболевания – ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническую почечную или сердечную недостаточность. Эта группа, в которой у больных могла быть неэффективная стартовая антибактериальная терапия.

Какую из стратегий лечения вы возьмете на вооружение – это ваш выбор, полагает Алексей Пак.

В национальных рекомендациях по ведению больных пневмонией прописано, что первая группа пациентов лечится преимущественно в условиях стационара. Дополнительными аргументами для госпитализации пациентов с пневмонией с позиций практика является проживание по 10 человек в одной комнате, отсутствие бытовых условий, печное отопление и т.д. Конечно же, в таких условиях иммунной системе справиться сложно.

Дополнительные показания для других исследований и госпитализации также существуют, и они прописаны в протоколах диагностики и лечения пневмонии. Протоколы не оценивают степень дыхательной недостаточности, они не позволяют оценить уровень госпитализации. Мы знаем, что надо госпитализировать, но должны учитывать компенсацию при заболевании и социальный статус пациента.

Однако существует критерий, который позволяет практическому врачу стационара решить вопрос: переводить ли больного в реанимацию или оставить его в отделении? Абсолютно необходимо в истории болезни аргументировать перевод пациента в реанимационное отделение. Существует целый ряд осложнений внебольничной пневмонии, которые угрожают жизни пациента. С моей точки зрения, наиболее опасен муковисцидоз – системное наследственное заболевание, при котором поражаются железы внешней секреции, возникают тяжелые нарушения функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

Очень важно не упустить респираторный дистресс-синдром (RDS, РДС) или «шоковое», «влажное», «травматическое» легкое – крайне тяжелое

проявление дыхательной недостаточности, сопровождающееся развитием некардиогенного отека легких, нарушений внешнего дыхания и гипоксии. Несмотря на многообразие факторов, приводящих к РДС, в его основе лежат повреждения легочных структур, вызывающие несостоятельность транспортировки кислорода в легкие.

Резкое снижение оксигенации и вентиляции организма вызывает кислородную недостаточность сердца и головного мозга и развитие угрожающих для жизни состояний. При РДС летальность в случае несвоевременно или неадекватно оказанной помощи достигает 60–70%.

Критерии IDSA/ATS (Общество Инфекционных заболеваний Америки) для оценки необходимости в переводе в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии делятся на:

«Большие критерии»

- Выраженная ДН, требующая ИВЛ;
- Септический шок (необходимость введения вазопрессоров).

«Малые» критерии:

- ЧДД >30 мин.;
- Мультилобарная инфильтрация;
- Нарушение сознания;
- Уремия;
- Лейкопения;
- Тромбоцитопения;
- Гипотермия;
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии.

Показания респираторного мониторинга нужно отслеживать. Изменение так называемого респираторного индекса и увеличение его выше 300 мм рт.ст. – это уже реанимационный признак. Показатель, позволяющий дифференцировать кардиогенный и некардиогенный отек легких – это наличие признаков перегрузки левых отделов сердца или его сосудов. С реаниматологом, с кардиологом можете смело дискутировать о применении лучевой диагностики грудного сегмента и прибегайте к ней при остро возникшей дыхательной недостаточности, рекомендует А. Пак.

Один из признаков, по которому можно увидеть и заподозрить интерстициальную пневмонию – это появление при рентгенографии симметричных поражений легких на периферии, так называемое «матовое стекло».

Механизмом, запускающим развитие респираторного дистресс-синдрома, служит эмболизация мелких сосудов легких микросгустками крови, частичками поврежденных тканей, каплями жира на фоне образующихся в тканях токсичных биологически активных веществ – кининов, простагландинов и др. Микроэмболизация легочных сосудов развивается в результате прямого или опосредованного воздействия на капиллярно-

альвеолярную мембрану легочных ацинусов, различного рода повреждающих факторов.

Опосредованное, не прямое повреждение капиллярно-альвеолярных мембран вызывает активация и агрегация форменных элементов крови при бактериальных и вирусных пневмониях.

Повышение проницаемости мембраны для белка и жидкости вызывает отек интерстициальной и альвеолярной тканей, снижение растяжимости и газообменной функции легких. Эти процессы приводят к развитию гипоксемии, гиперкапнии и острой дыхательной недостаточности.

Респираторный дистресс-синдром может развиваться на протяжении нескольких часов или суток от момента воздействия повреждающего фактора. В течении РДС выделяют три патоморфологические фазы:

- Острая фаза до 2–5 суток – интерстициальный и альвеолярный отек легких, поражение капилляров легких и эпителия альвеол, развитие микроателектазов. В случае благоприятного течения респираторного дистресс-синдрома спустя несколько дней острота явлений стихает, трансудат рассасывается. А возможен переход в подострое либо хроническое течение;
- Подострая фаза – развитие бронхоальвеолярного и интерстициального воспаления;
- Хроническая фаза РДС – соответствует развитию фиброзирующего альвеолита.

Происходит утолщение и уплощение капиллярно-альвеолярных мембран, разрастание в них соединительной ткани, формирование микротромбозов и запустевание сосудистого русла. Исходом хронической фазы респираторного дистресс-синдрома служит развитие легочной гипертензии и хронической дыхательной недостаточности. Выраженный альвеолярный фиброз может возникнуть уже спустя 2–3 недели.

Симптомы РДС: нарастающая одышка, цианоз, тахипноэ (учащение дыхания более 20 в мин.), беспокойство пациента, кашель с пенистой мокротой и прожилками крови. Аускультативно в легких – хрипы, крепитация, а рентгенологические признаки соответствуют диффузному интерстициальному отеку.

Респираторный дистресс-синдром является критическим состоянием и требует экстренной оценки состояния пациента. Ранними объективными проявлениями РДС служат нарастающие одышка, тахикардия и цианоз. Аускультативная картина легких изменяется соответственно стадиям респираторного дистресс-синдрома: от жесткого «амфорического» дыхания до kloкочущих влажных хрипов и симптома «немого» («молчащего») легкого в терминальной стадии.

Характерным показателем газового состава крови при РДСВ является  $PaO_2$  ниже 50 мм рт.ст.

Измерение давления в легочной артерии катетером Суона-Ганца показывает его «заклинивание» на уровне менее 18 мм рт.ст.

При возникновении у пациентов тяжелой острой дыхательной недостаточности обратиться за помощью к экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Это инвазивный экстракорпоральный метод насыщения крови кислородом. Удивительно эффективная вещь.

Зачастую пациенты погибали только из-за того, что нам не хватало или не хватает времени для восстановления репарации легочной ткани после повреждения вирусами. Так вот, использование ЭКМО позволяет выиграть время.

Яркий пример: в прошлом году в Астане применили экстракорпоральную мембранную оксигенацию в интенсивной терапии тяжелой пневмонии у беременной женщины. И произошло чудо – она родила ребенка и выздоровела, и все это благодаря ЭКМО, рассказывает А. Пак.

Лучевая диагностика ОРДС, в том числе компьютерная томография (КТ) легких более информативна по сравнению с рентгенограммами, особенно КТ полезна в тех случаях, когда при диффузных поражениях в легких изменения на рентгенограммах минимальные или совсем отсутствуют. В 66% случаев КТ легких дает дополнительную информацию по сравнению с обычными рентгенограммами грудной клетки у тех же пациентов. Использование клинической информации вместе с денситометрическими данными КТ может помочь в дифференцировании отека легкого и особенно ОРДС и приводить к изменениям в терапии пациентов.

Кислородотерапия не только популярна, но и эффективна. Многие проблемы больных с недостаточностью дыхания возникают из-за нехватки кислорода в крови или, на медицинском языке, гипоксемии. Простой способ устранения гипоксемии – добавить во вдыхаемый воздух кислород. Кислородом можно дышать через маску или носовые канюли, а, кроме того, его можно подмешивать в контур аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Оптимальное решение для длительной кислородотерапии на дому – получать кислород из атмосферного воздуха, в котором его концентрация составляет 21%.

Кислородный концентратор имеет размер небольшой тумбочки и весит около 15 кг. Есть и портативные транспортные модели. На выдохе из концентратора ставится простой увлажнитель – стакан с водой, через который проходит кислород. К увлажнителю подсоединяется трубка, по которой кислород поступает в маску либо носовые канюли.

Кислородный концентратор прост в обращении: для лечения достаточно включить прибор и надеть маску либо носовые канюли. Единственный параметр, который надо регулировать – это поток кислорода. Намного сложнее определить показания к кислородотерапии. Неспециалистам ингаляция кислорода кажется наиболее очевидным и логичным решением всех проблем с дыханием, хотя кислород может быть не только эффективен, но и бесполезен и даже вреден.

Показаниями к  $O_2$ -терапии является  $PaO_2 < 65$  мм рт.ст. или  $Sp(a)O_2 < 92\%$  (при дыхании воздухом). При гипоксемии  $SpO_2$  88–90%, при условии достаточного респираторного усилия больного, при сохраненном сознании и быстрой обратной динамике инфекционного процесса, возможна коррекция гипоксемии ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски ( $FiO_2$  45–50%) или маски с расходным мешком ( $FiO_2$  75–90%).

При недостаточной эффективности кислородотерапии  $PaO_2/FiO_2 < 250$  мм рт.ст. следует рассмотреть вопрос о вентиляционной поддержке.

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) считается основным способом респираторной поддержки у больных пневмонией, во многих случаях превышая по эффективности и безопасности кислородотерапию и инвазивную вентиляцию легких. Раннее применение НИВЛ у пациентов с ОДН снижает риск перевода пациентов на ИВЛ, улучшает прогноз и сроки госпитализации больных.

#### Показания к ИВЛ

Абсолютные:

- Остановка дыхания;
- Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение;
- Нестабильная гемодинамика (АД сист.  $< 70$  мм рт.ст., ЧСС  $< 50$ /мин.).

Относительные:

- ЧДД  $> 35$ /мин.  $PaO_2/FiO_2 < 150$  мм рт.ст.;
- Повышение  $PaCO_2 > 20\%$  от исходного уровня;
- Изменение ментального статуса.

В отличие от традиционной респираторной поддержки, НИВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных ТВП с острой ДН.

Крайне тяжелые случаи острой ДН при тяжелой ВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации. ЭКМО должна проводиться в отделениях и центрах, имеющих опыт использования данной технологии.

Критерии тяжести пневмонии позволяют разграничить:

- Легкое течение ВП – невыраженные симптомы

интоксикации, температура тела субфебрильная, отсутствуют дыхательная недостаточность и нарушения гемодинамики, легочная инфильтрация в пределах 1 сегмента, лейкоциты  $9,0-10,0 \times 10^9$ /л, нет сопутствующих заболеваний.

- Средняя степень тяжести ВП: умеренно выраженные симптомы интоксикации, повышение температуры тела до  $38^\circ C$ , легочный инфильтрат в пределах 1–2 сегментов, ЧД до 22/мин., ЧСС до 100 уд./мин., осложнения отсутствуют.
- Тяжелое течение ВП: выраженные симптомы интоксикации, температура тела  $< 35,5^\circ C$  или  $> 38^\circ C$ ; дыхательная недостаточность II–III ст. ( $SaO_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст. и/или  $PaCO_2 > 50$  мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом), нарушения гемодинамики (АД  $< 90/60$  мм рт.ст., ЧСС  $> 100$  уд./мин.), инфекционно-токсический шок, лейкопения  $< 4,0 \times 10^9$ /л или лейкоцитоз  $20,0 \times 10^9$ /л; инфильтрация более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот, быстрое прогрессирование процесса (увеличение зоны инфильтрации на 50% и более за 48 час. наблюдения), абсцедирование, мочевины  $> 7,0$  ммоль/л, ДВС-синдром, сепсис, недостаточность других органов и систем, нарушения сознания, обострение сопутствующих и/или фоновых заболеваний.

#### Этиология ВП:

*Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) – 30–50% случаев заболевания.

- Атипичные микроорганизмы (от 8 до 30% случаев ВП):
  - *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.
  - Реже: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии.
  - В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, или при наличии бронхоэктазов).
- Нередко при ВП выявляется смешанная или ко-инфекция.
- Среди других возбудителей ВП упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус), хотя чаще они рассматриваются как ведущий фактор риска воспаления легких, являясь «проводником» для бактериальной инфекции.
- Некоторые микроорганизмы не вызывают бронхолегочного воспаления: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и другие, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*. Выделение их из мокроты свидетельствует о

контаминации материала флорой верхних дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов.

#### Осложнения ВП:

- плевральный выпот (неосложненный и осложненный),
- эмпиема плевры,
- деструкция/абсцедирование легочной ткани,
- острый респираторный дистресс-синдром,
- острая дыхательная недостаточность (определяемая по клиническим данным, сатурации и газам артериальной крови): I, II, III степени.

Тактика лечения на амбулаторном уровне рекомендуется, когда пациенты с внебольничной пневмонией нетяжелого течения.

Первая группа пациентов – адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (УД – С). В качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин или макролиды. В ходе клинического исследования не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также макролидов или респираторных фторхинолонов.

Предпочтительны макролиды при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Следует использовать наиболее изученные при ВВП макролиды с улучшенными фармакокинетическими свойствами, благоприятным профилем безопасности, минимальной частотой лекарственных взаимодействий (азитромицин, кларитромицин, джозамицин, спирамицин).

Медикаментозное лечение включает основные лекарственные средства – антибактериальные препараты: цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в

или

моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в.

У пациентов второй группы адекватный клинический эффект может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. С целью преодоления устойчивых штаммов пневмококков можно увеличить суточную дозу амоксициллина у взрослых до 3 г, а также назначение аминопенициллинов в оптимизированной лекарственной форме с повышенной биодоступностью (диспергируемые таблетки).

Также препаратами выбора рекомендуются амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам.

#### Пациенты с факторами риска инфицирования:

пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + цiproфлоксацин, левофлоксацин в/в

или

пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем,

имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения в/в + азитромицин или кларитромицин в/в

или

пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в.

#### Пациентам с подтвержденной/предполагаемой аспирацией:

амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем, меропенем, пиперациллин/тазобактам, имипенем/циластатин в/в

или

цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин, метронидазол в/в.

Вирусные пневмонии: в дополнение к антибиотикам рекомендуется назначение оселтамивира или занамивира.

При принятии решения о переводе на пероральный прием АПБ целесообразно использовать следующие критерии:

- стабилизация гемодинамических показателей,
- нормализация температуры тела,
- улучшение клинических симптомов и признаков ТВП,
- согласие пациента на пероральное лечение.

Индикаторы эффективности лечения:

Оценка эффективности проводится через 48–72 часа после начала лечения.

Основные критерии эффективности в эти сроки:

- снижение температуры тела,
- уменьшение интоксикации,
- уменьшение дыхательной недостаточности.

При отсутствии клинического улучшения через 48–72 часов необходимо оценить концентрацию С-реактивного белка в сравнении с исходным: эффективным результатом является его снижение <24 мг/л, или снижение более 90% от исходной величины.

При выборе лекарственного препарата (ЛП), следует ориентироваться на официальные перечни зарегистрированных ЛП, они находятся в свободном доступе и позволяют всем заинтересованным сторонам получить информацию об эффективности и безопасности конкретного ЛП.

Одним из таких признанных эталонов по доступности и объему информации, является Перечень зарегистрированных в США препаратов «Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations» (Зарегистрированные лекарственные препараты с оценкой терапевтической эквивалентности), общеизвестный под названием «Orange Book» («Оранжевая книга»), FDA. [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search\\_product.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm)

Одним из препаратов, одобренных в «Оранжевой книге», является Цефтриаксон «Сандоз». ■

Подготовила Валентина Владимировская

## Внебольничные пневмонии: проблемные вопросы, возникающие у врача-терапевта при диагностике и лечении



**С.М. Ералиев** – врач-пульмонолог  
Региональный диагностический центр, г. Алматы

Современные классификации, в зависимости от условий возникновения заболевания, подразделяют пневмонии на две большие группы: внебольничные пневмонии (первичные), приобретенные вне больничного учреждения, и нозокомиальные (госпитальные) пневмонии, возникшие через 48–72 часа после госпитализации. Отдельно выделяют пневмонии у больных с тяжелыми дефектами иммунитета (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) и аспирационные пневмонии (смотрите ниже). Такой подход обоснован различными причинными факторами пневмоний и различными подходами к выбору антибактериальной терапии [1].

### Пневмония: классификация.

1. Внебольничные (бытовые) пневмонии.
2. Внутрибольничные (нозокомиальные) пневмонии.
3. Аспирационные пневмонии.
4. Пневмонии при иммунодефицитных состояниях.

Сегодня мы остановимся на внебольничной пневмонии (ВП) – вид пневмонии, с которой обычно сталкиваются врачи первичной амбулаторной сети.

### Этиология

Конечно, если пневмония является инфекционным заболеванием, в идеале было бы удобно идентифицировать этиотропный патоген. Но тут возникает ряд трудноразрешимых проблем. Во-первых, у 20–30% пациентов отсутствует продуктивный кашель. Во-вторых, идентификация возбудителя (после посева мокроты) возможно лишь спустя 48–72 ч. с момента получения материала, а запаздывание с началом этиотропной терапии при ВП грозит рядом ослож-

нений. В-третьих, если даже возбудитель идентифицирован, возникают трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», т.к. происходит контаминация («загрязнение») мокроты условно-патогенной микрофлорой верхних дыхательных путей [2]. Но даже не это главное. В 2009 г. T. Welte et al. провели мета-анализ 46 (из первоначально отобранных 1652) исследований за период с 1990 по 2008 г. по определению этиологического фактора ВП в Европе. Следует отметить, что, несмотря на широту используемых методов диагностики (культуральные методы, серодиагностика, амплификация ДНК), приблизительно в половине случаев точно установить причинный возбудитель не удалось [3].

Что делать? На сегодняшний день, благодаря высокоточным научным исследованиям, мы четко знаем, что из многочисленных микроорганизмов, обитающих в верхних дыхательных путях, лишь некоторые обладают повышенной вирулентностью, спо-

собны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. К числу таких возбудителей следует, прежде всего, отнести пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), который является возбудителем ВП в 30–52% случаев заболевания. В числе актуальных патогенов остаются т.н. атипичные возбудители, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания. Это *Chlamydomphila pneumoniae* (хламидии), *Mycoplasma pneumoniae* (микоплазмы), *Legionella pneumophila* (легионеллы). К редким возбудителям (3–5%) ВП относятся: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии. Но необходимо отметить, что энтеробактерии, особенно клебсиелла, вызывают тяжелые абсцедирующие пневмонии. В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), в основном у больных с муковисцидозом, бронхоэктазиями.

Таблица 1. Этиология внебольничных пневмоний, %

Возбудители	Амбулаторные больные	Госпитальные больные (не в СИТ)	Госпитальные больные (в СИТ)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38	27	28
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	8	5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	13	6	7
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	21	11	4
<i>S. aureus</i>	1,5	3	9
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	4	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella spp.</i>	0	5	12
<i>Coxiella burnetii</i>	1	4	7
RS-virus	17	12	3
???	50	41	45

В случае обнаружения в посеве мокроты *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и других коагулазанегативных стафилококков, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.* можно думать о контаминации материала флорой верхних отделов дыхательных путей, т.к. эти микроорганизмы обычно не вызывают воспалительные заболевания нижних дыхательных путей [4].

**Диагностика:** существуют так называемые «золотые стандарты» диагностики ВП.

5 основных критериев диагностики внебольничных пневмоний [2]:

- Наличие у больного лихорадки.
- Жалобы на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в груди.
- Физикальные признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука).
- Рентгенография грудной клетки: пневмоническая инфильтрация.

Чтобы выставить диагноз ВП, у больного должно быть минимум три критерия из пяти, и один из них, обязательно – пневмоническая инфильтрация при рентгенографии органов грудной клетки. При этом необходимо помнить, что у части больных встречается т.н. «неклассическое» течение ВП, которое обусловлено коморбидным фоном, например, пожилой возраст, иммунодефицитные состояния (сахарный диабет), беременность. У таких больных отсутствует лихорадка, лейкоцитоз, а кли-

ническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, гастралгической симптоматикой, а у части больных не будет кашля (на ранних стадиях). Нередко ВП «дебютирует» симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний.

### Рентгенодиагностика

Рентгенологическое исследование больных с известной или предполагаемой пневмонией направлено на выявление признаков воспалительного процесса в легких и возможных его осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Современные рекомендации предлагают больным с подозрением на пневмонию обзорную рентгенографию органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях. К сожалению в повседневной практике обзорная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) выполняется только в прямой проекции, а иногда заменяется крупнокадровой или цифровой флюорографией. При этом необходимо помнить, что существует такой феномен, как рентген-негативная пневмония. Вот несколько факторов [5], из-за которых мы не можем получить рентгенологическое подтверждение пневмонии:

- Неадекватная методика исследования:
  - технический брак
  - одна проекция
  - только рентгеноскопия
  - динамическая нерезкость при одышке, нарушенном сознании, гиперкинезах
- интерстициальные инфильтра-

ты (10% случаев),

- ранние сроки развития пневмонии (до 24 часов),
- гиповолемия,
- нейтропения.

К сожалению, чаще всего причиной отсутствия рентген признаков пневмонии является именно неадекватная методика исследования, т.е. человеческий фактор. Стационарным врачам необходимо помнить: не надо спешить с рентгенографией ОГК при кашле, повышении температуры тела, т.к. развитие инфильтрации, особенно при нозокомиальных пневмониях, идет медленно и выявить их рентгенологически можно только через 24 часа (на второй день).

Наиболее информативной методикой в имидж-диагностике конечно же является компьютерная томография (КТ). Но с другой стороны, КТ не является рутинным исследованием, с учетом более высокой лучевой нагрузки, чем при обзорной рентгенографии.

Показания к томографии:

- Дифференциальная диагностика:
  - Затяжное течение.
  - Рецидивирующее течение.
  - Нетипичная рентгенологическая картина.
- С целью выявления возможных осложнений и/или их причин (абсцесс, плеврит, ателектаз, кровотечение и др.).
- Несоответствие клинической и рентгенологической картин.

**Лабораторная диагностика:** одним из основных показателей, хотя

T.Welle, A. Torres, D. Nathwani, Thorax, 2012; 67; 71-79

и не патогномичным, вкупе с клиническими и объективными данными, позволяющих думать о ВП является лейкоцитоз. Хотя при «вирусных пневмониях» количество лейкоцитов может оставаться нормальным. Лейкоцитоз более  $10-12 \times 10^9/\text{л}$  указывает на большую вероятность того, что возбудителем является бактериальная инфекция. А лейкопения ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  являются неблагоприятными прогностическими признаками и требуют госпитализации [6]. В последние годы у госпитализированных с тяжелым течением больных ВП предложили определять уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина в сыворотке крови. Показано, что наиболее высокая концентрация СРБ отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией, что помогает с этиотропным антибактериальным лечением. А значение СРБ  $>150 \text{ мг/л}$  можно считать неблагоприятным лабораторным признаком тяжелого течения ВП и дополнительным показанием к проведению интенсивной АБТ и дезинтоксикационной терапии [7]. Но в целом, целесообразность использования вышеуказанных тестов в рутинной практике при ВП оспаривается многими исследователями.

### Лечение

При разборе вопроса об этиологии ВП было отмечено, что мы сегодня знаем, какие именно микроорганизмы являются возбудителями данной патологии и относительную стабильность частоты выявления их при ВП. На этом основана т.н. эмпирическая антибактериальная терапия ВП. Исследователи создали лечебные руководства с указанием антибиотиков, которые воздействуют на всю эту палитру микробов, а также препараты выбора в зависимости от «клинического сценария», которые в схематическом виде представлены в таблице 2 [2]. Антибактериальная

Таблица 2. Эмпирическая АБТ при ВП

«Клинический» сценарий	Антибиотик выбора
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие АМТ за последние 3 месяца	Амоксициллины или макролиды* (внутрь)
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие АМТ за последние 3 месяца	Амоксициллин/клавуланат +/- макролиды или новые (респираторные) фторхинолоны

\* – азитромицин или кларитромицины.

\*\* – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин.

терапия, проводимая на основании этих руководств, созданная на базе доказательной медицины, показала свою высокую эффективность.

Это подтверждает и наша клиническая практика. Ниже приведены два случая диагностики и лечения больных с ВП в условиях Регионального диагностического центра г. Алматы.

**1 случай. Больной К., 1966 г.р.,** обратился к пульмонологу с жалобами на кашель со скудной мокротой желтого цвета, слабость, потливость.

Из анамнеза болезни: заболел три недели назад, когда к вечеру поднялась температура до  $39,2^\circ\text{C}$ , озноб, появилась выраженная слабость. Осмотрен врачом скорой помощи: был выставлен диагноз – ОРВИ и рекомендовано симптоматическое лечение. Но состояние постепенно ухудшалось за счет нарастания симптомов интоксикации, держалась постоянная лихорадка. Постепенно стал отмечать небольшой сухой кашель и болезненные ощущения в груди. Из-за праздничных дней поликлиника не работала. На пятый день болезни больной опять вызвал карету скорой помощи и доставлен в приемный покой городской больницы одного из областных центров, с лихорадкой, с кашлем, с гнойной мокротой, с симптомами интоксикации. После обзорной рентгенографии ОГК (рис. 1), он был госпитализирован с диагнозом: внебольничная левосторонняя пневмония. Получал цефтриаксон в/в по  $1,0 \times 2$  раза в день 10 дней, метрогил в/в капельно 5 дней, и дезинтоксикационную терапию. На 9 день пребывания

в стационаре сделана контрольная рентгенография ОГК (рис. 3): заключение – левосторонняя нижнедолевая пневмония в фазе разрешения и через день больной выписывается из стационара.

Через 2 недели после выписки, к моменту обращения к пульмонологу остаются вышеописанные жалобы.

Из анамнеза жизни: болен сахарным диабетом в течение 7 лет, принимает диабетон. Состоит на учете по поводу АГ. Аллергологический анамнез: аллергия на пенициллины. Вредных привычек нет.

Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, влажные. Подкожная клетчатка развита хорошо. Легкие – ве-



Рисунок 1.

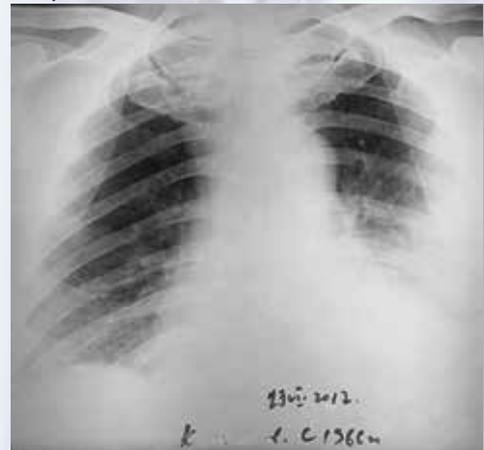


Рисунок 2.



Рисунок 3.

зикулярное дыхание, скудные рассеянные сухие хрипы, слева в нижних отделах единичные влажные хрипы. Ч.д.д. 18 в минуту.

ОАК от 01.08.17: Нв 141 г/л, лейкоциты  $6,4 \times 10^9$ , лейкоформула в пределах нормы, СОЭ – 12 мм/ч.

Дифференциальный диагноз: любое затяжное течение воспалительного процесса в легких вызывает у врача настороженность. Необходимо было с учетом СД 2 типа в анамнезе исключить туберкулез легких. Но расположение специфического процесса в нижних отделах легкого – это медицинский казус (только в 3% случаев). К тому же рентгенологическая картина более характерна для неспецифического воспаления, отсутствуют очаги обсеменения.

Необходимо было также не пропустить опухоль легких. В данном случае больной отмечал хоть и неполный, но положительный эффект от антибактериальной терапии. Хотя иногда в таких случаях не исключается параканкрозная пневмония. Было предложено провести компьютерную томографию ОГК, но больной отказался.

Тут необходимо отметить, что существует несколько факторов, которые объясняют неполное разрешение пневмонии у данного пациента. Во-первых, поздняя госпитализация, соответственно, поздно начатое лечение. Во-вторых, наличие СД в анамнезе, соответственно сниженный иммунитет. И в-третьих, и возможно главный фактор, несоблюдение протокола лечения больных с ВП. Цефтриаксон, как бета-лактамы антибиотик допустим в терапии ВП, но метрогил не входит в этот список.

Еще один момент, на который хотелось бы обратить внимание, что существуют ряд критериев, ориентируясь на которые лечащий врач заканчивает

антибактериальную терапию и готовит пациента к выписке. В данном случае, температура тела у больного нормализовалась, симптомы интоксикации у больного прошли, но осталась гнойная мокрота – важный фактор, указывающий на неполное разрешение воспалительного процесса.

Необходимо также отметить слишком низкое качество рентген-снимков, особенно контрольного снимка (слишком мягкий, синусы обеих легких полностью не охвачены и т.д., из-за чего кажется, что нет положительной динамики).

Учитывая все эти факторы, пациент был взят на лечение с диагнозом: Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония в фазе неполного разрешения.

Было решено (с учетом аллергии на пенициллины) провести антибактериальную терапию новыми макролидами. Больному назначен азитромицин 0,5 по 1 табл.  $\times$  1 раз в день 6 дней. К концу лечения отделение мокроты у больного практически прекратилось, оставался небольшой сухой кашель, который полностью прекратился через неделю. 14.08.17 г. сделана контрольная обзорная рентгенография ОГК (рис. 2). На контрольном снимке отмечается положительная динамика, инфильтрация рассасывается, хотя речь о полном восстановлении легочного рисунка не идет. Больному рекомендована контрольная рентгенография (или компьютерная томография ОГК) через 3 или 6 месяца (при отсутствии клинических ухудшений) по месту жительства.

Касательно этого случая, необходимо отметить, что среди врачей существует мнение, что контрольная рентгенография ОГК должна проводиться через 14 дней после начала антибактериального лечения. На самом деле, ни в одном руководстве не приведены конкретные сроки для проведения контрольного рентгенологического исследования. Оно может быть выполнено и в более ранние сроки при возникновении осложнений или, когда нет существенного эф-

фекта от проводимой терапии. А в случае хорошего ответа на проводимую терапию контрольная рентгенография может проводиться через 4 недели и более. Дело в том, что «рентгенологическое улучшение» иногда отстает от клинического выздоровления. На фоне полного клинического исцеления, нормализации лабораторных показателей инфильтрация в легких может рассасываться медленно. Но это не повод продолжить или усилить лечение. Необходимо наблюдать за такими больными с контрольными снимками через определенные временные промежутки до полного рассасывания или пока не убедимся, что это фиброз – как исход пневмонии. На рис. 5 приведен случай медленного рентгенологического разрешения, на фоне полного клинического улучшения.

**2 случай. Больная К., 61 год.** Из анамнеза болезни: заболела 8 дней назад, когда на фоне болей в суставах, которые появились последние 3 месяца, стала отмечать кашель со скудной мокротой. Через 6 дней кашель усилился, появилась высокая температура, стали нарастать симптомы интоксикации и больная была экстренно госпитализирована в терапевтическое отделение городской больницы с жалобами на упорный кашель с желтой мокротой, на повышение температуры тела до  $38,4^{\circ}\text{C}$ , с болями в мелких и крупных суставах, головную боль, слабость. После обзорной рентгенографии ОГК был выставлен диагноз: внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония. Из-за отсутствия улучшения на фоне цефтриаксона и ровамицина, на 4 день, больная была осмотрена пульмонологом. На момент осмотра пациентка отмечала уменьшение кашля, но мокрота оставалась гнойной, уменьшилась слабость, но сохранялись боли в суставах и субфебрильная температура. В ОАК – лейкоциты  $10,2 \times 10^9$ , нейтрофилез, СОЭ – 47 мм/ч., С-реактивный белок 64 мг/л, мочевины – 5,6 ммоль, сатурация кислорода 95, пульс 94 в минуту.

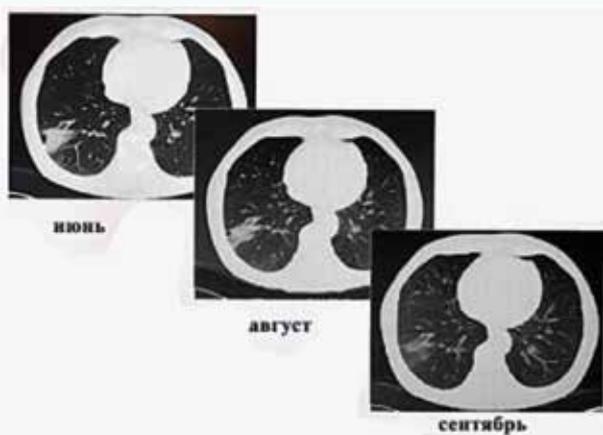


Рисунок 4. Рентгенологическая картина пневмоний

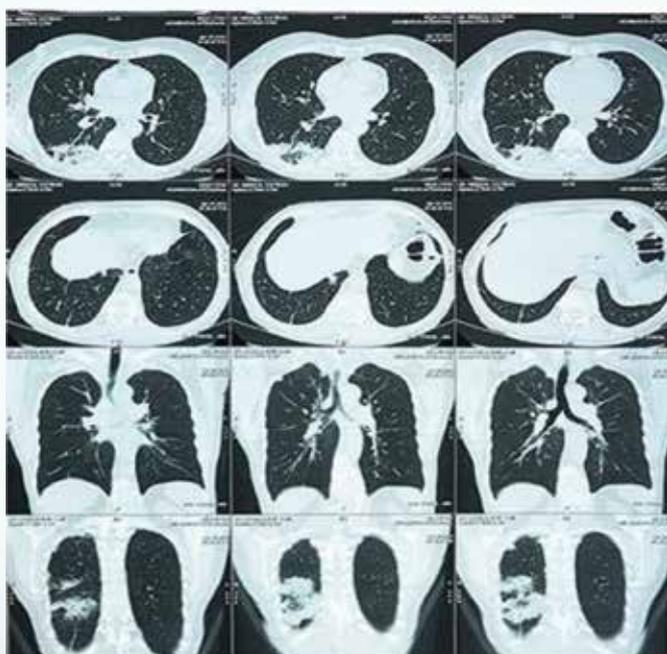


Рисунок 5.

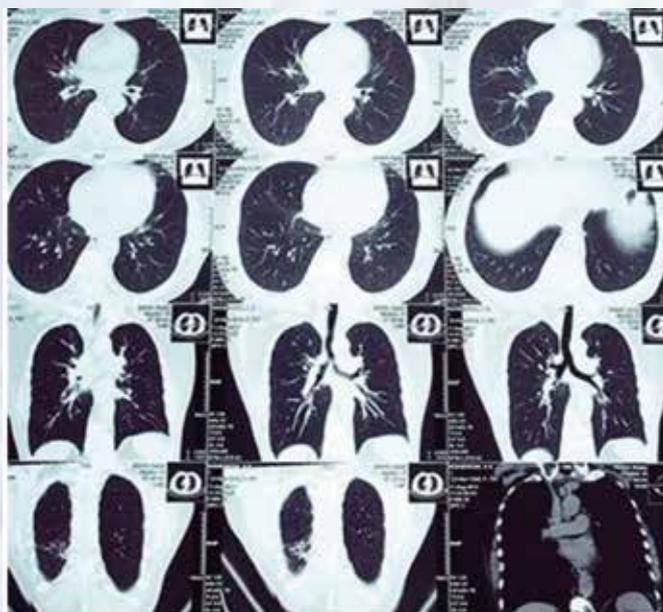


Рисунок 6.

Мокрота на БК трехкратно – отрицательная. Температура тела 37,9°C, АД в пределах нормы. Была сделана КТ ОГК, где имеется поражение 6 сегмента (рис. 5). Проводимая антибактериальная терапия была пересмотрена. Больной назначен левофлоксацин в/в капельно в дозе 500 мг в сутки, однократно в течение 5 дней, с переводом на прием левофлоксацина, внутрь в течение еще 5 дней и амоксициллин/клавулановая кислота 625 мкг, по 1 табл. × 3 раза в день в течение 5 дней. Через 2 дня нормализовалась температура тела, на 5-й день мокрота стала негноной. Больная была выписана из стационара с улучшением на 14 день. За период нахождения в стационаре больная была осмотрена ревматологом и был выставлен диагноз: ревматоидный артрит, суставная форма и начала получать метипред и метадрект, по схеме.

Учитывая патологию в легких, было подозрение на висцеральное поражение («ревматоидное легкое» с «вторичной» пневмонией?). Поэтому больная была взята под наблюдение. На снимке 6 представлена контрольная КТ ОГК через 6 месяцев: инфильтрация полностью разрешилась, в средней доле правого легкого имеется поствоспалительный пневмофиброз. Это говорит о хорошо подобранной антибактериальной терапии согласно лечебным протоколам.

Дополнительно исключено фиброзирующее поражение легких, что делает прогноз течения РА более благоприятным.

Данные случаи из практики показывают, что несоблюдение лечебных протоколов является одним из факторов к неполному выздоровлению, затяжному течению и неоправданной лекарственной нагрузке для пациента. ■

#### Список литературы

1. Симаненков В.Н., Луцаенко Е.А. . Внебольничная пневмония. <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436099/>
2. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. / Пособие для врачей под ред. А.Г. Чучалина // Москва, 2010 г.
3. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // Thorax. – 2012. – Vol. 67. – P. 71–79.
4. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Трудная пневмония / Пособие для врачей. – Москва, 2010. – С. 18.
5. Frazer R.S. et al. Diagnosis of Diseases of the Chest (Volume III), Philadelphia: W.B. Saunders Company. – 2001.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. – М.: Атмосфера, 2006.
7. Hohenthal U, Hurme S. et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – 15 (11): 1026–32.

# Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического бронхита



В.К. Павлов, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, Т.А. Мухтаров, А.В. Тумаренко – к.м.н.  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

**Данная статья посвящена вопросам патогенеза хронического бронхита, классификации, клиническим симптомам, диагностическим методам, принципам комплексной терапии данной патологии.**

**Ключевые слова:** бронхит, обтурация, мукоцилиарный аппарат, бронхоскопия, кашель, мокрота, одышка, антибиотикотерапия.

This article is devoted to the problems of the pathogenesis of chronic bronchitis, classification, clinical symptoms, diagnostic methods, principles of complex therapy of this pathology.

**Keywords:** bronchitis, obturation, mucociliary apparatus, bronchoscopy, cough, sputum, dyspnea, antibiotic therapy.

**Бронхит хронический** – диффузное прогрессирующее поражение бронхов, связанное с длительным раздражением дыхательных путей вредными агентами, характеризующееся воспалительными и склеротическими изменениями в бронхиальной стенке и перибронхиальной ткани, сопровождающееся перестройкой секреторного аппарата и гиперсекрецией слизи, проявляющееся постоянным или периодическим кашлем с мокротой на протяжении не менее 3 мес. в году в течение 2 и более лет, а при поражении мелких бронхов – одышкой, ведущей к обструктивному нарушению вентиляции и формированию хронического легочного сердца [1–2].

## Классификация хронического бронхита

### I. Клинические формы:

- Простой (катаральный) неосложненный, необструктивный (с выделением слизистой мокроты, без вентиляционных нарушений).
- Гнойный необструктивный (с выделением гнойной мокроты без вентиляционных нарушений).

- Простой (катаральный) обструктивный бронхит (с выделением слизистой мокроты и стойкими обструктивными нарушениями вентиляции).
- Гнойный обструктивный бронхит.
- Особые формы: геморрагический, фибринозный.

### II. Уровень поражения:

- Бронхит с преимущественным поражением крупных бронхов (проксимальный).
- Бронхит с преимущественным поражением мелких бронхов (дистальный).

### III. Наличие бронхоспастического (астматического) синдрома.

### IV. Течение:

- Латентное.
- Средними обострениями.
- С частыми обострениями.
- Непрерывно рецидивирующее.

### V. Фаза процесса:

- Обострение.
- Ремиссия.

### VI. Осложнения:

- Эмфизема легких.
- Кровохарканье.
- Дыхательная недостаточность (с указанием степени).
- Хроническое легочное сердце (компенсированное, декомпенсированное) [1–2, 4, 5, 8, 10–13].

### Этиология

Развитие хронического бронхита может быть обусловлено следующими факторами:

- курением;
- длительным воздействием неблагоприятных экологических, профессиональных и бытовых факторов (таких как запыленность, загазованность воздуха, вдыхание паров кислот и щелочей, двуокиси серы и др.);
- частыми вирусными инфекциями;
- дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина.

Более чем в половине случаев обострения хронического бронхита обусловлены присоединением вторичной бактериальной инфекции, которая определяет дальнейшее течение и прогрессирование заболевания. Роль различных микроорга-

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители при различных формах хронического бронхита

Формы хронического бронхита	Наиболее вероятные возбудители
Простой неосложненный хронический бронхит	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> (возможна устойчивость к бета-лактамам антибиотикам), вирусы
Обструктивный хронический бронхит	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Гнойный хронический бронхит	Те же, что и для 2 формы + <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>

низмов в развитии обострений при разных формах хронического бронхита указана в таблице.

Однако обострения хронического бронхита могут провоцировать также неинфекционные факторы, такие как:

- застойная сердечная недостаточность;
- сердечные аритмии;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- желудочно-пищеводный рефлюкс и др. [3, 5].

### Патогенез

Основным патогенетическим механизмом является гипертрофия и гиперфункция бронхиальных желез с усилением выделения слизи, с уменьшением серозной секреции и изменением состава секреции, а также увеличением в нем кислых мукополисахаридов, что повышает вязкость мокроты. В данных условиях реснитчатый эпителий не улучшает опорожнение бронхиального дерева, обычно в норме происходит обновление всего слоя секрета (частичное очищение бронхов возможно только при кашле).

Длительная гиперфункция характеризуется истощением мукоцилиарного аппарата бронхов, развитием дистрофии и атрофии эпителия. При нарушении дренажной функции бронхов возникает бронхогенная инфекция, активность и рецидивы которой зависят от местного иммунитета бронхов и возникновения вторичной иммунологической недостаточности.

При развитии бронхиальной обструкции в связи с гиперплазией эпителия слизистых желез наблюдаются отеки и воспалительные уплотнения бронхиальной стенки, обтурация бронхов, избыток вязкого бронхиального секрета, бронхоспазм. При

обструкции мелких бронхов развивается перерастяжение альвеол на выдохе и нарушение эластических структур альвеолярных стенок и появление гиповентилируемых или неентилируемых зон, в связи с чем проходящая через них кровь не оксигенируется и происходит развитие артериальной гипоксемии.

В ответ на альвеолярную гипоксию развивается спазм легочных артериол и повышение общего легочного и легочно-артериолярного сопротивления; развивается перикапиллярная легочная гипертензия. Хроническая гипоксемия приводит к повышению вязкости крови, которой сопутствует метаболический ацидоз, еще сильнее увеличивающий вазоконстрикцию в малом круге кровообращения.

Воспалительная инфильтрация в крупных бронхах поверхностная, а в средних и мелких бронхах, бронхиолах – глубокая с развитием эрозий и формированием мезо- и панбронхита. Фаза ремиссии проявляется уменьшением воспаления и большим уменьшением экссудации, пролиферации соединительной ткани и эпителия, особенно при изъязвлении слизистой оболочки [1, 3–5, 10–13].

### Клиническая картина

Основные симптомы ХБ: кашель и выделение мокроты. Кроме того, выявляют симптомы общего характера (потливость, слабость, повышение температуры тела, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности и т.д.), которые могут появляться при обострении болезни либо быть результатом длительной хронической интоксикации (гнойный бронхит) или же возникать как проявления гипоксии при развитии дыхательной недостаточности и других осложнений. В начале болезни

кашель может быть малопродуктивным, часто сухим, отхождение мокроты обычно утром (при умывании). В фазе стойкой клинической ремиссии эти больные жалоб не предъявляют, их работоспособность в течение многих лет может быть полностью сохранена. Пациенты не считают себя больными. Обострения болезни нечасты, у большинства больных не чаще 2 раз в год. Типична сезонность обострений – в период так называемого межсезонья, т.е. ранней весной или поздней осенью, когда перепады погодных факторов наиболее выражены. Кашель является наиболее типичным проявлением болезни.

По характеру кашля и мокроты можно предположить тот или иной вариант течения заболевания. При катаральном бронхите кашель сопровождается выделением небольшого количества слизистой водянистой мокроты, чаще по утрам, после физических упражнений. В начале болезни кашель не беспокоит больного.

Если в дальнейшем он становится приступообразным, это указывает на нарушение бронхиальной проходимости. Кашель приобретает оттенок лающего и носит пароксизмальный характер при выраженном экспираторном коллапсе (пролапсе) трахеи и крупных бронхов. Количество мокроты может увеличиваться при обострении бронхита.

При гнойном и слизисто-гнойном бронхите больных больше беспокоит не кашель, а выделение мокроты, так как иногда они не замечают, что она выделяется при кашле. В фазе обострения самочувствие больного определяется соотношением двух основных синдромов: кашлевого и интоксикационного.

Для интоксикационного синдрома характерны симптомы общего

характера: повышение температуры тела, потливость, слабость, головная боль, снижение работоспособности. Отмечаются изменения со стороны верхних дыхательных путей: ринит, боли в горле при глотании и др.

В случае обострения болезни мокрота приобретает гнойный характер, количество ее может увеличиваться, появляется одышка вследствие присоединения обструктивных нарушений. В этой ситуации кашель становится малопродуктивным и надсадным, мокрота (даже гнойная) выделяется в небольшом количестве.

У части больных обычно в фазе обострения присоединяется умеренно выраженный бронхоспазм, клиническим признаком которого является затруднение дыхания, возникающее при физической нагрузке, переходе в холодное помещение, в момент сильного кашля, иногда в ночное время.

В типичных случаях ХБ прогрессирует медленно, одышка появляется обычно через 20–30 лет от начала болезни, что свидетельствует о развитии осложнений (эмфиземы легких, дыхательной недостаточности). Такие больные начало болезни почти никогда не фиксируют (утренний кашель с мокротой связывают с курением и не считают проявлением болезни). Они считают началом болезни период, когда появляются осложнения или частые обострения. У части больных в анамнезе имеются указания на кровохарканье, что связано, как правило, с легкой ранимостью слизистой оболочки бронхов [1–3, 4, 5, 10–13].

### Диагностика

#### Лабораторные данные

- ОАК: при обострении гнойного бронхита умеренное повышение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево.
- БАК: увеличение содержания в крови сиаловых кислот, фибрина, серомукоидов,  $\alpha_2$  и  $\gamma$ -глобулина (редко) при обострении гнойного бронхита, появление СРП.
- ОА мокроты: слизистая мокрота светлого цвета, гнойная мо-

крота желтовато-зеленоватого цвета, могут обнаруживаться слизисто-гнойные пробки, при обструктивном бронхите – слепки бронхов; при микроскопическом исследовании гнойной мокроты – много нейтрофилов. При хроническом обструктивном бронхите отмечается щелочная реакция утренней мокроты и нейтральная или кислая – суточной. При обструктивном бронхите могут определяться спирали Куршмана.

- ИИ: возможно снижение в крови количества Т-лимфоцитов, в том числе Т-супрессоров [1, 2, 5, 10–13].

#### Инструментальные исследования

Бронхоскопия: признаки воспаления слизистой оболочки бронхов (I степень – слизистая оболочка бронхов бледно-розовая, покрыта слизью, не кровоточит, под истонченной слизистой оболочкой видны просвечивающиеся сосуды, II степень – слизистая оболочка ярко-красная, кровоточит, утолщена, покрыта гноем, III степень – слизистая оболочка бронхов и трахеи утолщена, багрово-синюшная, легко кровоточит, на ней гнойный секрет). Бронхография: бронхи IV, V, VI, VII порядка цилиндрически расширены, диаметр их не уменьшается к периферии, как в норме, мелкие боковые веточки облитерированы, дистальные концы бронхов слепо обрываются («ампутированы»).

У ряда больных расширенные бронхи в отдельных участках сужены, контуры их изменены (конфигурация «бусинок» или «четок»), внутренний контур бронхов зазубрен, архитектура бронхиального дерева нарушена. Рентгенография легких: сетчатая деформация и усиление легочного рисунка, у 30% больных – эмфизема легких. Спирография: изменения спирограммы зависят от выраженности нарушений функции внешнего дыхания, обычно снижается ЖЕЛ, возможно увеличение МОД, снижение коэффициента использования кислорода. Спирогра-

фические проявления бронхиальной обструкции – снижение форсированной жизненной емкости легких и максимальной вентиляции легких. При пневмотахометрии и спирометрии – снижение максимальной скорости выдоха [1, 2, 5, 10–13].

### Лечение

Цели лечения:

- снижение темпов прогрессирования диффузного повреждения бронхов,
- уменьшение частоты обострений,
- удлинение ремиссии,
- повышение толерантности к физической нагрузке,
- улучшение качества жизни.

Основным направлением лечения и профилактики прогрессирования ХБ является устранение воздействия вредных примесей во вдыхаемом воздухе (запрещение курения, устранение воздействия пассивного курения, рациональное трудоустройство).

Лечение ХБ состоит из комплекса мероприятий, несколько различающихся в периодах обострения и ремиссии болезни.

Основные классы препаратов при лечении ХБ в стадии ремиссии:

- Короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА): сальбутамол, фенотерол;
- Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА): вилантерол, индакатерол, салметерол, олодатерол, формотерол;
- Короткодействующие антихолинергетики (КДАХ): ипратропий;
- Длительно действующие антихолинергетики (ДДАХ): аклидиний, гликопирроний, тиотропий, умеклидиний;
- Ингаляционные глюкокортикостероиды: беклометазон дипропионат, будесонид, мометазон, флутиказон пропионат, флутиказон фуоат, циклесонид;
- Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА: гликопирроний/индакатерол, тиотропий/олодатерол, умеклидиний/вилантерол;

Таблица 2

	Амоксициллин/клавуланат	Левифлоксацин	Цефтриаксон
Эффективность в отношении <i>H. influenza</i> и <i>H. parainfluenzae</i>	+++	+++	+++
Эффективность в отношении <i>M. catarrhalis</i>	++	+++	++
Эффективность в отношении <i>S. pneumonia</i>	+++	+++	+++
Эффективность в отношении <i>Enterobacteriaceae</i>	+	+	+++
Эффективность в отношении <i>P. aeruginosa</i>	-	+	-
Эффективность в отношении <i>S. aureus</i>	+	++	+
Приобретенная резистентность	+++	++	+
Побочные эффекты	+++	+	+
Способ применения	внутри	внутри	внутримышечно
Стоимость	+++	+++	++

- Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА: беклометазона дипропионат/формотерол, будесонид/формотерол, флутиказона пропионат/салметерол, флутиказона фуоат/вилантерол;
- Ингибиторы фосфодиэстеразы-4: рофлумиласт;
- Другие – теofilлин.

Основные классы препаратов при лечении ХБ в стадии обострения:

- Ингаляционные бронходилататоры: короткодействующие  $\beta$ 2-агонисты или короткодействующие антихолинергики;
- Глюкокортикостероиды: преднизолон перорально в дозе 30–40 мг в сутки в течение 5–7 дней;
- Антибактериальная терапия при обострениях первого и второго типов [4, 5, 8, 9, 10–13, 14, 15].

Выделяют два основных направления лечения в период обострения: этиотропное и патогенетическое.

Этиотропное лечение направлено на ликвидацию воспалительного процесса в бронхах и включает терапию антибиотиками, антисептиками, фитонцидами. Антибиотики назначают с учетом чувствительности флоры, высеянной из мокроты или бронхиального содержимого. Если чувствительность определить невозможно, то следует начинать лечение с цефалоспоринов III поколения, полусинтетических и защищенных пенициллинов, макролидов.

Руководствуясь опытом отече-

ственных и зарубежных исследований приводим сводную таблицу 2 по вышеуказанным антибактериальным препаратам.

Примерные дозы АБТ

- Цефтриаксон 1–2 г 1 раз в сутки (или 1 г – в 3,5 мл 1% раствора лидокаина 1 раз в сутки в/м),
- амоксициллин внутри по 0,5 г 3 раза в сутки,
- амоксициллин/клавуланат по 0,625 г 3 раза в сутки,
- кларитромицин по 0,5 г 2 раза в сутки, или азитромицин по 0,5 г 1 раз в сутки.

Лечение проводится на протяжении 7–10 дней [6, 7, 10–13, 14, 15].

В настоящее время одно из первых мест в терапии хронического бронхита, в том числе и инфекций дыхательных путей, занимают цефалоспорины.

Цефалоспориновые антибиотики имеют:

- широкий спектр микробной активности,
- невысокую токсичность,
- хорошую фармакокинетику,
- длительный период полувыведения, позволяющий вводить его 1 раз в сутки, дозозависимое связывание с белками плазмы,
- практически полная биодоступность при внутримышечном введении,
- очень хорошее проникновение в ткани (в т.ч. через гематоэнцефалический барьер).

К цефалоспорином III поколения

относят препараты, которые являются высокоактивными в отношении гонококков, менингококков, гемофильной палочки, *Enterobacteriaceae* (то есть грамотрицательных возбудителей), а также – грамположительных микробов [5, 8, 14, 15].

Цефтриаксон – ведущий представитель группы цефалоспоринов третьей генерации – оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования фермента транспептидазы, так как нарушается синтез мукопептида стенки клетки бактерии. Цефтриаксон обладает способностью влиять на штаммы возбудителей, которые устойчивы к другим представителям класса цефалоспоринов. В связи с этим он хорошо подходит для терапии хронического бронхита, который вызывается полирезистентными бактериальными возбудителями. Данный препарат способен воздействовать на микроорганизмы, которые остаются толерантными по отношению к пенициллинам, аминогликозидам и цефалоспорином I поколения.

Благодаря своим фармакокинетическим свойствам Цефтриаксон можно вводить один раз в сутки, что делает его применение особенно удобным. Выведение его из организма двойным путем – через мочу и желчь – позволяет поддерживать высокую концентрацию в организме до его полной экскреции, снизить вероятность нагрузки на печень и дает возможность его применения у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью.

Нужно учитывать, что стоимость парентеральной антибактериальной терапии складывается не только из стоимости курсовой дозы антибиотика, но и так называемых «скрытых» затрат, связанных с его приготовлением и введением (растворители, шприцы, инфузионные системы, расходные материалы и т.д.), а также стоимости рабочего времени медицинского персонала [8, 9, 10–13, 14, 15].

В ряде фармакоэкономических исследований было показано, что затраты, связанные с приготовлением и введением препарата, могут быть равны стоимости самого лекарственного средства или даже превышать ее. Доля «скрытых» затрат в общей стоимости лечения снижается при уменьшении кратности введения препарата и минимальна при одной инъекции в сутки, что характерно для Цефтриаксона. В сравнительных фармакоэкономических исследованиях «скрытые» затраты при однократном введении цефтриаксона были на 17–52% ниже, чем при использовании антибиотиков короткого действия, предназначенных для 3–6-кратного введения. В результате стоимость курса лечения цефтриаксоном оказывается ниже, чем стоимость курса лечения другими дешевыми антибиотиками [8, 9, 10–13, 14, 15].

Обобщая имеющиеся данные, необходимо отметить, что именно цеф-

триаксон является препаратом выбора в лечении обострений хронического бронхита, так как он высокоэффективен в отношении большинства этиологически значимых микроорганизмов, имеет меньше побочных эффектов и меньшую стоимость по сравнению с другими препаратами. Внутримышечный способ введения цефтриаксона обеспечивает стабильное применение препарата независимо от состояния пациента и большую биодоступность, что в конечном итоге положительно сказывается на скорости выздоровления и качестве жизни больного.

Патогенетическое лечение направлено на улучшение легочной вентиляции, восстановление бронхиальной проходимости.

Улучшению (восстановлению) нарушенной легочной вентиляции, помимо ликвидации воспалительного процесса в бронхах, способствуют оксигенотерапия и занятия ЛФК.

В лечении ХБ важным является применение муколитических и отхаркивающих препаратов:

- амброксол внутрь по 30 мг 3 раза в сутки,
- ацетилцистеин внутрь по 200 мг 3–4 раза в сутки,
- карбоцистеин по 750 мг 3 раза в сутки, бромгексин внутрь по 8–16 мг 3 раза в сутки.

Терапия проводится в течение 2 нед. [6, 7, 10–13].

В качестве альтернативных лекарственных средств применяют растительные препараты (термопсис, ипекакуана, мукалтин). В случае гнойной мокроты предпочтение отдается комбинации N-ацетилцистеина (флуимуцил) с антибиотиком. Недопустимо практиковавшееся ранее применение в качестве муколитиков протеолитических ферментов.

С успехом используют лечебную бронхоскопию. Перспективно применение низкочастотной ультразвуковой бронхоскопической санации. С целью ликвидации бронхоспазма используют антихолинергические препараты (ипратропиум бромид – атровент, российский препарат – тровентол); комбинацию атровента и фенотерола (беродуал) и метилксантины (эуфиллин, теопек, теотард, теодур). Наиболее предпочтителен и безопасен ингаляционный путь введения лекарственных веществ.

В качестве дополнительной терапии назначают: 1) лекарственные средства, подавляющие кашлевой рефлекс: при малопродуктивном кашле – либексин, тусупрекс, бромгексин, при надсадном кашле – кодеин, динин, стоптуссин; 2) лекарственные средства, повышающие сопротивляемость организма: витамины А, С, группы В, иммунокорректоры [6, 7, 10–13]. ■

### Список литературы

1. Данилов И.П., Макаревич А.Э. Хронический бронхит. Изд-во «Беларусь», 1989.
2. Скворцов В.В., Орлов О.В. Диагностика и лечение хронического необструктивного бронхита // Поликлиника. – 2010. – N5. – С. 88–91.
3. Материалы сайта <http://www.lekmed.ru>, дата обращения 30.08.2017.
4. Феннели К.П., Стулбарг М.С. Хронический бронхит // Пульмонология. – 1994. – N3.
5. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с.
6. Новиков Ю.К. Принципы лечения хронического бронхита // РМЖ. – 2008. – N8.
7. Пульмонология: Клинические рекомендации. ГЭОТАР, 2007.
8. Материалы сайта <https://www.vidal.ru>, дата обращения 30.08.2017.
9. Вудхед М. и др. Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей. Рабочая группа Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) // Пульмонология. – 2006. – №3.
10. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Диагностика и лечение хронического обструктивного бронхита // iDoctor. – 2013. – N10. – С. 44–47.
11. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Хронический необструктивный бронхит: диагностика и лечение // iDoctor. – 2014. – N3. – С. 30–35.
12. Мухтаров Т.А., Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Хронический необструктивный бронхит // Медицинская сестра. – 2015. – N8. – С. 39–42.
13. Скворцов В.В., Скворцова Е.М. К вопросу о диагностике и лечении хронической обструктивной болезни легких (лекция) // Терапевт. – 2014. – N11. – С. 50–58.
14. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная фармакотерапия. Антибиотикотерапия. – Литтерра, 2015.
15. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах. – Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11. – №4.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## ЦЕФ III®

### ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III®

### МЕЖДУНАРОДНОЕ

### НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, 1,0 г в комплекте с растворителем (лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл)

### СОСТАВ

Один флакон содержит **активного вещества** – цефтриаксона натрия (в пересчете на цефтриаксон) 1,0 г, **Растворитель «Лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл»**  
Одна ампула (3,5 мл раствора) содержит **активного вещества** – лидокаина гидрохлорида (в пересчете на 100% вещество) 35,0 мг, **вспомогательные вещества**: натрия гидроксид 0,1 М раствор, вода для инъекций.

### ОПИСАНИЕ

Кристаллический порошок почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, слегка гигроскопичен.

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибактериальные препараты для системного использования.

Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие.

Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон.

Код АТХ J01DD04

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакокинетика

При парентеральном введении цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Биодоступность при внутримышечном введении составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови при внутримышечном введении достигается через 2–3 часа. Обратно связывается с альбуминами плазмы крови на 85–95% и это связывание обратно пропорционально его концентрации в крови.

Цефтриаксон хорошо проникает во все ткани и жидкости организма.

Цефтриаксон быстро диффундирует в интерстициальную жидкость, где свое бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему микроорганизмов сохраняет в течение 24 часов, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко. После введения препарата в дозе 1–2 г концентрации цефтриаксона в течение 24 часов накапливаются в различных органах, тканях и жидкостях организма, в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной, синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы.

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения в дозах 50–100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям, соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет, в среднем, 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17% от концентрации в плазме, при асептическом менингите – 4%. У взрослых больных менингитом через 2–24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10–22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5–12 мл/мин.

Период полувыведения составляет около 8 часов у взрослых пациентов, у пожилых старше 75 лет – 16 часов.

У взрослых лиц 50–60% цефтриаксона выводится в неизменной форме с мочой, 40–50% – с желчью.

У новорожденных примерно 80% от введенной дозы цефтриаксона выводится почками.

При нарушениях функции почек или печени у взрослых фармакокинетика цефтриаксона почти не изменяется (возможно, незначительное удлинение периода полувыведения) благодаря перераспределению функций. Если нарушена функция почек, увеличивается выделение с желчью, а если имеет место патология печени, то усиливается выведение почками.

#### Фармакодинамика

Цеф III® – цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия III поколения.

Оказывает бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов.

Цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Высокоустойчив к бета-лактамазам (как пенициллиназ, так и цефалоспорииназ), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

#### Грамположительные аэробы

*Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный), *Staphylococci coagulase-negative*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), β-гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

**Примечание.** Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

#### Грамотрицательные аэробы

*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (включая *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.* (прочие)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (ранее *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas spp.* (прочие)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia spp.* (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens*\*, *Serratia spp.* (прочие)\*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования лактамаз, кодируемых хромосомами.

\*\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных лактамаз.

**Примечание.** Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким, как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону.

*Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса.

За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

#### Анаэробы

*Bacteroides spp.* (желчечувствительные)\*, *Clostridium spp.* (за исключением *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkia anaerobica* (ранее *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз.

**Примечание.** Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности, *B. fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile*.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис
- менингит
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутримышечно.

Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу.

*Лидокаин не применяется в качестве растворителя в детском и подростковом возрасте!*

*Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!*

Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять

в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

#### Рекомендуемые дозы

**Для взрослых и детей старше 12 лет** стандартная терапевтическая доза составляет 1 г Цеф III® один раз в сутки.

При тяжелых инфекциях: 2–4 г один раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Введение препарата следует продолжать больным еще в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

**Для новорожденных (до двухнедельного возраста)** доза составляет 20–50 мг/кг/сут.

**Для детей с 15 дней жизни и до 12 лет** суточная доза составляет 20–50 мг/кг один раз в день. При тяжелых инфекциях – до 80 мг/кг/сут.

У детей с массой тела 50 кг и больше назначают дозы для взрослых.

#### Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата при удовлетворительной функции почек и печени.

#### Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением почечной функции не требуется коррекция дозы.

Только в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) суточная доза Цеф III® не должна превышать 2 г.

У пациентов с нарушением функции печени не требуется коррекция дозы при условии отсутствия нарушений функции почек.

При выраженных нарушениях функции печени и почек, а также у больных, находящихся на гемодиализе необходимо следить за концентрацией цефтриаксона в плазме крови, так как может снижаться скорость его выведения у этих пациентов.

#### Гонорея

Разовая доза составляет 250 мг, однократно внутримышечно.

#### Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1–2 г цефтриаксона однократно за 30–90 мин. до начала операции.

В колоректальной хирургии рекомендуется одновременное введение Цеф III® в дозе 2 г внутримышечно в сочетании с противонаэробными антибактериальными препаратами.

#### Менингит

При **бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста** лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

**Часто** (≥1%, <10%)

– диарея, тошнота, рвота

**Нечасто** (≥0,1%, <1%)

– аллергические кожные реакции, такие как пятнисто-папулезная сыпь, экзантема, крапивница, дерматит, зуд, отек

**Редко** (≥0,01%, <0,1%)

- стоматит, глоссит (обычно слабо выражены и исчезают после прекращения лечения)
- увеличение креатинина в сыворотке крови, олигурия, глюкозурия, гематурия
- микозы половых путей
- суперинфекции, вызванные грибами и другими резистентными микроорганизмами
- головная боль, головокружение
- нейтропения, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия), незначительное удлинение протромбинового времени
- нарушение свертывания крови, агранулоцитоз (<500<sup>3</sup>), в основном после 10 дней лечения при общей дозе 20 г и более
- анафилактические реакции (бронхоспазм), анафилактический шок
- увеличение «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) в сыворотке крови
- болезненность в месте введения, озноб, повышение температуры

**Очень редко** (<0,01%)

- положительная проба Кумбса, агранулоцитоз
- псевдомембранозный колит, панкреатит
- мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз
- преципитация кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре
- образование конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата (более 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.).

Образование конкрементов в почках может приводить к анурии и почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, бета-лактамам антибиотикам, пенициллину или другим компонентам препарата
- повышенная чувствительность к растворителю лидокаину
- гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных новорожденных
- недоношенные новорожденные до 41 недели (недели беременности + недели жизни), доношенные новорожденные до 28-дневного возраста:
- с желтухой, гипоальбуминемией и ацидозом, поскольку это заболевание, при котором вероятно недостаточность связывания билирубина,
- которым назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении больших доз препарата Цеф III® и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Указаний на то, что Цеф III® увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. Употребление алкоголя после введения препарата не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровоточивость, что присуще некоторым другим цефалоспорином. Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона. Обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов. Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами. Цефтриаксон может негативно повлиять на эффективность оральных гормональных контрацептивов. Следовательно, целесообразно использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение месяца после лечения. Раствор Цеф III® фармацевтически несовместим с растворами, содержащими ионы кальция (например, раствор Рингера, Хартмана).

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при применении других цефалоспоринов, были зарегистрированы анафилактические реакции, в том числе со смертельным исходом, даже в случаях, когда у пациента не было аллергических реакций в анамнезе. До применения препарата Цеф III® следует установить, отмечались ли в прошлом у больного, реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином, пенициллинам и бета-лактамам антибиотикам. С осторожностью назначают пациентам при аллергических реакциях на лекарственные препараты, другие аллергические диатезы в анамнезе. При появлении аллергических реакций на фоне терапии препарат следует отменить. Описаны случаи со смертельным исходом, связанные с образованием преципитатов кальция с цефтриаксоном в легких и почках недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. По крайней мере, один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через различные венозные доступы. В доступных научных данных не найдено сообщений, подтверждающих образование внутрисосудистых преципитатов у пациентов, кроме новорожденных, получивших лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами или другими кальцийсодержащими препаратами. Исследования *In Vitro* показали, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальций-цефтриаксон по сравнению с другими возрастными группами. Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, у пациентов любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. Однако у пациентов старше 28-дневного возраста цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно применять последовательно один за другим, если используются внутривенные доступы на разных участках тела или если инфузионные линии меняются или полностью промываются между вливаниями физиологическим раствором, чтобы избежать осаждения. У пациентов, которым требуется непрерывное вливание кальцийсодержащих растворов необходимо рассмотреть возможность использования альтернативного антибактериального лечения, которое не вызывает подобный риск преципитации. Если применение цефтриаксона необходимо пациентом, находящимся на продолжительном парентеральном питании, раствор для парентерального питания и цефтриаксон могут вводиться одновременно, но через различные венозные доступы на различных участках. Альтернативно, введение раствора для парентерального питания может быть остановлено на период инфузии цефтриаксона. Как и при применении других цефалоспоринов, при лече-

нии препаратом Цеф III® возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии. Были зарегистрированы тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе со смертельным исходом, во время лечения как взрослых, так и детей. *Новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенные новорожденные* Не рекомендуется назначать препарат новорожденным с гипербилирубинемией и недоношенным новорожденным, так как цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких детей. При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключать диагноз цефалоспориноассоциированной анемии и необходимо отменить лечение препаратом до выяснения причины. *Изменение лабораторных показателей* В редких случаях у пациентов могут наблюдаться ложноположительные результаты пробы Кумбса. Ложноположительные результаты могут быть получены при определении глюкозы в моче, поэтому в ходе терапии Цеф III® глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом. *Антибиотик-ассоциированный колит, псевдомембранозный колит* Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении Цеф III® зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*), различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являющиеся возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать перитонита. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуются отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение. В связи с применением цефтриаксона были зарегистрированы случаи антибиотико-ассоциированной диареи, колита и псевдомембранозного колита. Эти диагнозы должны быть дифференцированы в случае развития у пациента диареи в течение или вскоре после окончания лечения. Прием препарата должен быть прекращен при возникновении тяжелой диареи и/или диареи с кровью во время применения препарата и назначена соответствующая терапия. Цефтриаксон следует использовать с осторожностью у лиц с желудочно-кишечными заболеваниями (особенно колитом) в анамнезе. Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, при терапии Цеф III® может развиваться суперинфекция. Длительное применение цефтриаксона может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, таких как *Enterococci* и *Candida spp.* У лиц пожилого возраста и ослабленных пациентов во время применения Цеф III® может потребоваться контроль протромбинового времени и дополнительное назначение витамина К (10 мг/неделю) до начала или во время лечения. Цефтриаксон может преципитировать в желчном пузыре, в результате чего может давать тени при ультразвуковом исследовании, ошибочно принимаемые за камни. Это может наблюдаться в любых возрастных группах, но чаще у младенцев и детей младшего возраста, которые получали большие дозировки препарата, рассчитанные на вес ребенка. В детской практике противопоказаны дозировки более 80 мг/кг веса вследствие повышенного риска образования преципитатов в желчном пузыре. Острый холецистит, образование камней в желчном пузыре не были клинически доказаны у детей, принимавших цефтриаксон. Данные состояния являются проходящими и исчезают после завершения или прекращения терапии препаратом и не требуют лечебных мероприятий. Тени, которые могут быть ошибочно приняты за камни желчного пузыря, являются преципитатами кальциевой соли цефтриаксона, и исчезают после прекращения или завершения лечения препаратом. Подобные изменения редко дают какую-либо симптоматику, в случаях развития симптомов рекомендуется консервативное лечение. Решение об отмене препарата остается на усмотрение лечащего врача. У больных, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивающегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболе-

вания и парентеральное питание. При этом нельзя исключать пусковую роль в развитии панкреатита, образовавшихся под влиянием препарата, преципитатов в желчных путях. Безопасность и эффективность препарата у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином. При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови. *Почечная и печеночная недостаточность* У больных с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе требуется коррекция дозы и мониторинг концентрации препарата в плазме. В случае длительного лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек. Один грамм цефтриаксона содержит приблизительно 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать пациентам, находящимся на натрий-контролируемой диете. *Беременность и период лактации* Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. При назначении кормящим матерям следует соблюдать осторожность. Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности применения цефтриаксона при беременности не проводились. Цефтриаксон не должен использоваться во время беременности, если к этому нет абсолютных показаний. *Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* Следует иметь в виду, что при приеме Цеф III® возможно появление в редких случаях такого побочного эффекта как головокружение, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с потенциально опасными механизмами. **ПЕРЕДОЗИРОВКА** *Симптомы:* тошнота, рвота, диарея. *Лечение:* симптоматическое. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны. **ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА** По 1,0 г активного вещества во флаконы из трубки стеклянной, герметически укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминийными или импортными комбинированными колпачками «FLIPP OFF». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеющуюся импортного производства. По 3,5 мл растворителя в ампулы вместимостью 5 мл из нейтрального стекла. По 1 флакону препарата вместе с 1 ампулой растворителя помещают в пачку из картона с перегородкой из того же картона для потребительской тары или хром-эраца. В пачку вкладывают утвержденные инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках и скарификатор ампульный. При упаковке ампул лидокаина гидрохлорида 1% с насечками, кольцами и точками скарификаторы не вкладываются. Допускается текст утвержденных инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках наносить на пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте! **СРОК ХРАНЕНИЯ** 3 года. По истечении срока годности препарат не применять. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК** По рецепту. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-13-42 **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ** АО «Химфарм», Казахстан *Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)* АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-08-82 Номер телефона: 8 (7252) 56-13-42 Номер факса: 8 (7252) 56-13-42 Адрес электронной почты: standart@santo.kz

# Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких



В.В. Архипов – д.м.н., профессор, Д.Е. Архипова – к.м.н., ассистент,  
Н.Б. Лазарева – д.м.н., профессор  
ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

**Целью настоящего обзора является ознакомление с техническими характеристиками и возможностями ингаляторов для терапии хронической обструктивной болезни легких, которые появились в последние годы. Подробно рассмотрены такие устройства, как Бризхалер, Эллипта, Дженьуэр, Некстхалер и Респимат.**

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, порошковые ингаляторы, Респимат.

V.V. Arkhipov – MD, Professor, D.E. Arkhipova – PhD, Assistant, N.B. Lazareva – MD, Professor  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Moscow

## Novel inhalation devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease

The aim of this review was to introduce readers to technical characteristics and advantages of recently available inhalers used for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Such inhalation devices as Breezehaler, Ellipta, Genuair, NEXThaler, and Respimat were described in details in this article.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, dry powder inhalers, Respimat.

В терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние годы появился ряд новых препаратов и их комбинаций. Существенный вклад в оптимизацию лечения этого заболевания вносят новые ингаляционные устройства.

Ингаляционная доставка препаратов у больных ХОБЛ имеет несколько проблемных аспектов, требующих технического решения. Большинство больных ХОБЛ – лица старшего возраста. Для них характерны трудности с координацией вдоха в процессе ингаляции и многочисленные ошибки как при подготовке ингалятора к работе, так и при выполнении вдоха через ингалятор. Так, например, при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) от больных требуются медленный глубокий вдох и точная координация между вдохом и активаци-

ей ингалятора [1]. В результате в 81% случаев ингаляции с помощью ДАИ выполняются с принципиальными ошибками [2], которые отрицательно сказываются на результатах терапии [2].

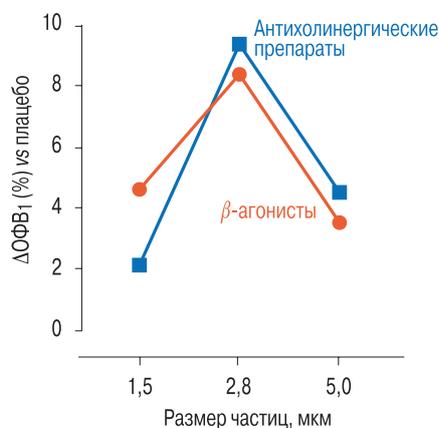
При использовании капсульных порошковых ингаляторов не требуется координации вдоха с активацией ингалятора, но при этом больной должен выполнить очень глубокий вдох с большой скоростью [1]. Если это условие не соблюдается, значительная часть препарата после завершения ингаляции остается в капсуле и не попадает в дыхательные пути. Например, при ингаляции через Аэролайзер больной должен выполнить быстрый вдох общим объемом 4 л [4]. По результатам исследования у больных ХОБЛ показано, что такие пациенты при ингаляции через Аэролайзер делают вдох средним объемом только 1,7 л, при этом только 38%

пациентов способны развить необходимую для успешной ингаляции скорость на вдохе [5]. В целом серьезные ошибки при вдохе через капсульные ингаляторы (Аэролайзер, ХандиХалер) совершают 45% больных [2].

Для больных ХОБЛ характерна выраженная фиксированная бронхиальная обструкция и снижение дыхательных объемов. Обе эти особенности отрицательно влияют на способность препаратов проникать в нижние дыхательные пути. Технически проблему увеличения легочной депозиции можно решить, уменьшив средний размер частиц, которые создает ингалятор [6]. Этот метод обусловил создание экстрамелкодисперсных препаратов глюкокортикостероидов, которые прекрасно зарекомендовали себя в терапии бронхиальной астмы [7]. Однако в отношении бронхолитических препаратов, которые

назначаются больным ХОБЛ, данная тактика неприменима. При значительном уменьшении среднего диаметра частиц бронхолитических препаратов уменьшится и доза препарата, которая осаждается в центральных дыхательных путях. А ведь именно центральные бронхи имеют наиболее выраженный мышечный слой, на который должны воздействовать ингаляционные бронхолитические препараты. В результате более мелкие частицы бронхолитического препарата уступают по своему эффекту частицам средних размеров (рис. 1) [8]. Таким образом, перед разработчиками встала сложная задача: увеличить легочную депозицию за счет фракции частиц средних размеров (2,0–3,5 мкм).

Практика показывает, что перечисленные задачи решаются при создании новых устройств, предназначенных в первую очередь для больных ХОБЛ. Целью настоящего обзора является ознакомление читателей с техническими характеристиками и возможностями ингаляторов, которые появились в последние годы.



**Рисунок 1.** Взаимосвязь размера частиц с бронхолитическим действием препарата [8]

### Бризхалер

Устройство и принцип действия ингалятора Бризхалер аналогичны устройству Аэролайзер – это однодозный капсульный ингалятор с низким собственным сопротивлением. При этом в Бризхалере существенно улучшены характеристики частиц порошка. Так, если средний массовый аэродинамический диаметр частиц, создаваемых Аэролайзером, составляет 3,5 мкм (для формотерола [9]), то в устройстве

Бризхалер продуцируются частицы диаметром от 2,8 мкм (гликопирроний [10]) до 3,2 мкм (индакатерол [11]). При этом доля частиц оптимального (<4,7 мкм) размера достигает 40–43%, в то время как для Аэролайзера она не превышает 26%.

Бризхалер, так же, как и Аэролайзер, относится к устройствам с низким собственным сопротивлением. Теоретически при использовании подобных устройств для успешной ингаляции от пациента требуется большая скорость потока на вдохе – >90 л/мин. [12]. Развить такую скорость потока способны далеко не все больные ХОБЛ: объемная скорость вдоха у большинства из них находится в интервале 40–70 л/мин. [5, 13]. Для Аэролайзера низкое собственное сопротивление является недостатком, т.к. в этом ингаляторе доля частиц оптимального диаметра увеличивается пропорционально скорости воздушного потока. Следовательно, у больных, не способных сделать вдох через Аэролайзер с необходимой скоростью, в легкие поступает меньшее количество препарата [14].

У Бризхалера фракция частиц оптимального размера не зависит от потока на вдохе [12], поэтому низкое сопротивление этого ингалятора не следует рассматривать в качестве недостатка. Легочная депозиция препаратов *in vitro* при использовании Бризхалера оценивается на уровне 31% [10]. Применительно к ингалятору Бризхалер низкое сопротивление имеет другое следствие: не ощущая сопротивления потоку воздуха на вдохе, больные завершают вдох существенно быстрее, чем при использовании ингалятора с высоким сопротивлением (ХандиХалер). При выполнении ингаляции через Бризхалер средняя продолжительность вдоха составляет 2,2 с., тогда как при ингаляции через ХандиХалер – 4,2 с. [11]. Поскольку для опорожнения капсулы требуется определенное

время (до 4 с.), то при слишком коротком вдохе доставленная доза препарата может снизиться [15]. Выполнение 2 последовательных вдохов и визуальный контроль за порошком, который остается в капсуле после ингаляции, могли бы гарантировать доставку полной дозы, однако далеко не все пациенты в реальной жизни точно выполняют все правила ингаляции.

К недостаткам Бризхалера, как и любого капсульного устройства, следует отнести сложность подготовки ингалятора и проведения самой ингаляции. Для успешной ингаляции через Бризхалер больной должен выполнить последовательно 21 шаг, при использовании ХандиХалера – 19 шагов [11]. Как показывают сравнительные исследования техники ингаляций, больные, которым были предложены капсульные устройства, совершают значительно больше ошибок (45%) по сравнению с лицами, использующими резервуарные порошковые ингаляторы (15–18%) [2]. Отсюда следует необходимость тщательного обучения пациентов и последующего повторного контроля техники ингаляций.

### Эллипта

Эллипта – новый многодозный порошковый ингалятор. Обладает средненизким сопротивлением [16]. Доля частиц оптимального размера, создаваемая устройством Эллипта, не зависит от объемной скорости потока на вдохе, по этому показателю Эллипта практически не отличается от своего предшественника – устройства Мультидиск. Однако доля частиц оптимального размера у ингалятора Эллипта существенно выше, чем у Мультидиска, и составляет 30–36% номинальной дозы [16] по сравнению с 20–25% у Мультидиска [12].

Данный ингалятор прост в использовании, подготовка устройства к работе происходит при открывании защитной крышки мундштука. Имеется счетчик доз.

### Дженуэйр

Дженуэйр – многодозный порошковый ингалятор со средним сопротивлением [12]. Для адекватной ингаляции требуется вдох объемом  $\geq 2$  л. Это несколько больше, чем для ингаляции через Мультидиск (150 мл) и Турбухалер (1 л), но значительно меньше, чем требуется для ингаляции через Аэролайзер [4, 17].

Для адекватной дезагрегации частиц в ингаляторе Дженуэйр требуется объемная скорость потока  $>45$  л/мин. При большей скорости вдоха доля частиц оптимального размера увеличивается [12].

В исследованиях *in vitro* легочная депозиция после ингаляции через Дженуэйр достигает 41% [17]. В сцинтиграфических исследованиях у больных после ингаляции через Дженуэйр легких достигает 30,1% от доставленной дозы, 54,9% от дозы задерживается в полости рта, 11,5% остается в ингаляторе, а 3,4% теряется с выдыхаемым воздухом [18].

Отличительной особенностью ингалятора является попытка обеспечить обратную связь с пациентом: при помощи изменения цвета индикатора и щелчка у больного имеется возможность убедиться в том, что ингаляция выполнена правильно. Если поток на вдохе не достиг оптимального значения, или больной не подготовил ингалятор к работе (требуется нажать на клавишу), изменения цвета индикатора не происходит.

### Некстхалер

Некстхалер – многодозный порошковый ингалятор, обладающий средневысоким сопротивлением. Необходимое для оптимальной дезагрегации частиц давление в ингаляторе создается при объемной скорости потока 45–60 л/мин. [12]. Ингалятор оснащен вихревой камерой, которая обеспечивает оптимальную дезагрегацию частиц. Доля частиц оптимального размера ( $<5$  мкм) в ингаляторе Некстхалер достигает 40–45% дозы, а легочная депозиция – 40–41% [19]. По этому параметру Некстхалер за-

метно превосходит большинство других порошковых ингаляторов, но уступает устройству Респимат. Доля частиц оптимального размера практически не изменяется при различных скоростях потока в диапазоне от 40 до 100 л/мин. Средний массовый аэродинамический диаметр частиц, которые продуцирует Некстхалер, составляет 1,4–1,5 мкм [20].

Поступление порошка из ингалятора регулируется автоматически: порошок начинает поступать после того, как скорость потока достигнет 35 л/мин. Весь процесс поступления препарата при скорости вдоха 40 л/мин. занимает 0,35 с. [21]. Таким образом, если больной по какой-либо причине делает укороченный вдох через ингалятор, это практически не влияет на дозировку препарата.

Некстхалер прост в использовании, чтобы подготовить устройство к ингаляции, достаточно сдвинуть защитную крышку, прикрывающую мундштук. Имеется счетчик доз.

### Респимат

Респимат – единственный жидкостный ингалятор, предложенный для терапии ХОБЛ в последние годы. В ингаляторе Респимат объединены лучшие качества ДАИ – простота, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию, а также положительные свойства небулайзера – ингалятор медленно выделяет аэрозоль, благодаря чему у больных не возникает проблем с координацией вдоха в процессе ингаляции.

В ДАИ выделение аэрозоля происходит под действием давления, которое создает внутри баллончика испаряющийся пропеллент. В среднем это давление составляет 3–5 атм. Размеры сопла, через которое препарат покидает ингалятор, должны соответствовать уровню давления: при относительно низком давлении сопло ингалятора должно быть широким, иначе жидкость будет выделяться по каплям, а образование аэрозольного облака станет невозможным. Поэтому

диаметр сопла в ДАИ колеблется в пределах от 0,15 до 0,6 мм, а препарат выбрасывается из ингалятора со скоростью 10–30 м/с. [22]. Двигаясь с такой скоростью, частицы по инерции сталкиваются с задней стенкой глотки, в результате чего большая часть дозы (50–80%) осажается в ротоглотке [23], проглатывается со слюной и абсорбируется в кишечнике, вызывая нежелательные системные эффекты. Кроме того, доза препарата из ДАИ выделяется очень быстро – в среднем за 0,1–0,2 с., что создает трудности для правильной координации вдоха с нажатием [24].

В Респимате давление создается не пропеллентом, а механическая пружина. Это позволяет увеличить давление до 150 атм. и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор, до 0,0008 мм. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с., а время выделения препарата увеличивается до 1,5 с. [25]. Ингалятор генерирует частицы размерами 3,3–3,7 мкм, что является оптимальным для доставки бронходилататоров [8].

Двигаясь медленно, частицы аэрозоля в устройстве Респимат чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта и глотки, вследствие чего существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленное в дыхательные пути. Кроме того, при длительном выделении препарата недостатки в координации вдоха, которые допускают 40–50% больных, компенсируются [25]. В результате по сравнению с ДАИ Респимат способен в несколько раз увеличить депозицию препарата в нижних дыхательных путях (рис. 2) [26]. По сравнению с порошковыми ингаляторами, при использовании которых от больного требуется более быстрый и продолжительный вдох, Респимат не предъявляет особых требований к дыхательному маневру, который осуществляет больной. Таким образом, Респимат значи-

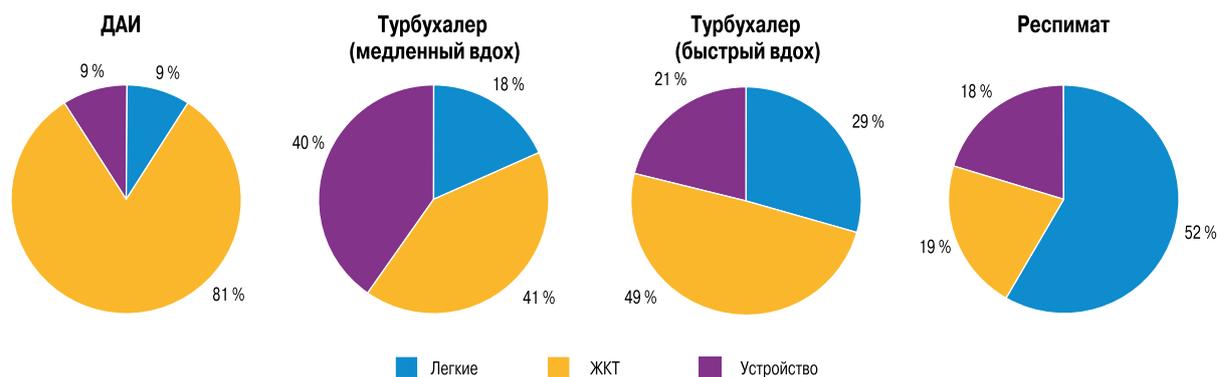


Рисунок 2. Распределение препарата после ингаляции через ДАИ, Турбухалер и Респимат [27]

тельно удобнее в использовании для больных ХОБЛ по сравнению с ДАИ и порошковыми ингаляторами.

Еще одно важное преимущество устройства Респимат в том, что 55% дозы тиотропия в нем выделяется в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции [27]. По результатам сравнительных исследований *in vitro* показано, что расчетная депозиция препарата в легких при назначении устройства Респимат (67%) существенно выше, чем при применении ингаляторов Бризхалер (51%), Джунуэйр (42%) [27] и Эллипта (41–55%) [28]. Таким образом, Респимат на сегодняшний день является одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути.

Благодаря высокой легочной депозиции суточная доза тиотропия в устройстве Респимат составляет

всего 5 мкг (2 ингаляции по 2,5 мкг 1 раз в сутки), при этом в случае применения Спирива Респимат обеспечивается лечебный эффект, сопоставимый с назначением 18 мкг препарата через порошковый ингалятор ХандиХалер [29]. В настоящее время в виде ингалятора Респимат появился новый препарат Спиролто Респимат, представляющий собой комбинацию 2 бронходилататоров длительного действия – тиотропия и олодатерола.

### Заключение

Последние годы отмечены появлением ряда новых ингаляционных устройств для больных ХОБЛ. Главной тенденцией в эволюции средств доставки стало увеличение легочной депозиции препаратов и простота подготовки устройства к ингаляции. По легочной депозиции лидирующее положение занимает Респимат. Проблема удобства использования лучше всего решена

в устройствах Эллипта, Респимат и Некстхалер. Капсульные устройства также претерпели существенную эволюцию: несмотря на то что принцип их действия не изменился, современные капсульные ингаляторы обеспечивают более высокий уровень легочной депозиции по сравнению со своими предшественниками. Появились устройства, в которых реализован принцип обратной связи с пациентом. Новые устройства, такие как Респимат, позволили снизить эффективную дозу препаратов и благодаря этому обеспечить большую безопасность терапии у больных ХОБЛ.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции. ■

### Список литературы

1. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* – 2011. – 37 (6): 1308–1331.
2. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2010. – 23 (5): 323–328.
3. Pothirat C., Chaiwong W., Phetsuk N. et al. Evaluating inhaler use technique in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* – 2015. – 10: 1291–1298.
4. Alaboud A., Assi K.H., and Chrystyn H. *In vitro* characterization of the emitted dose from the foradil Aerolizer to identify the influence of inhalation flow, inhalation volume and the number of inhalations per dose. *Respiratory Drug Delivery.* – 2012. – 3: 803–806.
5. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H.S. et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2015. – 28 (1): 35–42.
6. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta-2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – 172 (12): 1497–1504.
7. Colice G., Martin R.J., Israel E. et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – 132 (1): 45–54.

8. Zanen P., Go L.T., Lammers J.W. Optimal particle size for beta-2-agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax*. – 1996. – 51 (10): 977–980.
9. Cri e C.P., Meyer T., Petro W. et al. *In vitro* comparison of two delivery devices for administering formoterol: Foradil P. and formoterol ratiopharm single-dose capsule inhaler. *J. Aerosol. Med.* – 2006. – 19 (4): 466–472.
10. Colthorpe P., Voshaarb T., Kieckbusch T. et al. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the longacting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J. Drug Ass.* – 2013. – 2: 11–16.
11. Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C. et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* – 2011. – 6: 353–363.
12. Demoly P., Hagedoorn P., de Boer A.H., Frijlink H.W. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir. Med.* – 2014. – 108 (8): 1195–1203.
13. Malmberg L.P., Rytala P., Happonen P., Haahtela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* – 2010. – 5: 257–262.
14. Weuthen T., Roeder S., Brand P. et al. *In vitro* testing of two formoterol dry powder inhalers at different flow rates. *J. Aerosol. Med.* – 2002. – 15 (3): 297–303.
15. Alaboud S.S. *In vitro* inhalation performance for formoterol dry powder and metred dose inhalers. University of Bradford; 2011. [https://bradscholars.brad.ac.uk/bitstream/handle/10454/5686/Final\\_Ph.D12.4.2012pdf.pdf?sequence=1](https://bradscholars.brad.ac.uk/bitstream/handle/10454/5686/Final_Ph.D12.4.2012pdf.pdf?sequence=1) Date last accessed: June 14, 2016.
16. Hamilton M., Leggett R., Pang C. et al. *In vitro* dosing performance of the ellipta dry powder inhaler using asthma and COPD patient inhalation profiles replicated with the electronic lung (eLung™). *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2015. – 28 (6): 498–506.
17. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ inhaler and DPI aerosol deposition by combined *in vitro* measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery*. – 2014. – 2: 453–456.
18. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration*. – 2009. – 78 (3): 322–328.
19. Corradi M., Chrystyn H., Cosio B.G. et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Exp. Opin. Drug Deliv.* – 2014. – 11 (9): 1497–1506.
20. Scichilone N. Asthma control: the right inhaler for the right patient. *Adv. Ther.* – 2015. – 32 (4): 285–292.
21. Pasquali I. et al. Poster presentation at the 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition, October 14–18, 2012; Chicago. Poster: M1150.
22. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care*. – 2005. – 50 (9): 1177–1790.
23. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* – 1998. – 12 (6): 1346–1353.
24. Hochrainer D., Holz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* – 2005. – 18 (3): 273–282.
25. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* – 2011. – 105 (6): 930–938.
26. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Aerosol. Med.* – 2005. – 18 (3): 264–272.
27. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat Soft Mist inhaler and DPI aerosol deposition by combined *in vitro* measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery*. – 2014. – 2: 453–456.
28. Ciciliani A., Wachtel H., Heussel C., Langguth P. Evaluation of Respimat Soft Mist inhaler based on *in vitro* measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery*. – 2015. – 2: 357–362.
29. van Noord J.A., Cornelissen P.J., Aumann J.L. et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir. Med.* – 2009. – 103 (1): 22–29.

*Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», №26 (3), 2016 г., стр. 352–356.*

## Клинический опыт: «пневмоцистная пневмония у лиц с иммунодефицитными состояниями»



**К.А. Зординова**, Г.Г. Ескаирова, Г.М. Гуламова, Д.С. Джаркенбекова, Д.К. Сайланова, Т.Д. Ракова, А.О. Омаров, Б. Иргашов  
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Кафедра внутренних болезней №1 с курсом гепатологии, г. Алматы

**Проблема пневмоний у больных с вторичными иммунодефицитами в клинической медицине имеет особое значение, ее актуальность определяется значительным ростом заболеваемости, трудностью диагностики и терапии, высокой летальностью. В Казахстане с каждым годом в структуре пневмоний на фоне иммунодефицитных состояний больший процент приходится на пациентов с ВИЧ-инфекцией.**

**Ключевые слова:** ВИЧ, пневмоцистная пневмония, иммунитет, дыхательная недостаточность.

K.A. Zordinova, G.G. Eskairova

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of internal diseases №1 with course of hepatology, Almaty, Kazakhstan

### Evaluation of pneumocystis pneumonia, in persons with immunodeficiency states according to the State Clinical Hospital No. 1 in Almaty

The problem of pneumonia in patients with secondary immunodeficiency in clinical medicine is of particular importance, its relevance is determined by a significant disease, difficulty in diagnosis and therapy, high mortality. Every year in the structure of pneumonia an increasing percentage falls on the share with immunodeficiency states.

**Keywords:** HIV, pneumocystis pneumonia, immunity, respiratory failure, hypercapnia.

К.А. Зординова, Г.Г. Ескаирова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, №1 ішкі аурулар кафедрасы гепатология курсымен бірге, Алматы қаласы

### Алматы қаласындағы №1 ҚКА–дан алынған мәліметтер бойынша иммундық тапшылығы бар науқастарда пневмоцистік пневмония ауруының ағымын зерттеу

Клиникалық медицинада иммундық тапшылығы бар науқастарда пневмония мәселесі ең маңызды болып табылады, оның маңыздылығы диагностика мен емдеудегі қиындықтардың және өлімнің жоғары деңгейге дейін артуымен айқындалады. Жыл сайын пневмония құрылымындағы иммундық тапшылығы бар науқастардың үлесі өседі.

**Түйінді сөздер:** АҚТК, пневмоцистік пневмониясы, иммунитет, тыныс жеткіліксіздігі, гиперкапния.

**Актуальность.** Люди с приобретенным иммунодефицитом наиболее подвержены инфекциям нижних дыхательных путей, которые могут явиться причиной их гибели. Согласно литературным данным [1], у 25–60% ВИЧ-инфицированных поражаются органы дыхания (легкие), пневмоцистная пневмония (ПП) проявляется как СПИД-индикаторная инфекция. В связи с этим весьма актуальной является проблема этиологической диагностики и лечения пневмоний у дан-

ной группы пациентов. В ГКБ №1, которая является пульмонологическим центром г. Алматы, накоплен определенный опыт ведения и лечения пациентов с пневмоцистной пневмонией у лиц с иммунодефицитными состояниями, требующих интенсивной терапии. Анализ клинических случаев демонстрирует сложности диагностики, тактики ведения и лечения пациентов, с которыми может столкнуться врач любой специальности. В связи с этим выстраивание правильной тактики

ведения такой категории пациентов с самого начала выявления заболевания, обнаружение особенностей течения болезни, ответной реакции на терапию напрямую влияет на выживаемость и дальнейший прогноз и исходы пациентов.

**Цель исследования.** Изучение и анализ в ретроспективном режиме (стационарных карт) и проспективном режиме (пациентов) с ПП у лиц с иммунодефицитными состояниями, находившихся на интенсивной терапии в условиях ОРИТ.

Таблица 1. Количество пациентов с диагностированной пневмоцистной пневмонией

	За весь период		2014 год		2017 год	
	всего	Из них умерло	всего	Из них умерло	всего	Из них умерло
Поступило пациентов	7	4 (57%)	4	3	3	1

Таблица 2. Половой состав пациентов с диагностированной пневмоцистной пневмонией

	За весь период		2014 год		2017 год	
	м	ж	м	ж	м	ж
Поступило пациентов	3	4 (57%)	1	3	2	1

Таблица 3. Количество пациентов с пневмоцистной пневмонией на фоне ВИЧ инфекции

	2014 год			2017 год		
	Всего	ВИЧ «+»	ВИЧ «-»	Всего	ВИЧ «+»	ВИЧ «-»
Количество пациентов	4	4	-	3	2	1

База выполнения: ГКБ №1 г. Алматы, отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, пульмонологическое отделение.

**Объем и методы исследования.** Всего в исследование было включено 7 пациентов в возрасте от 27 до 46 лет, поступивших в ОРИТ за период 2014–2017 гг. по поводу пневмоцистной пневмонии, потребовавших проведения интенсивной терапии.

**Результаты исследования и обсуждение.** Как видно из таблиц 1 и 2, общее количество пациентов с верифицированным диагнозом ПП составило 7 человек, из них у 4 (57%) пациентов исход – летальный, 3 пациента с улучшением выписаны с больницы. По половому составу – женщины преобладали среди пациентов (из 7 – четверо (57%) – это женщины).

Как известно, ПП является СПИД-индикаторной инфекцией, проведенные обследования на ВИЧ инфекцию свидетельствовали о тесной взаимосвязи этих заболеваний (табл. 3). Так, из 7 пациентов с ПП у 6 была выявлена ВИЧ инфекция, у 5 СПИД в 4 стадии, у одного – в 3 стадии, у одной пациентки пожилого возраста причиной ПП явился вторичный иммунодефицит, обусловленный полиморбидностью (сочетание СД тяжелой формы, ИБС, АГ, ХОБЛ, ХЛС).

При этом следует уточнить, что СПИД 4 стадии диагностировался у 5 пациентов из 7 поступивших, у одного пациента – СПИД 3 стадии.

Таблица 4. Результаты ОАК у пациентов с пневмоцистной пневмонией (в процентах)

Лейкоцитоз	85
Анемия: легкой степени	29
средней степени	57
Ускорение СОЭ	100
Тромбоцитоз	57
Лейкопения	14
Лимфоцитопения	14
Тромбоцитопения	14

Клиническая картина ПП протекала практически у всех пациентов с выраженной одышкой (ведущий симптом), причем одышка усиливалась при малейшей физической нагрузке, скудным кашлем с отделением пенистой мокроты, лихорадкой до 38–39,5°C, резкой потерей веса в последние месяцы, снижением аппетита, общей слабостью.

Для подтверждения диагноза ПП были проведены лабораторные и инструментальные обследования пациента. Как видно из таблицы 4, у 85% пациентов наблюдался лейкоцитоз от 15 000 до 30 000, в подавляющем большинстве случаев (86%) легкая и умеренная анемия, у 100% – повышение СОЭ до 50 мм в час.

Как известно, одним из биохимических маркеров ПП является повышение суммарной активности ЛДГ крови, фермента, который отражает степень дыхательной недо-

статочности. Так, из 7 пациентов у 2 определяли уровень ЛДГ (значения 395 ЕД/л; 455 ЕД/л), что подтверждало диагноз.

Как правило, у пациентов с ПП общее содержание белка в сыворотке крови снижено, уменьшается уровень альбуминов, возрастает содержание иммуноглобулинов; (в нашем исследовании у 3 пациентов общее содержание белка, а также уровень альбуминов оставались в пределах нормы, и у 4 пациентов наблюдалась гипопропротеинемия – 54–64 г/л, гипоальбуминемия – 25–30 г/л. Кроме того, у 80% пациентов наблюдалась гипергликемия, гиперферментемия за счет повышения уровней АЛТ, АСТ.

Наиважнейшим исследованием считается выявление возбудителя ПП – *P. jiroveci*. Для обнаружения *P. jiroveci* может быть использован различный клинический материал, включая мокроту, кровь. У рассматриваемой группы пациентов ис-

пользовалась свободно отделяемая мокрота и мокрота, получаемая при индукции кашля. В 58% случаев возбудитель был обнаружен при первом же обследовании, у 42% не удалось выявить пневмоцисту, что можно объяснить неудачной порцией мокроты, в которой не присутствовал возбудитель. Отсутствие пневмоцисты в мокроте не опровергает диагноза и он выставляется на основании клинических и рентгенологических показателей. На рисунке 1 представлены результаты исследования.

Ведущее значение в диагностике ПП придается рентгенологическому методу обследования. У всех 7 пациентов была проведена рентгенография ОГК, в ходе которой выявлены следующие изменения: двусторонние симметричные интерстициальные инфильтраты, в прикорневых отделах легких определяется облаковидное понижение прозрачности, мелкоочаговые тени, располагающиеся симметрично в обоих легочных полях в виде крыльев бабочки. Такие изменения получили название облаковидных, пушистых инфильтратов, создающих вид «ватного» легкого. В ряде случаев встречаются атипичные рентгенологические признаки в зависимости от стадии процесса: *признаки облитерирующего бронхолита у 1 пациента в 2014 г., признаки хронического бронхита у 2 пациентов за 2017 г.*

Определение количества CD4+ имеет важное значение в диагностике пневмоцистной пневмонии, так как развитие данного заболевания у ВИЧ-инфицированных происходит при снижении количества CD4+ лимфоцитов в крови (Т-хелперов) ниже 200 на 1 мкл. Из 7 пациентов только у одного пациента определялось количество CD4+ и это значение составило – 1 клетка в мкл! Данный параметр определяется в иммунобиологической лаборатории, к сожалению, таковой не располагает ГКБ №1.

Мониторинг газов крови (альвеолярно-артериальный градиент по кислороду, парциальное давление кислорода в крови (PO<sub>2</sub>): у всех

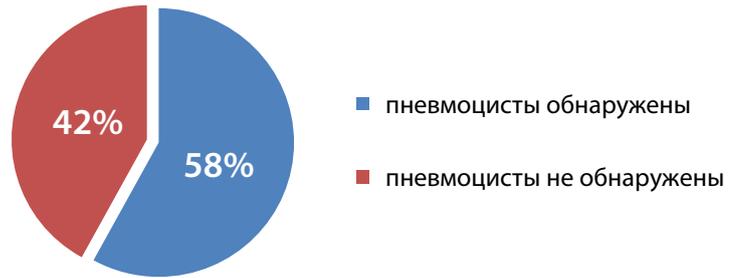


Рисунок 1. Обнаружение *P. jiroveci* в свободно отделяемой и индуцированной мокроте у пациентов с ПП (в процентах)

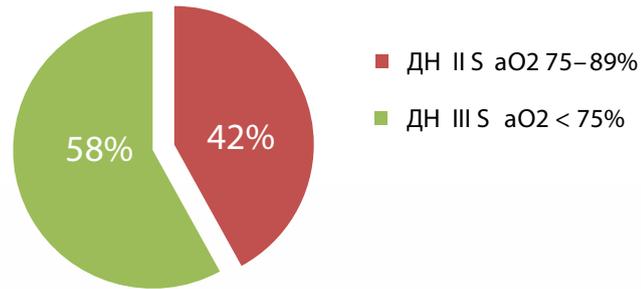


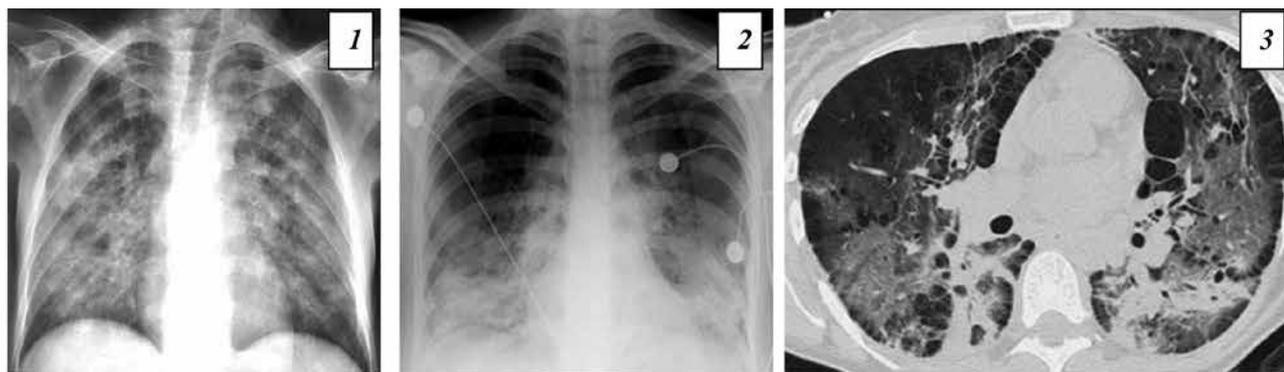
Рисунок 2. Изменения газового состава крови у пациентов с ПП (абсолютные числа)

7 пациентов выявляли уменьшение жизненной емкости и общего объема легких, гипоксемия со снижением PO<sub>2</sub> и диффузной способности легких, которая сопровождалась развитием ДН различной степени тяжести, что, в свою очередь, обуславливало перевод пациентов в ОАРИТ с подключением их к аппарату ИВЛ.

В настоящее время основные принципы терапии при пневмоцистной пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями включают использование 4 основных препаратов, рекомендуемых большинством руководств по терапии инфекционных болезней: ко-тримоксазол, пентамидин, триметрексат и атоваквон. Препаратом базисной терапии при пневмоцистной пневмонии является ко-тримоксазол. Ко-тримоксазол – комбинированный антибактериальный препарат, содержащий **сульфаметоксазол** (сульфаниламид средней продолжительности действия), ингибирующий синтез фолиевой кислоты путем конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой, и **триметоприм**, ингибитор бактериальной редуктазы дегидрофолиевой кислоты, ответственной за синтез биологически активной тетрагидрофолиевой кислоты. Сочетание компонентов, действующих на одну

и ту же цепь биохимических превращений, приводит к синергизму антибактериального действия; считают, что благодаря сочетанию двух компонентов развитие устойчивости бактерий происходит медленнее, чем в случае применения одного из них. Данный препарат был включен в терапию 100% пациентов. В 83% бисептол назначался парентерально, в 17% случаях данный препарат назначался в рот. Режим дозирования: из расчета 30 мг/кг веса пациента в сутки, длительностью до 21 суток. На 3 неделе применения препарата у 75% пациентов препарат вводился перорально. Использовались комбинированные схемы: сочетание ко-тримоксазола и метронидазола, ко-тримоксазола и дапсона.

Важным компонентом лечения выступили кортикостероиды. Кортикостероиды могут улучшить состояние пациента и снизить степень дыхательной недостаточности в первые несколько дней применения, вероятно, за счет снижения активации нейтрофилов, особенно во время начала терапии пневмонии с тяжелым клиническим течением противопневмоцистными препаратами. 71% пациентов назначали преднизолон в дозе 180 мг/с, 29% получали дексаметазон в дозе 24 мг/с в сочетании с бронхолитическими препаратами.



**Рисунок 3.** Рентгенография ОГК пациента с пневмоцистной пневмонией на фоне иммунодефицитного состояния без ВИЧ-инфекции

**Рисунок 4, 5.** Рентгенография и КТ ОГК пациента с пневмоцистной пневмонией на фоне иммунодефицитного состояния – ВИЧ-инфекции

В период разгара пневмоцистной пневмонии при СПИДе обычно отмечаются сочетанные оппортунистические инфекции и осложнения пневмонии, среди которых туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, кандидоз, аспергиллез. В таблице 5 представлены виды оппортунистических инфекций и осложнений, которые были выявлены у 7 пациентов.

Ведущими осложнениями, обуславливающими летальность, являются дыхательная недостаточность, связанная с резким нарушением вентиляции и газообмена и легочно-сердечная недостаточность.

Летальность была зарегистрирована в группе до 35 лет и составила 57%.

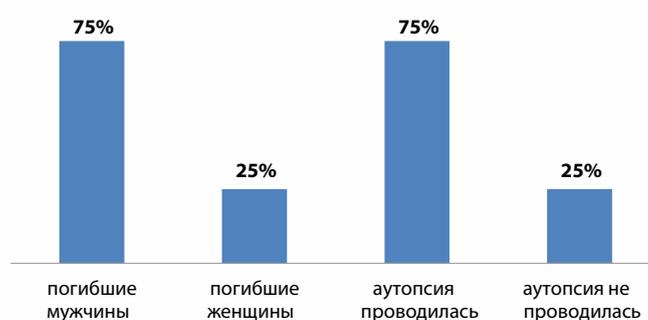
В подавляющем большинстве случаев проводилась аутопсия, в одном случае по настоянию родственников вскрытие не проводилось.

**Выводы:** в ходе проведения исследовательской работы были определены диагностические критерии пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции. К таковым следует отнести:

- течение заболевания – длительный начальный период с нарастанием симптомов дыхательной недостаточности, наиболее выраженной в разгаре болезни, лихорадка, похудания;
- ускоренное СОЭ;
- высокая активность суммарной ЛДГ;
- низкое содержание кислорода в крови;
- снижение количества CD4+ лимфоцитов в крови (Т-хелперов) ниже 200 на 1 мкл;

**Таблица 5. Виды оппортунистических инфекций и осложнений у пациентов с ПП (абсолютные числа)**

Виды	2014	2017
ДН	3	4
ИТШ	1	2
Миокардит	1	1
Перикардит	1	0
Плеврит	1	0
Энцефалопатия	1	1
Туберкулез	2	1
Цитомегаловирус	2	1
Аспергиллез	1	2



**Рисунок 6.** Данные по летальности и количеству аутопсий у пациентов с ПП

- симметричные двусторонние интерстициальные поражения легких.

Определена значимость различных методов подтверждения диагноза пневмоцистной пневмонии: наибольшее диагностическое значение имеет выявление возбудителя в бронхоальвеолярном лаваже с помощью паразитологического метода – НРИФ при световой микроскопии. Показано, что использование мето-

дов лучевой (рентген) диагностики обеспечивает раннее выявление оппортунистических заболеваний (пневмоцистоз, туберкулез, ЦМВ, микозы), что способствует своевременному назначению этиотропного лечения наряду с высокоактивной антиретровирусной терапией. Показано, что методом выбора при обследовании ЦНС у взрослых и детей является МРТ, а при патологии органов грудной и брюшной полости КТ.

В ходе ведения пациентов были апробированы альтернативные режимы терапии при разных течениях заболевания:

**При тяжелом течении заболевания:**

- дапсон 100 мг 1 раз в сутки внутрь + триметоприм/сульфаметоксазол 30 мг/кг 4 раза в сутки парентерально в течение 21 дня;
- клиндамицин 600–900 мг каждые 6–8 ч. внутривенно капельно или 300–450 мг каждые 6 ч. Внутрь + примахин 15–30 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 21 дня, сочетание основных базисных препаратов с метронидазолом.

При среднетяжелом и тяжелом течении пневмонии ( $pO_2 < 70$  мм рт. ст.) показано назначение кортикостероидов:

- преднизолон 1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней или 40 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем по 40 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее по 20 мг в сутки до конца курса лечения продолжительностью 21 день.

У больных с количеством CD4+-лимфоцитов  $< 50$  клеток/мкл при наличии ДНК ЦМВ в крови в связи с высокой вероятностью развития манифестной ЦМВ-инфекции возможно сокращение продолжительности введения глюкокортикоидов на фоне выраженного эффекта проводимой этиотропной терапии.

После завершения интенсивной фазы лечения проводится поддерживающая терапия (химиопрофи-

лактика рецидивов) по одной из следующих схем:

- Триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 80/400 мг по 1–2 таблетки 1 раз в сутки или 160/800 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки ежедневно;
- Триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 160/800 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки 3 раза в неделю;
- Дапсон 100 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки внутрь ежедневно.

Химиопрофилактику рецидивов пневмоцистной пневмонии прекращают при повышении количества CD4+-лимфоцитов на фоне АРТ  $> 200$  клеток/мкл в течение 3 мес.

Важно знать, что в настоящее время разрабатываются новые классы противогрибковых антибиотиков, активных в отношении *P. jiroveci*, – **пневмокандины** и **бенаномидины**.

Механизм действия пневмокандинов, пептидов по химической структуре (МК991), заключается в нарушении синтеза клеточной стенки за счет ингибирования 1,3 $\beta$ -D-глицансинтетазы, в то время как бенаномидины связываются с маннозопротеинами плазматической мембраны, что вызывает ее повреждение и осмотический лизис пневмоцист. Одним из новых классов противогрибковых препаратов, высокоактивных в отношении пневмоцист, являются **сордарины** (GM193663, GM211676, GM222712, GM237354). Ведется поиск и разработка новых препаратов, активно действующих на *P. carinii*, из уже известных групп. Это, в частности, WR6026 – представитель 8 аминокинолинов, а также новые (неклассические антифолаты)

селективные ингибиторы дигидрофолатредуктазы. Еще одним (пока экспериментальным) направлением в терапии пневмоцистной пневмонии является применение **синтетического сурфактанта** в сочетании со стандартной терапией.

Для лечения пневмоцистоза у больных СПИДом в последнее время все шире применяется **альфа-дифторметилорнитин (ДФМО)**. Препарат хорошо переносится, малотоксичен. Помимо действия на пневмоцисты ДФМО блокирует репликацию ретровирусов и цитомегаловирусов, оказывает также иммуномодулирующее действие (восстанавливает функции Т-супрессоров и повышает иммунорегуляторный индекс ОКТ4/ОКТ8). Назначают препарат в дозе 6 г на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки в 3 приема в течение 8 нед.

В частности, **пентамидин** (пентамидина изотионат) является первым препаратом для лечения пневмоцистной пневмонии. С 1958 г. по 1962 г., благодаря использованию в европейских странах пентамидина в виде монотерапии, летальность от пневмоцистной пневмонии снизилась с 50 до 3,5%. До 1982 г. препарат вводился исключительно внутримышечно. С началом эпидемии СПИДа начали вводить его внутривенно, что позволило несколько снизить частоту локальных реакций. На сегодняшний день препарат в РК не зарегистрирован, к сожалению, так как у него высокая стоимость. Будем надеяться, что у врачей Казахстана в ближайшее время появится возможность назначать высокоэффективные лекарства пациентам с иммунодефицитными состояниями, особенно на фоне ВИЧ-инфекции. ■

### Список литературы

1. Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Ермак Т.Н. и соавт. Подходы к клинической диагностике и ведению больных с пневмоцистной пневмонией и туберкулезом легких при ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни. – Москва, 2010 г. – Том 8. – Приложение 1. – С. 278.
2. Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония // Фарматека. – 2010. – №4. – С. 52–56.
3. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. ВОЗ, 2016.
4. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy, ноябрь 2013, английский язык. British HIV Association, HIV Medicine. – 2014. – 15 (Suppl. 1). – P. 1–85.
5. European AIDS Clinical Society (EACS\*) Guidelines. Version 8.1. October 2016.



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# XI Международный Конгресс 2018 «Человек и Лекарство – Казахстан»



**Кызылорда**



**Усть-Каменогорск**



**Семей**



**Павлодар**



**Уральск**



**Атырау**



**Актобе**



**Караганда**



**Костанай**

**Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы**

**Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,  
неврология, терапия

**Конгресс-оператор:**



## Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначение антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE)

В.Х. Фазылов<sup>1</sup>, И.Г. Ситников<sup>2</sup>, Н.А. Малышев<sup>3</sup>, Е.В. Силина<sup>4</sup>, С.Б. Шевченко<sup>4</sup>, Г.А. Еганян<sup>5</sup>, Б.М. Корсантия<sup>6</sup>, Л.Г. Гроппа<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань

<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>4</sup> Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>5</sup> Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения

<sup>6</sup> Институт медицинской биотехнологии им. Вл. Бахуташвили Тбилисского Государственного медицинского университета, Тбилиси, Грузия

<sup>7</sup> Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемичану, Кишинев, Республика Молдова

**Цель** – оценка частоты развития бактериальных осложнений и антибиотикотерапии у амбулаторных пациентов с ОРВИ и гриппом с анализом эффективности противовирусного лечения. **Материал и методы.** Проведено когортное международное открытое неинтервенционное исследование «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» с анализом результатов лечения 18 946 пациентов в возрасте 18–93 лет с установленным клиническим диагнозом ОРВИ и гриппа, проходивших амбулаторное лечение в 262 центрах России, Молдовы, Армении и Грузии. Одна группа пациентов получала лечение согласно принятым и применяемым в стране схемам комплексного лечения ОРВИ и гриппа, в другую группу вошли пациенты, получавшие в составе комплексного лечения противовирусный препарат кагоцел (Россия). На каждом из 3-х визитов оценивали клиническую симптоматику, выраженную в баллах, наличие бактериальных осложнений, эффективность назначенной лекарственной, в т.ч. антибактериальной терапии. **Результаты.** Бактериальные осложнения зарегистрированы в 8,3% случаев, а системные антибиотики назначались врачами в 9,3%. Частота развития бактериальных осложнений и назначения системных антибиотиков увеличивается пропорционально возрасту пациентов, тяжести заболевания, срокам обращения к врачу и начала лечения. Назначение препарата кагоцел в составе комплексного лечения ОРВИ и гриппа способствует сокращению числа бактериальных осложнений в 1,65 раза ( $p < 0,01$ ), а также снижению назначения системной антибактериальной терапии в 1,51 раза ( $p < 0,01$ ), что приводит к улучшению исхода заболевания при различных сроках начала терапии. Максимальная эффективность и меньшее число осложнений лечения зарегистрировано у лиц трудоспособного возраста. **Выводы.** Противовирусная терапия показала свою эффективность при лечении ОРВИ и гриппа, ее применение приводит к снижению частоты развития бактериальных осложнений.

**Ключевые слова:** грипп, острая респираторная вирусная инфекция, бактериальные осложнения, противовирусная терапия, кагоцел, антибактериальная терапия.

### The Effect of Antiviral Therapy on the Incidence of Bacterial Aggravations and Administration of Systemic Antibiotics in Patients with Acute Respiratory Viral Infections and Influenza (Results of International Cohort Observational Study)

V. CH. FAZYLOV<sup>1</sup>, I. G. SITNIKOV<sup>2</sup>, N. A. MALYSHEV<sup>3</sup>, E. V. SILINA<sup>4</sup>, S. B. SHEVSHENKO<sup>4</sup>, G. A. EGANYAN<sup>5</sup>, B. M. KORSANTIYA<sup>6</sup>, L. G. GROPPA<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Department of Infection Diseases

<sup>2</sup> Yaroslav State Medical University, Department of Infection Diseases, Epidemiology and Pediatric Infections

<sup>3</sup> Moscow State Medical and Stomatological University by A.I.Evdokimov, Department of Infection Diseases

<sup>4</sup> First Moscow State Medical University by I.M.Sechenov, Department of Human Pathology

<sup>5</sup> Erevan State Medical University by Mhitar Geraci, Department of Internal Diseases Diagnostics

<sup>6</sup> Institute of Medical Biotechnology by V.Bahutashvili, Tbilissi State Medical University, Department of Immunorehabilitation

<sup>7</sup> State University of Medicine and Pharmacy by N.Testemicianu, Department of Internal Diseases, Rheumatology and Nephrology, Moldova

Objective: to evaluate the incidence of bacterial aggravations and antibiotics administration with analysis of effectiveness of antiviral therapy in ambulatory patients with acute viral respiratory infection (ARVI) and influenza. Material and methods. International cohort open non-interventional study «Treatment of ARVI and influenza in routine clinical practice» was conducted. The data analysis covers treatment results of 18946 ambulatory patients aged 18–93 years with clinical diagnosis of ARVI or influenza in 262 centers in Russia, Moldova, Armenia and Georgia. One group of patients received treatment in accordance with approved and applicable in their country schemes of complex treatment of ARVI and influenza; other group included patients treated with the complex treatment including antiviral drug Kagocel® (Russia). On each of 3 visits were evaluated clinical symptoms (in scores), the presence of bacterial aggravations, and the effectiveness of drug treatment including antibacterial therapy. Results. Bacterial aggravations were recorded in 8.3% cases, and systemic antibiotics were prescribed by doctors in 9.3% cases. The incidence of bacterial aggravations and administration of systemic antibiotics increased proportionally to the age of patients, severity of disease, times of first visit to the doctor and the start of treatment. Prescription of Kagocel® in the complex treatment of ARVI and influenza contributes to reduction of number of bacterial aggravations in 1.65 times ( $p < 0.01$ ) and decreases necessity of systemic antibiotic therapy in 1.51 times ( $p < 0.01$ ), which leads to better disease outcome at various therapy start times. Maximum efficiency and fewer treatment aggravations were recorded for working age patients. Conclusions. Antiviral therapy has shown its effectiveness in the treatment of ARVI and influenza, its implementation leads to decrease of bacterial aggravations incidence.

**Key words:** *influenza, acute respiratory viral infection, bacterial complications, antiviral therapy, Kagocel®, antibacterial therapy.*

## Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп остаются в центре внимания клинической медицины, что связано с регулярно повторяющимися эпидемиями и значительными трудопотерями. Во время тяжелых эпидемий, вызываемых вирусом гриппа, в эпидемический процесс вовлекаются до 50% населения [1, 2, 3]. В России регистрируется 27,3–41,2 млн. случаев ОРВИ в год, доля которых достигает 95% в структуре всех инфекционных заболеваний [1, 4].

Интоксикация, а также другие последствия ОРВИ и гриппа могут стать причиной обострения уже имеющихся соматических (в т.ч. хронических) заболеваний и присоединения различных бактериальных инфекций, а в тяжелых случаях и смерти больных. От ОРВИ и гриппа ежегодно в мире умирают около 4,5 млн. человек, при этом на долю вируса гриппа приходится около 250 тыс. летальных исходов [3, 4]. В России при заболевании гриппом наиболее высокая частота госпитализаций отмечается в возрастной группе от 18 до 64 лет, а летальность в отделениях реанимации достигает 46%. Основными причинами летального исхода являются тяжелое течение, сопровождающееся развитием одно- или двусторонних вирусных пневмоний, регистрирующихся у 30% взрослых госпитализированных пациентов, а также развитие бактериальных осложнений и полиорганной недостаточности [5]. Частота бактериальных осложнений составляет по данным разных авторов от 7,5% до 23% [6, 7, 8].

Антибактериальная терапия для системного применения необходима в случае развития бактериальных осложнений. Также она рекомендуется с профилактической целью при тяжелых формах ОРВИ и гриппа пациентам с синуситами, ринитами, отитами и другими хроническими патологиями. При легком и среднем течении ОРВИ назначение антибиотиков не рекомендуется [9, 10], так как это может вызвать развитие лекарственной устойчивости возбудителей, а также замедлить процесс выздоровления и ухудшить исход в связи с побочными и нежелательными явлениями антибиотикотерапии. Вопросы применения системных антибиотиков при терапии ОРВИ и гриппа до сих пор остаются дискуссионными. Ряд авторов полагают, что роль бактериальной инфекции сильно переоценена, а назначение антибактериальной терапии происходит значительно чаще, чем требуется [11, 12].

Учитывая эпидемиологическую актуальность, ВОЗ рекомендует вакцинацию населения от гриппа. Однако постоянные изменения штаммов вирусов не позволяют заранее точно предсказать будущую угрозу. Это ставит под сомнение вакцинацию в качестве единственного патогенетически обоснованного метода профилактики гриппа. Поэтому поиск эффективных универсальных противовирусных препаратов остается по-прежнему актуальной задачей.

Для изучения эффективности существующих схем лечения ОРВИ и гриппа было проведено когортное многоцентровое международное

открытое неинтервенционное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» [13]. В результате исследования был получен большой массив данных, анализ которых позволяет структурировать и описать различные аспекты лечения респираторных заболеваний, вызванных вирусами ОРВИ и гриппа, основываясь на данных 18 946 пациентов. Целью настоящей работы является оценка частоты развития бактериальных осложнений и частоты назначения системных антибактериальных препаратов у пациентов с анализом эффективности противовирусного препарата кагоцел. Основными задачами данной работы стали: изучение назначаемых при ОРВИ и гриппе лекарственных средств; анализ частоты осложнений ОРВИ и гриппа, требующих назначения системных антибиотиков (АБ), а также частоты назначения АБ, в т.ч. в зависимости от возраста пациентов и сроков начала лечения; изучение влияния препарата кагоцел на частоту развития бактериальных осложнений и частоту назначения системных АБ с анализом групп АБ по международной классификации (коды АТХ); изучение исхода заболевания и сроков выздоровления в группах пациентов, получавших и не получавших препарат кагоцел.

## Материал и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 18 946 пациентов, в том числе 8085 мужчин (42,7%) и 10 861 женщин (57,3%), в возрасте от 18

до 93 лет (средний возраст  $42,7 \pm 15,1$  лет, медиана 40 лет) с клинически установленным диагнозом гриппа или ОРВИ, проходивших амбулаторное лечение в 262 лечебно-профилактических учреждениях России, Молдовы, Армении и Грузии. 79,6% ( $n=15\ 087$ ) человек были трудоспособного возраста (согласно ТК РФ: женщины до 55 лет, мужчины до 60 лет), 20,4% ( $n=3859$ ) пациентов были пенсионного возраста. Обращение за медицинской помощью на 1–2 сутки заболевания (раннее) было зарегистрировано в 76,8% ( $n=14\ 555$ ) случаев, включая 7437 (39,3%) пациентов, обратившихся и начавших получать соответствующее лечение с 1-х суток заболевания. На 3 день и позднее, с момента появления первых симптомов гриппа и ОРВИ к врачу обратилось 4391 (23,2%) человек, которые были отнесены к подгруппе позднего обращения.

По окончании исследования для анализа результатов пациенты были разделены на группы в зависимости от назначенной противовирусной терапии. Одна группа была сформирована из пациентов, которые получали комплексное лечение ОРВИ и гриппа по схемам, применяемым в этих странах (группа сравнения,  $n=1680$ ), другая группа дополнительно в составе комплексного лечения получала противовирусный препарат кагоцел ( $n=17\ 266$ ). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания и срокам обращения за медицинской помощью.

Согласно протоколу исследования, анализировались данные трех визитов пациента к врачу без регламентирования промежутков времени между ними. В среднем 2-й визит проводился через 3 суток (при межквартильном интервале 3/4 день), 3-й визит – через 6 дней после первого (при межквартильном интервале 5/8 день). На каждом визите осуществлялась оценка состояния пациентов с регистрацией выраженности клинических симптомов (температура тела, озноб, слабость, боль в мышцах и/или суставах, ринит, зуд в горле, кашель, склерит/конъюнктивит, головная боль), проводилось измерение артериального давления и числа сердечных сокращений. Выполнялась

оценка назначенной в динамике лекарственной терапии, а также оценка осложнений, требующих назначения системных антибиотиков.

### Этические вопросы

Проведение исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» на территории РФ было одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Оно получило одобрение Локального этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Казанский Государственный Медицинский Университет». Проведение исследования FLU-EE в Армении, Грузии и на территории Молдовы было одобрено «Фрайбургским международным Этическим Комитетом», на территории Армении исследование получило так же одобрение Комитета по Этике Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци. В Грузии исследование было одобрено «Национальным центром контроля заболеваний и общественного здоровья».

**Статистическая обработка** результатов исследования проведена с использованием программы SPSS с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот (абс., %), количественных – медиана (Me), средне  $\pm$  стандартное отклонение, а также нижний и верхний квартиль в случае, когда параметр имел функцию распределения, далекую от нормального. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова-Смирнова от теоретически нормального распределения был выше 0,05. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна-Уитни, для множественного сравнения – Краскелла-Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного срав-

нения – Фрийдмана. Количественные данные с нормальным распределением оценивали с помощью теста Стьюдента, а также Ньюмана-Кейлса для множественных сравнений. Качественные переменные сравнивались с помощью теста  $\chi^2$  (хи-квадрат Пирсона, анализ таблиц сопряженности).

### Результаты

При анализе назначенной терапии было установлено, что число назначаемых препаратов варьировало от 1 до 11, в среднем (медиана) пациенты получали 3 препарата на протяжении всего исследования. Согласно международной классификации лекарственных средств по кодам АТХ, наиболее часто назначались препараты группы J (противомикробные средства для системного применения), их получали 17 680 человек (93,3%), а также препараты группы R (для лечения патологий дыхательной системы), которые были назначены 11 137 (58,8%) пациентам (табл. 1). На третьем месте по частоте назначались препараты группы N (нервная система;  $n=4783$ ; 25,2%) за счет входящих в эту группу жаропонижающих средств (анилинов), на четвертом – препараты группы M (костно-мышечная система;  $n=2663$ ; 14,1%) преимущественно за счет входящих в эту группу НПВС, назначаемых с той же целью; на пятом – препараты группы A (пищеварительный тракт и обмен веществ;  $n=2085$ ; 11,0%) за счет входящих в эту группу средств, предназначенных для лечения заболеваний полости рта и витаминов. Для лечения гриппа и ОРВИ использовали различные средства за исключением препаратов групп B, C, D, G, H, при этом число одновременно получаемых препаратов для терапии ОРВИ и гриппа (Me=3).

Системные антибиотики (АБ) были назначены 1764 (9,3%) пациентам. Однако осложнения, требующие назначения АБ, были зарегистрированы у 1580 (8,3%) пациентов. В числе осложнений в основном врачи чаще регистрировали бронхит и трахеобронхит, реже синусит, отит, ангину, пневмония была диагностирована лишь в 0,7% случаев, при этом большинство бактериальных

Таблица 1. Частота принимаемых лекарственных средств, классифицируемых по первому уровню кода АТХ

Группа лекарственных средств		Абс. (n)	%
A	Пищеварительный тракт и обмен веществ	2085	11,0
B	Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	444	2,3
C	Сердечно-сосудистая система	1643	8,7
D	Лечение заболеваний кожи (дерматология)	351	1,9
G	Мочеполовая система и половые гормоны	20	0,1
H	Гормональные препараты	47	0,2
J	Противомикробные для системного использования	17 680	93,3
L	Противоопухолевые и иммунные препараты	217	1,2
M	Костно-мышечная система	2663	14,1
N	Нервная система	4783	25,2
R	Дыхательная система	11 137	58,8
S	Органы чувств	170	0,9
V	Прочие препараты	51	0,3

Таблица 2. Частота бактериальных осложнений в исследуемых группах в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью

		Гр. сравнения	Кагоцел	p	Итого
1 сут.	Осложнения	77 (11,2%)	317 (4,7%)	<0,001 $\chi^2=52,88$	394 (5,3%)
	Без осложнений	609 (88,8%)	6433 (95,3%)		7042 (94,7%)
2 сут.	Осложнения	70 (11,1%)	439 (6,8%)	<0,001 $\chi^2=16,2$	509 (7,2%)
	Без осложнений	561 (88,9%)	6047 (93,2%)		6608 (92,8%)
≥3 сут.	Осложнения	72 (20,0%)	605 (15,0%)	0,009 $\chi^2=6,29$	677 (15,4%)
	Без осложнений	288 (80,0%)	3424 (85,0%)		3712 (84,6%)

осложнений течения ОРВИ и гриппа регистрировались на 2-м визите. АБ с профилактической целью (без диагностированного бактериального осложнения) были назначены 299 (1,6%) пациентам. В 115 (0,6%) случаях были зарегистрированы осложнения, требующие назначения АБ, однако пациентам их не назначили, в основном по причине добровольного отказа от антибиотикотерапии.

Наиболее часто врачи назначали препараты групп J01C (пенициллины, n=740/1764; 42,0%) и J01F (макролиды, линкозамиды; n=686/1764; 38,9%). Другие АБ для системного применения (тетрациклины – J01A, другие бета-лактамы – J01D, сульфаниламиды – J01E, производных хинолона – J01M, прочие АБ – J01X) назначались 341 пациенту (19,3%).

Среди препаратов пенициллинового ряда чаще был назначен амоксициллин (n=467/1764; 25,9%), бета-лактамы пенициллины в сочетании с клавулановой кислотой на-

значали в 1,63 раза реже (n=281/1764; 15,9%). Аmpiциллин был назначен лишь одному пациенту, при этом на 3 визите его сменили на амоксициллин. Сультамициллин получали 4 человека (0,2%).

Группу других бета-лактамов (J01D) применяли в 4,77 раза реже, чем АБ пенициллинового ряда (n=155/1764; 8,8%). Среди других системных бета-лактамов антибиотиков чаще был назначен цефтриаксон (n=73/1764; 4,1%) и цефиксим (n=68/1764; 3,9%). Другие цефалоспорины применяли гораздо реже.

Группа J01F в основном представлена макролидами, среди которых лидирующую позицию занимал азитромицин (n=487/1764; 27,6%) и кларитромицин (n=169/1764; 9,6%). Значительно реже назначали джозамицин (n=21/1764; 1,2%), спирамицин (n=3/1764; 0,2%) и эритромицин (n=2/1764; 0,1%). Линкозамиды (линкомицин) использовали в единственном случае.

Группа производных хинолона (J01M) применялась у 169 пациентов. Преимущественно она представлена фторхинолонами, из которых чаще назначали ципрофлоксацин (n=86/1764; 4,9%) и левофлоксацин (n=75/1764; 4,3%). Гемифлоксацин был назначен 3 пациентам (0,2%), другие представители группы J01M (офлоксацин, норфлоксацин, моксифлоксацин) использовались крайне редко (n=1/1764; 0,1%).

Тетрациклины (J01A) были назначены всего 2 пациентам (0,11%), сульфаниламиды (J01E) – 8 (0,45%).

Прочие АБ для системного использования (группа J01X) были назначены 7 пациентам (0,4%), в том числе метронидазол (n=1/1764; 0,1%), нитроксолин (n=1/1764; 0,1%) и гидроксиметилхиноксалиндиоксид (n=5/1764; 0,3%).

Предварительное микробиологическое исследование на определение чувствительности для подбора оптимальной антибиотикотерапии

в большинстве случаев не проводилось, что в условиях амбулаторной практики часто наблюдается.

Частота развития бактериальных осложнений и частота назначения антибиотиков для системного использования при ОРВИ и гриппе увеличивалась пропорционально возрасту пациентов, тяжести заболевания, а также срокам начала лечения (рис. 1). Отсроченное начало лечения ОРВИ и гриппа (с 3 суток и позднее) по сравнению с ранним (на 1–2 сутки заболевания) сопровождалось значимым ростом числа осложнений в 2,48 раза (с 6,2% до 15,4%) и частоты антибиотикотерапии в 2,41 раза (с 7,0% до 16,9%).

Среди пациентов, у которых на первом визите была установлена легкая степень тяжести, частота назначения системных антибиотиков составила 2,7%, средняя – 8,7%, тяжелая – 13,5% ( $p < 0,001$ ). Увеличение частоты назначения системных АБ пропорционально возрасту (от 8,2% в трудоспособном до 13,7% в пенсионном) и, вероятно, может быть связано с сопутствующей хронической соматической патологией, сопровождающейся иммунными нарушениями. Наименьшее число осложнений ОРВИ и гриппа, требующих назначения АБ (менее 10%) зарегистрировано при начале лечения в первые три дня от момента появления клинических симптомов у пациентов в возрасте до 50 лет. Максимальное число осложнений, сопряженных с назначением системных АБ зарегистрировано при позднем начале лечения у пациентов старших возрастных групп.

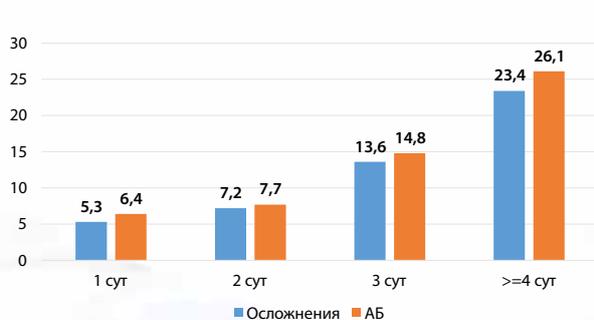
В ходе исследования было установлено, что назначение противовирусного препарата кагоцел способствует сокращению числа пациентов с бактериальными осложнениями ОРВИ и гриппа и частоты назначения системных антибактериальных препаратов. Так, осложнения, требующие назначения антибиотиков, были зарегистрированы у 8,3% ( $n=1580$ ) пациентов, в том числе у 7,9% пациентов из группы кагоцел ( $n=1361$ ) и 13,0% группы сравнения ( $n=219$ ). Межгрупповое различие в 1,65 раза является значимым ( $p < 0,001$ ). Системные антибиотики были назначены в 8,9% ( $n=1539$ ) случаев в группе препарата кагоцел и в 13,4% ( $n=225$ ) случаев в группе сравнения, что в 1,51 раза больше ( $p < 0,001$ ).

Анализ частоты назначения системных АБ в зависимости от сроков начала лечения ОРВИ и гриппа показал (рис. 2), что при ранней терапии (1–2 сутки от дебюта заболевания) в группе пациентов, получавших кагоцел, частота назначения системных антибиотиков составила 6,6% (873/13 237), в то время как при отсутствии противовирусной терапии системные антибиотики были назначены 11,4% (150/1318) пациентов, что статистически значимо в 1,73 раза больше ( $p < 0,001$ ). Наиболее существенная разница между группами выявлена среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью на 1-е сутки заболевания (5,9% в группе кагоцела и 11,7% в группе сравнения;  $p < 0,001$ ). При позднем начале лечения (на 3–7 суток) в группе кагоцела частота назначения увеличилась до 16,5% (666/4029). Однако в группе

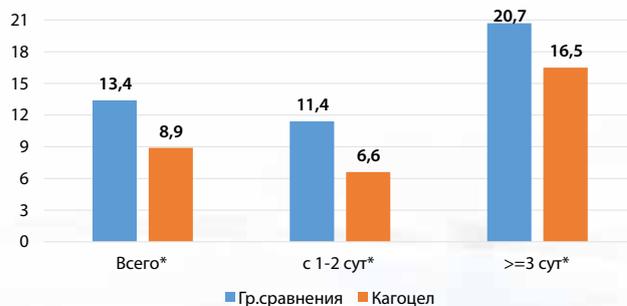
сравнения системные антибиотики были применены у 20,7% (75/362) пациентов, т.е. в 1,26 раза чаще ( $p=0,027$ ).

Аналогичные позитивные результаты обнаружены при анализе частоты бактериальных осложнений в зависимости от сроков начала лечения (табл. 2). Среди пациентов, обратившихся к врачу на 1-е сутки заболевания, требующие назначения АБ, осложнения были зарегистрированы в 4,7% случаев в группе кагоцела и в 11,2% случаев в группе сравнения, что в 2,38 раза больше ( $p < 0,001$ ). Назначение препарата кагоцел приводило также к сокращению числа осложнений среди пациентов, обратившихся к врачу на 2-е сутки заболевания, в 1,63 раза ( $p < 0,001$ ), а начавших лечение с 3–7 суток – в 1,33 раза ( $p=0,009$ ).

Анализ частоты бактериальных осложнений и назначения системных АБ в разных возрастных группах пациентов показал, что кагоцел эффективен в любом возрасте (рис. 3). Осложнения, требующие назначения АБ, реже были зарегистрированы у пациентов трудоспособного возраста – 6,9% (962/13 862) в группе кагоцела и у 11,9% пациентов (146/1222) группы сравнения, что в 1,72 раза чаще ( $p < 0,001$ ). У женщин старше 55 лет и мужчин старше 60 лет осложнения были в 11,7% (399/3403) и 16,0% (73/455) случаев соответственно ( $p=0,006$ ). АБ пациентам трудоспособного возраста были назначены в 7,8% (1087/13 862) случаях в группе пациентов, получавших кагоцел, а в группе сравнения – 12,0% (147/1222), что в 1,54 раза больше ( $p < 0,001$ ). Па-



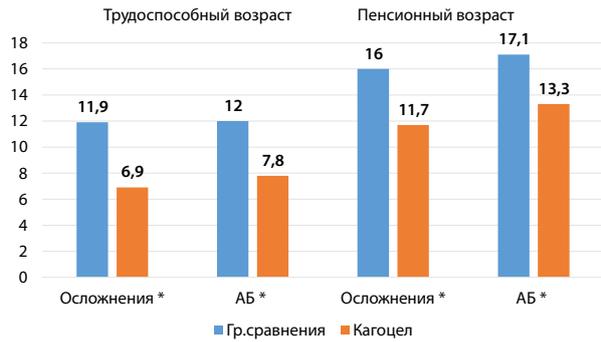
**Рисунок 1.** Частота развития бактериальных осложнений и назначения системных антибиотиков в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью и начала лечения ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ )



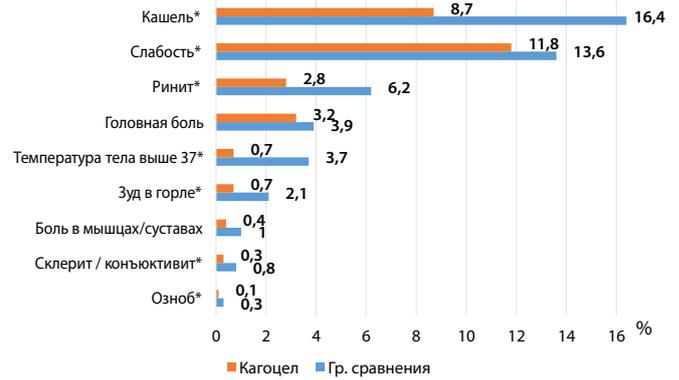
**Рисунок 2.** Частота назначения системных антибактериальных препаратов в группах пациентов, принимавших и не принимавших препарат кагоцел, в т.ч. в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью (%; \* – разница между группами при  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$ )

Таблица 3. Антибактериальные препараты для системного применения у пациентов, принимавших и не принимавших кагоцел ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ )

Группа	МНН	код АТХ	Всего (n=1764)	Гр. сравнения (n=1680)	Кагоцел (n=17 266)
Тетрациклины	Доксициклин	J01AA02	2	0 (0,00%)	2 (0,01%)
Пенициллины, в т.ч. бета-лактамы	Амоксициллин	J01CA04	454	81 (4,8%)	373 (2,2%)
	Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CR02	279	21 (1,3%)	258 (1,5%)
	Ампициллин, Амоксициллин	J01CA01, J01CA04	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Амоксициллин, Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CA04, J01CR02	2	1 (0,06%)	1 (0,01%)
	Сультамициллин	J01CR04	4	0 (0,00%)	4 (0,02%)
Итого			740	103 (6,13%)	637 (3,69%)
Другие бета-лактамы	Цефазолин	J01DB04	3	2 (0,1%)	1 (0,01%)
	Цефуроксим	J01DC02	10	9 (0,5%)	1 (0,01%)
	Цефтриаксон	J01DD04	73	20 (1,2%)	53 (0,3%)
	Цефиксим	J01DD08	68	4 (0,2%)	64 (0,4%)
	Меропенем	J01DH02	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
Итого			155	36 (2,14%)	119 (0,69%)
Сульфаниламиды	Сульфаметоксазол + Триметоприм	J01EE01	8	5 (0,3%)	3 (0,02%)
Макролиды, линкозамиды	Эритромицин	J01FA01	2	1 (0,06%)	1 (0,01%)
	Спирамицин	J01FA02	3	3 (0,2%)	0 (0,00%)
	Джозамицин	J01FA07	21	3 (0,2%)	18 (0,1%)
	Кларитромицин	J01FA09	169	7 (0,4%)	162 (0,9%)
	Азитромицин	J01FA10	487	50 (3,0%)	437 (2,5%)
	Линкомицин	J01FF02	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
	Азитромицин, Кларитромицин	J01FA10, J01FA09	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
Итого			684	65 (3,87%)	619 (3,59%)
Производные хинолона	Офлоксацин	J01MA01	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Ципрофлоксацин	J01MA02	86	8 (0,5%)	78 (0,5%)
	Норфлоксацин	J01MA06	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Левифлоксацин	J01MA12	75	6 (0,4%)	69 (0,4%)
	Моксифлоксацин	J01MA14	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
	Гемифлоксацин	J01MA15	3	0 (0,00%)	3 (0,02%)
Итого			167	15 (0,89%)	152 (0,88%)
Другие АБ	Метронидазол	J01XD01	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
	Нитроксолин	J01XX07	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Гидроксиэтилхиноксалиндиоксид	J01XX	3	0 (0,00%)	3 (0,02%)
Комбинации АБ разных групп	Гидроксиэтилхиноксалиндиоксид, Азитромицин	J01XX, J01FA1	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Гидроксиэтилхиноксалиндиоксид, Левифлоксацин	J01XX, J01MA12	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Азитромицин, Левифлоксацин	J01FA10, J01MA12	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)



**Рисунок 3.** Частота бактериальных осложнений и частота назначения системных антибиотиков в группах пациентов разного возраста, принимавших и не принимавших препарат кагоцел (%; \* – разница между группами при  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$ )



**Рисунок 4.** Клиническая симптоматика гриппа и ОРВИ на 3-м визите у пациентов обеих групп (\* – различие между группами при  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$ )

циенты пенсионного возраста АБ получали чаще – 13,3% (452/3403) в группе кагоцела и 17,1% (78/455) в группе сравнения, что в 1,29 раза больше ( $p = 0,017$ ).

Назначение препарата кагоцел привело к сокращению применения всех групп системных АБ ( $p < 0,001$ ), особенно пенициллинов и непенициллиновых бета-лактамов (табл. 3). Так, пенициллины получали 3,7% (637/17 266) пациентов из группы кагоцела и 6,1% (103/1680) пациентов группы сравнения, что достоверно в 1,65 раза чаще. В большей степени при назначении кагоцела отмечено снижение назначения амоксициллина (в 2,18 раза с 4,8% до 2,2%;  $p < 0,01$ ). Частота назначения бета-лактамов пенициллинов в обеих группах была сопоставимой, но другие бета-лактамы АБ получали 0,7% (119/17 266) пациентов из группы кагоцела и 2,1% (36/1680) пациентов группы сравнения, что достоверно в 3 раза больше. В частности, при назначении кагоцела установлено уменьшение применения цефтриаксона в 4 раза с 1,2% до 0,3% ( $p < 0,05$ ). Зарегистрирована также тенденция к сокращению частоты назначения макролидов в 1,08 раза.

Включение препарата кагоцел в состав терапии ОРВИ и гриппа приводило к улучшению клинической картины заболевания, что выражалось в более существенном и опережающем группу сравнения регрессе всех анализируемых симптомов заболевания и, соответственно, скорейшем выздоровлении (рис. 4).

В группе сравнения полное купирование всех симптомов ОРВИ и гриппа зарегистрировано в 70,8% случаев, а в группе кагоцела – 77,9%, что в 1,10 раза больше ( $p < 0,001$ ). Выздоровление пациентов трудоспособного возраста наступало быстрее. Уже ко 2 визиту полное купирование всех симптомов ОРВИ и гриппа было зарегистрировано в 9,4% случаев: включая 5,5% пациентов группы сравнения и у 9,7% (в 1,76 раза больше) пациентов трудоспособного возраста, принимавших кагоцел. К 3 визиту остаточные явления были в 17,3% и 15,7% случаев соответственно. Неблагоприятный исход (определялся как неполное купирование всех симптомов заболевания) был установлен в 5,3% случаев, включая 11,6% пациентов группы сравнения и 4,8% (в 2,52 раза меньше) в группе кагоцела ( $p < 0,001$ ). Назначение кагоцела также способствовало улучшению исходов заболевания среди пациентов пенсионного возраста ( $p < 0,05$ ), однако частота неблагоприятного исхода у них была выше в 13,6% случаев в группе сравнения и в 8,4% случаев (в 1,62 раза реже) в группе препарата кагоцел (табл. 4).

В среднем сроки выздоровления у пациентов группы кагоцел составили  $7,23 \pm 1,75$  суток от начала заболевания, в группе сравнения –  $7,34 \pm 1,87$  суток ( $p = 0,070$ ) при значимом сокращении сроков у фоново тяжелых больных в среднем на 1 день с 8 суток ( $7,84 \pm 1,81$ ) до 7 дней ( $7,32 \pm 1,67$ ) ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

Системные антибиотики, назначение которых как правило связано с присоединением бактериальных осложнений ОРВИ и гриппа, были назначены врачами в условиях амбулаторного лечения в 9,3% случаях. При этом показания в виде осложнений, требующие назначения АБ, были зарегистрированы реже (8,3%), причем бактериальная пневмония диагностирована лишь в 0,7% случаев. Таким образом, несмотря на растущую резистентность к антибиотикам и доказанную нецелесообразность назначения АБ при острых респираторных вирусных инфекциях, подобная тактика продолжается, хотя и в не столь большом проценте. Это может отражаться на ухудшении исходов и увеличении сроков терапии ОРВИ и гриппа (а также сроков нетрудоспособности) на фоне необоснованного удорожания стоимости лечения. Полученные данные согласуются с мнением некоторых ученых, считающих необоснованность полипрагмазии в отношении антибиотикотерапии при респираторных вирусных инфекциях [11, 12]. Наиболее часто назначаются АБ широкого спектра действия азитромицин и амоксициллин, что может быть связано с отсутствием проведения своевременного и адекватного микробиологического исследования.

Частота развития бактериальных осложнений и частота назначения антибиотиков для системного использования при ОРВИ и гриппе увеличивается пропорционально возрасту пациентов, наличия у них соматиче-

Таблица 4. Исход гриппа и ОРВИ у пациентов разного возраста, принимавших и не принимавших препарат кагоцел (n, %; p<0,05)

Возраст	Исход	Гр. сравнения	Кагоцел	Всего
Трудоспособный (p<0,001)	Полное выздоровление ко 2 визиту	67 (5,5%)	1348 (9,7%)	1415 (9,4%)
	Полное выздоровление к 3 визиту	802 (65,6%)	9670 (69,8%)	10 472 (69,4%)
	Наличие на 3-м визите 1–2 легких симптомов легкой степени	211 (17,3%)	2181 (15,7%)	2392 (15,9%)
	Наличие на 3 визите 1–2 симптомов средней или тяжелой степени выраженности	142 (11,6%)	663 (4,8%)	805 (5,3%)
Пенсионный (p=0,047)	Полное выздоровление ко 2 визиту	19 (4,2%)	171 (5,0%)	190 (4,9%)
	Полное выздоровление к 3 визиту	300 (65,9%)	2256 (66,3%)	2556 (66,3%)
	Наличие на 3-м визите 1–2 симптомов легкой степени	74 (16,3%)	692 (20,3%)	766 (19,9%)
	Наличие на 3 визите 1–2 симптомов средней или тяжелой степени выраженности	62 (13,6%)	284 (8,4%)	344 (8,9%)

ских заболеваний, тяжести настоящего вирусного заболевания, а также срокам начала лечения. Учитывая то, что отдаление сроков обращения за квалифицированной медицинской помощью прямо коррелирует с тяжестью [13], целесообразным является пропаганда своевременного обращения к врачу и назначения этиотропной патогенетически обоснованной противовирусной терапии.

Назначение противовирусного препарата кагоцел в составе комплексного симптоматического лечения ОРВИ и гриппа способствует значительному сокращению числа бактериальных осложнений в 1,65 раза, а также снижению назначений системной антибактериальной терапии в 1,51 раза, что приводит к улучшению исхода заболевания, ускорению регресса симптомов и сроков выздоровления. Следует подчеркнуть, что на фоне приема препарата кагоцел было зарегистрировано снижение частоты назначения таких АБ как пенициллины и различные бета-лактамы (в т.ч. амоксициллин, амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой, цефтриаксон). Значимая эффективность зарегистрирована при различных сроках начала терапии (1-е, 2-е и ≥3 сутки), что говорит о целесообразности применения кагоцела даже при запоздалом начале лечения. Важно отметить, что максимальная эффективность зарегистрирована у лиц трудоспособного возраста, что

может быть связано с увеличением в группе пациентов пенсионного возраста больных с тяжелой соматической патологией.

#### Благодарности

Авторы статьи благодарят всех исследователей, принявших участие в наблюдательной программе «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной практике (FLU-EE)»: Айрумян С.А., Акопян С.Ш., Амбарцумян Л.С., Анисимова Н.В., Арвеладзе Ц., Архипова Н.М., Атоян Р.К., Афанасьева С.А., Бабуренкова Т.Д., Бадидул А., Бакалу В., Барбакадзе М., Басков В.Л., Бахшян К.А., Беглица Л., Бойко И.Н., Большакова Т.В., Борисевич Г.Г., Борисенко Ю.В., Бородин Т.К., Боярко Г.А., Брежнева С.В., Бушева С.Н., Вакула И.В., Васильева Т.В., Васина Е.М., Вахитова З.Р., Веденева О.И., Векшина В.А., Виноградова Г.Н., Вишняков А.С., Воронюк Е., Вострухина М.Н., Вульфович И.В., Вязанкина Ю.В., Гарибян А., Гаспарян Р.Г., Геворгян Ж.К., Гейсова Е.В., Герр И.Е., Гилмуллина Ф.С., Гогаладзе Н., Голованова Е.Е., Голованова Н.В., Горелова М.С., Горкавцева О.Ю., Гребельская Т.П., Грекова Л.И., Григорьева И.Г., Григорян М.Н., Григорян Н.А., Григорян Н.С., Гридяева Л.Л., Гришина Е.В., Громацкий Е., Грушко В., Гукасян Н., Гульбина Е.Г., Гурьева Т.Н., Гусева И.Е., Давлетшина М.М., Давоян Т.З., Дарбинян С.В., Дашкевич О.В., Дгебуадзе Н., Девичина О.В., Дзадзамия Н., Добры-

нинский Д.А., Дюкова В.В., Егиазарян Р.С., Егорова С.В., Ежова Г.Ю., Елисеенко Л.Ф., Жезлова Г.А., Жмуровская Т.Д., Завидей К., Завозина Л.А., Загребнева Н.И., Заерова Л.М., Закарян С.С., Закирова А.М., Залялов М.А., Замятина Л.Л., Захарова И.Г., Захарова О.С., Зограбян Д.А., Зонова С.В., Игнатъева А.Л., Идрисов И.Р., Идрисова З.Д., Илуридзе Н., Ильин А.А., Ишимбаев И.Р., Ишимбаева А.Х., Карагезян Л.В., Карапетян А.В., Карапетян Л.С., Карапетян М.Г., Квернадзе М., Кейдер Е.В., Киприянова Е.В., Кириллова М.Н., Киронда О., Киселева Е.В., Клокова Т.А., Ковалева Л.Н., Кожухова Е., Козарь Е., Колосовская А.А., Копысова Г.Н., Коробицына О.А., Костарев О.В., Котикова Г.А., Круглова Н.В., Крячко Е.Г., Кспоян С.Т., Кудрякова Н.А., Кудряшова Н.О., Кузнецова С.М., Кузьмина Н.И., Кулиметова Л.А., Кутян Т.А., Кушникова А.Р., Ларина В.К., Левова О.Н., Левченко Г.И., Ломжева Л.М., Лукина Н.Ф., Лунгу Л., Львова С.М., Мальхина В.А., Мальшева А., Маннанова А.Н., Манукян А.К., Маринюк И., Марченко Е.А., Махсудян Н.А., Меликян В.С., Меньшикова Г.Н., Михайленко А.В., Мкртчян Н.Ю., Можина Л.Н., Мозина Л.В., Мусатова Л.А., Мындричу Ю., Назарова Т.А., Накудашвили Е., Насртдинов Р.Р., Настас И., Нахапетян М.М., Никулина И.В., Новак В., Новак Л., Нургалева Л.А., Оганисян Н.Р., Одинцова Т.А., Озерчук А.А., Озерчук Г.Ф., Орехова Е.Э.,

Орлова В.Ф., Осинцева О.В., Осипова Е.В., Панфилова И.Ю., Панфилова Л.А., Папоян Ж., Парахина В.В., Печерская М.Н., Пирцхелаури Е., Пистун О., Плачинта Н., Позднякова О.Ю., Полторацкая Е.В., Полякова Л.Г., Попова О.А., Прокудина И.А., Прыгунова Т.С., Пустынская М.С., Раменская Т.Е., Распопов А.С., Рубенкова А.А., Руснак А., Руснак О., Рыбичкая Т.С., Рязанова Н.В., Саакян Л.Б., Савельева О.В., Савинкина Н.В., Семовских Н.А., Серикова С.П., Сербян С.С., Серякова И.В., Сикорская Л., Симонова А.В., Ситников И.Г., Слесарева Д.С., Смирнова В.В., Смоль Д., Соколова Е.И., Сокорова Г.А., Сорокина Э.А., Соселия И., Софин А.Б., Стефанко О.М., Стульникова О.В., Сырбу В., Таболина Е.Е., Тадевосян Л.К., Татаренко Е.М., Ташник Л., Тернавский С.Н., Тетерина И.А., Тимофеева Л.Н., Тимошенко А.И., Тимошенко Е.В., Тищенко Е., Токарева К.А., Топчий Е.Е., Тороян Г.А., Тростина С., Угарова Е.А., Урвант О.В., Уткина О.В., Уткина И.И., Ушатый А.А., Федотова Н.В., Федотова О.П., Филипенко С.С., Хартукова С.Ю., Харченко О.А., Хачатрян С.Ю., Хведынич А.С., Хотеевкова Н.В., Храброва С.Л., Царева Т.В., Черневская Т., Чернышева М.В., Шакирова В.Г., Шмидько С.В., Шуликина О.В., Яким Л. ■

### Список литературы

1. Львов Н.И., Лихопоенок В.П. Острые респираторные заболевания. Руководство по инфекционным болезням: 4-е изд., доп. и перер. – СПб.: Фолиант. – 2011. – 2 (III): 7–122.
2. Романова И.В., Суздальцев А.А. Грипп. Самара: ООО «Издательство Ас Гард». – 2013.
3. Еропкин М.Ю., Карпова Л.С., Коновалова Н.И., Лобова Т.Г., Петрова П.А., Щеканова С.М. Грипп в сезоне 2014–2015 гг. в России: эпидемиология и свойства вирусов. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – 20 (6): 4–11.
4. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». – М.: ФГУ Центр гигиены и эпидемиологии. – 2011.
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федакина И.Т., Кириллова Е.С., Трушакова С.В. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности эпидемии гриппа 2015–2016 гг: доминирование вируса гриппа А (H1N1) pdm09 в России и странах северного полушария. Вопросы вирусологии. – 2016. – 61 (4): 159–166.
6. Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В., Алеев А.С. Сравнительная оценка эффективности двух противовирусных препаратов в лечении гриппа и ОРВИ у детей 6–12 лет. Педиатрия. – 2015. – 6: 105–112.
7. Кокорева С.П., Сахарова Л.А., Куприна Н.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. – 2008. – 7 (1): 47–50.
8. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения гриппа. Поликлиника, инфекционные болезни. – 2012. – 2: 104–107.
9. Купченко А.Н., Понежева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. Архив внутренней медицины. – 2016. – 27 (1): 6–12.
10. Романцов М.А. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. – М.: Гэотар Медиа. – 2014.
11. Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексева А.А., Томилова А.Ю., Баранник В.А., Эфендиева К.Е. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. Вопросы современной педиатрии. – 2015. – 14 (1): 64–69.
12. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций. – М.: Континент-Пресс. – 2008.
13. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замятина Л.Л. и др. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). Терапевтический архив. – 2016. – 11: 61–68.

*Впервые опубликовано в журнале «Антибиотики и химиотерапия», Москва, 2016 г., издательство ОКИ, №61 (11–12., стр. 39–47.*

Фазылов Вильдан Хайруллаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ситников Иван Германович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Мальшев Николай Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация.

Силина Екатерина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии человека ФГБОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шевченко Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и профессиональному образованию ФГБОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Еганян Гагик Азатович – доктор медицинских наук, профессор кафедры диагностики внутренних болезней Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци.

Корсакия Борис Мушневич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунореабилитации, Институт медицинской биотехнологии им. Вл. Бахуташвили Тбилисского Государственного медицинского университета.

Гроппа Лилиана Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, ревматологии и нефрологии, Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемициану.

# кагоцел®

противовирусное средство



## Работает

ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

### Противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей с 3 лет

**Показания к применению.** Кагоцел® применяют у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

**Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают в первые два дня – по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс – 18 таблеток, длительность курса – 4 дня. Профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых проводится 7-дневными циклами: два дня – по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев. Для лечения герпеса у взрослых назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс – 30 таблеток, длительность курса – 5 дней. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток, длительность курса – 4 дня. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет проводится 7-дневными циклами: два дня – по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

**Побочные эффекты.** Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

**Противопоказания.** Беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**Особые указания.** Для достижения лечебного эффекта прием Кагоцела® следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания.

**Возможность и особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания.** В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

**Условия отпуска:** без рецепта.

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

Разрешение №1330 от 24.07.2017 до 16.02.2021. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5N122075 от 16.02.2016 до 16.02.2021. Подробную информацию вы можете получить на сайте: [www.kagocel.ru](http://www.kagocel.ru)

**Производитель:** ООО «ХЕМОФАРМ», Россия, 249030, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское ш., д. 62. Тел.: +7 (48439) 90-500; факс: +7 (48439) 90-525.

**Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, Москва, ул. Авиастроителя Микояна, д.12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

**Торговый представитель в Республике Казахстан:** ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕДСЕРВИС ПЛЮС», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Маметовой, д. 54. Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.

УДК 616-053.8:615.235.036+616.24-002

## Эффективность эрдостеина для лечения кашля у больных внебольничными пневмониями: результаты исследования МУКАСТАТ



И.Г. Березняков, М.Н. Лебединская, В.И. Березняков  
Харьковская медицинская академия последипломного образования (ХМАПО),  
г. Харьков

**Распространение и опасность внебольничных пневмоний (ВП) диктуют необходимость совершенствования терапии этого заболевания. В основе современного лечения пневмоний лежит применение антибиотиков, которые уничтожают или тормозят рост и размножение возбудителей болезни, то есть являются средством этиотропной терапии. Именно обсуждению вопросов выбора, дозировок, пути введения, длительности применения антибиотиков посвящены действующие национальные и международные рекомендации по лечению ВП [1–3]. С другой стороны, антибиотики по определению не могут рассматриваться как средства патогенетической или симптоматической терапии.**

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония; кашель; мукоактивные средства; опросники.

### Введение

Кашель с отхождением мокроты является одним из четырех ключевых признаков ВП, которые, наряду с рентгенологическим подтверждением наличия инфильтрации легочной ткани, используются для верификации диагноза. Эффективность сочетанного применения антибиотиков и мукоактивных препаратов у больных ВП изучена недостаточно. Авторы Кокрановского сотрудничества обнаружили 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) у детей и взрослых, посвященных этой проблеме. Вместе с антибиотиками в них тестировались амброксол или бромгексин. Первичная конечная точка – отсутствие излечения кашля или его улучшения при добавлении мукоактивного препарата – не различалась в группах сравнения (монотерапии антибиотиками или сочетанного использования анти-

биотика и мукоактивного средства). В то же время, отсутствие излечения кашля и у взрослых, и у детей отмечалось примерно в 3 раза реже в случае сочетанного применения антибиотиков и мукоактивных препаратов [4].

Врачебный арсенал мукоактивных средств не ограничивается амброксолом и бромгексином. Так, эрдостеин обладает муколитическими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, снижает адгезию бактерий к клеткам реснитчатого эпителия, повышает концентрации антибиотиков, в частности амоксициллина, в мокроте у больных хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких. В отличие от других тиоловых соединений, нередко вызывающих побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта (тошнота, изжога, боли в животе), эрдостеин не оказывает

прямого воздействия на слизистую желудка, поскольку обе тиоловые группы заблокированы внутри молекулярной структуры препарата. Эрдостеин не вступает в межлекарственные взаимодействия с антибиотиками ( $\beta$ -лактамами, эритромицином, ко-тримоксазолом), в то время как другие тиоловые соединения могут инактивировать антибактериальные средства. Постмаркетинговые исследования подтвердили хорошую переносимость и безопасность эрдостеина [5]. Эффективность препарата при лечении ВП до настоящего времени не изучалась.

Общепринятые методы объективизации кашля отсутствуют, а его субъективная оценка слабо коррелирует с результатами объективных измерений [6, 7]. Для интегральной оценки динамики симптомов ВП, включая кашель, используются валидизированные

опросники, такие как «Опросник по симптомам пневмонии» (CAP-Sym) и «Шкала оценки внебольничной пневмонии» (ШОВП). Опросник CAP-Sym первоначально разработан на английском языке в двух версиях – CAP-Sym-18 и CAP-Sym-12, включавших, соответственно, 18 и 12 вопросов. Позднее он был переведен на 12 других языков, включая русский, и протестирован в многоцентровом международном исследовании и многочисленных национальных [8–10]. Опросник ШОВП был переведен на русский язык и валидизирован сотрудниками кафедры терапии ХМАПО [11].

**Цель** настоящего **исследования** – изучить эффективность и переносимость добавления мукоактивных препаратов для лечения кашля у госпитализированных больных с внебольничными пневмониями на фоне стандартной антибактериальной терапии.

### Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование «Влияние добавления мукоактивных препаратов на динамику кашля у больных внебольничными пневмониями на фоне стандартной антибактериальной терапии» (МУКАСТАТ) включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в терапевтическое отделение Харьковской городской многопрофильной клинической больницы №25 по поводу ВП, не принимавших до госпитализации антибиотики для лечения данного заболевания.

В соответствии с действующий «Протоколом...» [1], диагноз ВП верифицировали при обязательном обнаружении очаговой инфильтрации легочной ткани по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки и наличии не менее 2-х из нижеприведенных признаков:

- острое начало заболевания с повышением температуры тела  $>38^{\circ}\text{C}$ ;
- кашель с выделением мокроты;

- физикальные признаки (притупление/тупость при перкуссии; ослабленное, жесткое или бронхиальное дыхание; фокус звонких мелкопузырчатых хрипов и/или крепитация);
- лейкоцитоз ( $>10 \times 10^9/\text{л}$ ) или палочкоядерный сдвиг ( $>10\%$ ).

Критериями исключения из исследования были:

- самостоятельный прием антибиотиков до госпитализации по поводу данного заболевания  $>24$  ч.;
- отсутствие кашля при поступлении;
- возраст  $<18$  лет;
- предполагаемая макроаспирация;
- иммунодефицитные состояния, включая терапию глюкокортикоидами;
- опухоли любой локализации;
- декомпенсированные пороки сердца;
- психические заболевания;
- алкоголизм;
- наркомания;
- нарушения кишечного всасывания.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Все больные получали стандартную антибактериальную терапию (в соответствии с локальным или национальным протоколами) сроком на 7–10 дней и случайным образом (рандомизация методом конвертов) распределялись на группы дополнительного приема эрдостеина (Муцитус) и амброксола.

Всем пациентам из групп лечения эрдостеином (Муцитус) и амброксолом указанные препараты назначались в стандартной дозировке на срок, соответствующий рекомендациям производителя, но не менее 5 и не более 10 дней. Продолжительность лечения этими медикаментами определялась лечащим врачом в заданных временных рамках. Допускалось одновременное использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антипиретиков и витаминов; режим их дозирования и длительность применения оставались на усмотрение лечащего врача. Запрещался прием иных мукоактивных препаратов (экспекторанты, муколитики), антигистаминных и противокашлевых средств.

С согласия пациентов в исследовании использовали опросники CAP-Sym-12 и ШОВП на русском языке. Опросник CAP-Sym-12 позволяет измерять 12 связанных с ВП симптомов: кашель, боли в груди, одышку, потливость, озноб, головные боли, тошноту, боли в мышцах, аппетит, способность сосредоточиваться, бессонницу, усталость. Опрошенных просили самостоятельно или с помощью врача оценить степень, с которой их беспокоил каждый из перечисленных симптомов на протяжении предшествующих 24 ч., с помощью 6-значной шкалы Ликерта, когда 0 баллов означало отсутствие симптома, 1 балл – симптом совсем не беспокоил больного, 2 – беспокоил немного, 3 – умеренно, 4 – сильно и 5 – очень сильно. Опросник заполнялся у больных обеих групп в день включения в исследование (день «0»), спустя 48–72 ч., через  $7 \pm 1$  и через  $12 \pm 2$  суток.

ШОВП представляет собой короткий опросник для оценки динамики обусловленных пневмонией симптомов и самочувствия больных ВП во время заболевания. Этот опросник позволяет измерять индекс ВП, оценивать выраженность респираторных симптомов («респираторная шкала») и самочувствие пациентов (шкала самочувствия) [12]. В отличие от опросника Sym-12, чем выше значение показателя каждой из шкал, тем лучше самочувствие/состояние пациента.

Вся информация о пациентах (жалобы, анамнез, результаты объективного исследования, данные лабораторных и инструментальных исследований, лечение с указанием доз медикаментов, кратности применения, переносимость)

Вся информация о пациентах (жалобы, анамнез, результаты объективного исследования, данные лабораторных и инструментальных исследований, лечение с указанием доз медикаментов, кратности применения, переносимость)

симости, динамика клинической симптоматики) отражались в историях болезни и в специально разработанных картах пациентов, которые являлись неотъемлемой частью данного исследования.

Эффективность вмешательства оценивали спустя  $12 \pm 2$  суток (на 10–14-й дни) от начала приема антибиотиков и мукоактивных средств по следующим критериям:

- «выздоровление» – отсутствие жалоб, физикальных признаков пневмонии, нормализация лабораторных показателей и отсутствие инфильтрации легочной ткани по данным рентгенологического исследования;
- «улучшение» – сохранение отдельных жалоб (например, кашля) или некоторых физикальных признаков ВП (субфебрилитет, отклонения при аускультации легких) на фоне нормализации лабораторных показателей и отсутствия инфильтрации легочной ткани по данным рентгенологического исследования;
- «клиническая неудача» – отсутствие какой-либо позитивной динамики в перечне и интенсивности жалоб, объективных, лабораторных и инструментальных признаков ВП, усугубление инфильтрации легочной ткани и/или клинических проявлений заболевания спустя  $12 \pm 2$  суток от начала лечения, возникновение осложнений (абсцесс легкого и др.), несмотря на замену стартовой антибактериальной терапии вследствие ее неэффективности или возникновения нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ);
- «невозможно оценить» – установление в процессе наблюдения за пациентами иной причины поражения легочной ткани, отличной от пневмонии (например, туберкулеза легких); перевод в другое лечебное учреждение; отказ от продолжения антибакте-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование больных

	Группа лечения эрдостеином	Группа лечения амброксолом
Всего больных, в том числе:	51	52
мужчины, n (%)	14 (27,5)	22 (42,3)
женщины, n (%)	37 (72,6)	30 (57,7)
Возраст, лет	$55,94 \pm 2,12$	$57,75 \pm 1,86$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$26,49 \pm 0,62$	$26,11 \pm 0,57$

риальной терапии или приема мукоактивного препарата.

Под «позитивным результатом вмешательства» понимали сумму выздоровевших больных и тех, у кого установлено «улучшение».

### Результаты исследования

Всего под наблюдением находилось 107 пациентов, из которых до завершения исследования были 4 по следующим причинам: клинический диагноз ВП не был подтвержден при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки (1 чел.), в период пребывания в стационаре выявлены опухоли разных локализаций (рак яичников – 1 чел., рак желчного пузыря – 1 чел.), оперированный врожденный порок сердца (пластика митрального клапана, 1 чел.). В окончательный анализ вошли 103 больных (36 мужчин и 67 женщин) в возрасте 27–82 лет. Со слов пациентов, длительность заболевания пневмонией до госпитализации колебалась от 2-х до 10 дней. В группе лиц, получавших эрдостеин, медиана этого показателя оказалась равной 5 (25–75 квартили, 3–7), в группе пациентов, получавших амброксол – 5,5 сут. (25–75 квартили, 4–7).

Распределение больных по группам вмешательства представлено в табл. 1. Группы лечения эрдостеином и амброксолом были сопоставимы по возрасту, половому составу, индексу массы тела.

При поступлении у всех больных при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки была обнаружена очаговая инфильтрация легочной ткани. Локализация и клинические признаки ВП, которые используются для

обоснования диагноза и были выявлены у больных на момент включения в исследование («день 0»), представлены в табл. 2, другие жалобы, результаты объективного и лабораторного исследования в день включения в исследование – в табл. 3.

Все больные предъявляли жалобы на кашель, однако выделение мокроты регистрировалось несколько чаще в группе больных, принимавших амброксол (43 чел., 82,7%), нежели в группе лиц, принимавших эрдостеин (33 чел., 64,7%,  $p < 0,05$ ). Результаты объективного исследования (выраженность лихорадки, локализация пневмонии, аускультативная симптоматика, гемодинамические параметры) оказались сопоставимыми в обеих группах. При лабораторном исследовании у больных, получавших эрдостеин, содержание лейкоцитов ( $(7,6 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$ ) и доля палочкоядерных нейтрофилов ( $3,6 \pm 0,4\%$ ) оказались значимо больше, чем в группе лиц, принимавших амброксол (соответственно  $(6,0 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$  и  $2,4 \pm 0,4\%$ , в обоих случаях  $p < 0,05$ ).

Всем больным была назначена антибактериальная терапия (АБТ). Пациенты группы лечения эрдостеином чаще получали монотерапию антибиотиками (16 чел., 31,4% по сравнению с 7 пациентами (13,5%) в группе лечения амброксолом,  $p < 0,05$ ) и реже – комбинированную АБТ (соответственно 35 чел. (68,6%) и 45 пациентов (86,5%),  $p < 0,05$ ). Среди классов антибиотиков шире всего использовались  $\beta$ -лактамы, которые получали 88–92% больных в обеих группах, за которыми следовали (в порядке убывания) макролиды и фторхинолоны (табл. 4). Доля больных, полу-

Таблица 2. Клинические признаки пневмонии

Признак, n (%)	Группа лечения эрдостеином, n=51	Группа лечения амброксолом, n=52	Р
Локализация поражения справа	29 (56,9)	30 (57,7)	
Локализация поражения слева	18 (29,4)	20 (38,5)	
Двустороннее поражение	4 (7,8)	2 (3,9)	
Локализация поражения в нижней доле	44 (86,3)	49 (95,2)	
Локализация поражения в верхней и средней доле	7 (13,7)	3 (5,8)	
Острое начало заболевания с лихорадкой >38°C	27 (52,9)	22 (42,3)	
Кашель	51 (100)	52 (100)	
Выделение мокроты	33 (64,7)	43 (82,7)	<0,05
Дыхание ослабленное	43 (84,3)	42 (80,8)	
Дыхание жесткое	6 (11,8)	7 (13,5)	
Звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы	22 (43,1)	30 (57,7)	
Крепитация	19 (37,3)	17 (32,7)	
Лейкоцитоз >10×10 <sup>9</sup> /л	6 (11,8)	3 (5,8)	
Доля палочкоядерных нейтрофилов >10%	3 (5,9)	3 (5,8)	

**Примечание:** значения «р» указаны только в том случае, если p<0,05.

Таблица 3. Результаты объективного и лабораторного исследования пациентов в день включения в исследование

Признак, n (%)	Группа лечения эрдостеином, n=51	Группа лечения амброксолом, n=52	Р
Чувство нехватки воздуха и/или одышка	45 (88,2)	45 (86,5)	
Боли в грудной клетке	31 (60,8)	31 (59,6)	
Пастозность голеней и/или отеки на нижних конечностях	8 (15,7)	12 (23,1)	
Признак, X±m			
Температура тела, °С	37,7±0,1	37,6±0,1	
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	85,1±1,9	87,2±2,0	
Число дыхательных движений в мин.	20,0±0,2	19,9±0,2	
Систолическое АД, мм рт.ст.	134,7±2,8	130,6±2,2	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82,2±1,5	82,6±1,5	
Лейкоциты, n×10 <sup>9</sup> /л	7,6±0,3	6,0±0,2	<0,01
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,6±0,4	2,4±0,4	<0,05
СОЭ, мм/ч.	29,2±2,1	28,2±2,1	

**Примечание:** значения «р» указаны только в том случае, если p<0,05.

Таблица 4. Лекарственные препараты, которые получали пациенты по поводу ВП

Лекарственные средства, n (%)	Группа лечения эрдостеином, n=51	Группа лечения амброксолом, n=52	Р
Антибактериальная терапия, в том числе:	51 (100)	52 (100)	
Монотерапия	16 (31,4%)	7 (13,5)	<0,05
Комбинированная	35 (68,6)	45 (86,5)	<0,05
β-Лактамные антибиотики	45 (88,2)	48 (92,3)	
Макролиды	27 (52,9)	39 (75,0)	<0,05
Фторхинолоны	18 (35,3)	22 (42,3)	
Нестероидные противовоспалительные средства	13 (25,5)	20 (38,5)	
Пробиотики	39 (76,5)	47 (90,4)	
Противогрибковые препараты	2 (3,9)	2 (3,9)	

**Примечание:** значения «р» указаны только в том случае, если p<0,05.

чавших макролиды (39 чел., 75,0%) в группе амброксола превышала аналогичную в группе эрдостеина (27 пациентов, 52,9%,  $p < 0,05$ ), что можно объяснить большей ча-

стотой комбинированной АБТ в первой из них. Различий в частоте назначения неантибактериальных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, про-

биотики) между группами выявлено не было.

Через 2–3 сут. от начала лечения в обеих группах уменьшились доли больных, предъявлявших жалобы на

Таблица 5. Жалобы, результаты объективного и лабораторного исследования в группах больных через 48–72 ч. от начала терапии

Признак, n (%)	Группа лечения эрдостеином, n=51	Группа лечения амброксомом, n=52	P
Кашель	51 (100)	52 (100)	
Выделение мокроты	49 (96,1)	46 (88,5)	
Чувство нехватки воздуха и/или одышка	28 (54,9)	36 (69,2)	
Боли в грудной клетке	11 (21,6)	23 (44,2)	<0,05
Пастозность голеней и/или отеки на нижних конечностях	5 (9,8)	7 (13,5)	
Дыхание ослабленное	44 (84,3)	49 (94,2)	
Дыхание жесткое	6 (11,8)	3 (5,8)	
Дыхание везикулярное	1 (2,0)	0	
Звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы	32 (62,8)	37 (71,2)	
Крепитация	12 (23,5)	18 (34,6)	
Признак, $X \pm m$			
Температура тела, °C	37,0±0,1	36,9±0,1	
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	81,7±1,1	79,0±1,0	
Число дыхательных движений в мин.	18,8±0,1	18,9±0,1	
Систолическое АД, мм рт.ст.	129,6±1,9	128,7±1,4	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	81,7±1,1	81,9±1,0	
Лейкоциты, $n \times 10^9 / л$	5,7±0,2	5,9±0,3	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,7±0,2	1,7±0,2	
СОЭ, мм/ч.	19,8±1,6	23,5±2,0	

Примечание: значения «p» указаны только в том случае, если  $p < 0,05$ .

Таблица 6. Жалобы, результаты объективного и лабораторного исследования в группах больных через 6–8 сут. от начала терапии

Признак, n (%)	Группа лечения эрдостеином, n=51	Группа лечения амброксомом, n=52	P
Кашель	36 (70,6)	51 (98,1)	<0,05
Выделение мокроты	9 (17,7)	25 (48,1)	<0,05
Чувство нехватки воздуха и/или одышка	3 (5,9)	18 (34,6)	<0,05
Боли в грудной клетке	0	9 (17,3)	<0,05
Пастозность голеней и/или отеки на нижних конечностях	1 (2,0)	1 (1,9)	
Дыхание ослабленное	12 (23,5)	24 (46,2)	<0,05
Дыхание жесткое	9 (17,7)	20 (38,5)	<0,05
Дыхание везикулярное	30 (58,8)	8 (15,4)	<0,05
Звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы	5 (9,8)	15 (28,9)	<0,05
Крепитация	0	0	
Признак, $X \pm m$			
Температура тела, °C	36,7±0,0	36,8±0,1	
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	71,4±0,8	74,5±0,8	
Число дыхательных движений в мин.	17,0±0,1	17,6±0,1	
Систолическое АД, мм рт.ст.	122,7±2,7	126,7±1,3	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78,7±1,0	79,5±0,9	
Лейкоциты, $n \times 10^9 / л$	4,7±0,1	6,3±0,5	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,1±0,1	1,3±0,2	
СОЭ, мм/ч.	25,3±1,6	21,3±4,1	

Примечание: значения «p» указаны только в том случае, если  $p < 0,05$ .

Таблица 7. Жалобы и результаты объективного исследования в группах больных через 10–14 сут. от начала терапии

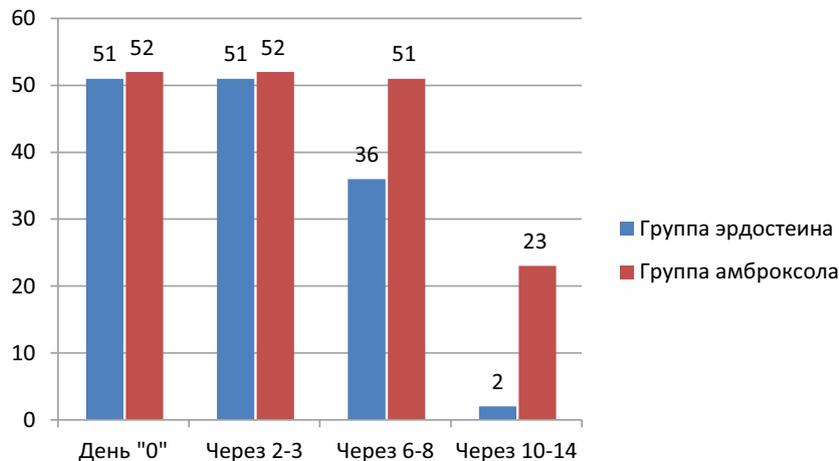
Признак, n (%)	Группа лечения эрдостеином, n=23	Группа лечения амброксолом, n=30	Р
Кашель	2 (8,7)	23 (76,7)	<0,01
Выделение мокроты	0	2 (6,5)	
Чувство нехватки воздуха и/или одышка	0	3 (10,0)	
Боли в грудной клетке	0	3 (10,0)	
Пастозность голеней и/или отеки на нижних конечностях	0	0	
Дыхание ослабленное	0	3 (10,0)	
Дыхание жесткое	6 (26,1)	10 (33,3)	
Дыхание везикулярное	17 (73,9)	17 (56,7)	<0,05
Звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы	0	3 (10,0)	
Крепитация	0	0	
Признак, X±m			
Температура тела, °С	36,7±0,0	36,8±0,0	
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	70,2±0,5	71,0±0,8	
Число дыхательных движений в мин.	17,7±0,1	17,6±0,1	
Систолическое АД, мм рт.ст.	122,6±1,2	126,7±1,3	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	77,4±0,7	79,5±0,9	

**Примечание:** значения «р» указаны только в том случае, если  $p < 0,05$ .

боли в грудной клетке и чувство нехватки воздуха и/или одышку, причем в случае болей в грудной клетке различия между группами достигли статистической значимости: 11 пациентов (21,6%) в группе лечения эрдостеином и 23 человека (44,2%) в группе лечения амброксолом,  $p < 0,05$  (табл. 5). По-прежнему все больные предъявляли жалобы на кашель. Начальные различия в числе пациентов, выделявших мокроту, в этот промежуток времени исчезли.

Все больные продолжали стационарное лечение в период следующей оценки – спустя  $7 \pm 1$  день от начала терапии. Объективные данные, собранные в эти сроки, представлены в табл. 6. Клинические анализы крови были выполнены у 8 пациентов группы эрдостеина и 7 человек из группы амброксола.

В группе лечения эрдостеином по сравнению с группой лечения амброксолом пациенты статистически значимо реже предъявляли жалобы на кашель, выделение мокроты, боли в грудной клетке и чувство нехватки воздуха и/или одышку. У больных в группе лечения эрдостеином чаще выслушивалось везикулярное дыхание,



**Рисунок 1.** Динамика количества больных, предъявлявших жалобы на кашель, за время наблюдения

реже – ослабленное и жесткое (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

На момент завершающей оценки – через  $12 \pm 2$  дня от начала лечения – в стационаре оставались 23 пациента из группы эрдостеина и 30 человек из группы амброксола. В табл. 7 представлены жалобы и данные объективного исследования именно по этим больным. По сравнению с группой лечения амброксолом, пациенты из группы лечения эрдостеином реже предъявляли жалобы на кашель, а везикулярное дыхание у них выслушивалось чаще.

Таким образом, в первые 3 сут. лечения все больные предъявляли жалобы на кашель. Спустя  $7 \pm 1$  день от начала терапии количество больных с жалобами на кашель сократилось в группе лечения эрдостеином и не изменилось в группе лиц, получавших амброксол. Во время заключительного осмотра, через  $12 \pm 2$  дня от начала терапии, в группе лечения эрдостеином жаловались на кашель только 2 пациента, в то время как в группе лечения амброксолом – 23 (рис. 1).

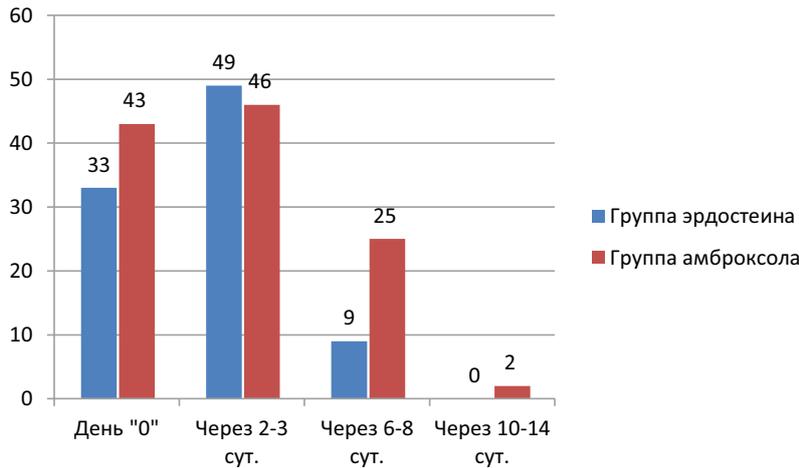


Рисунок 2. Динамика больных, выделявших мокроту, за время наблюдения

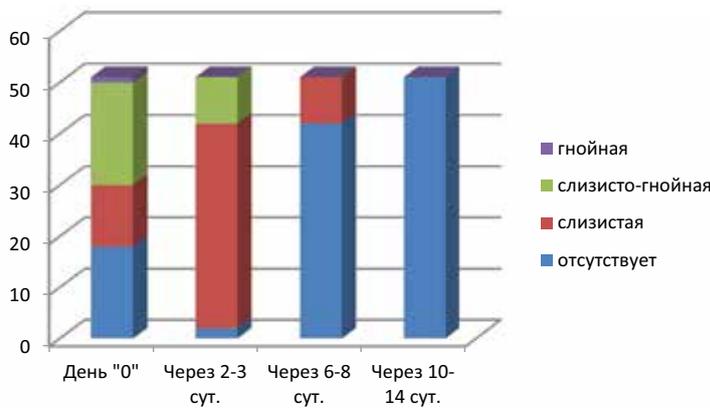


Рисунок 3. Динамика изменений качественного и количественного состава мокроты в группе больных, принимавших эрдостеин

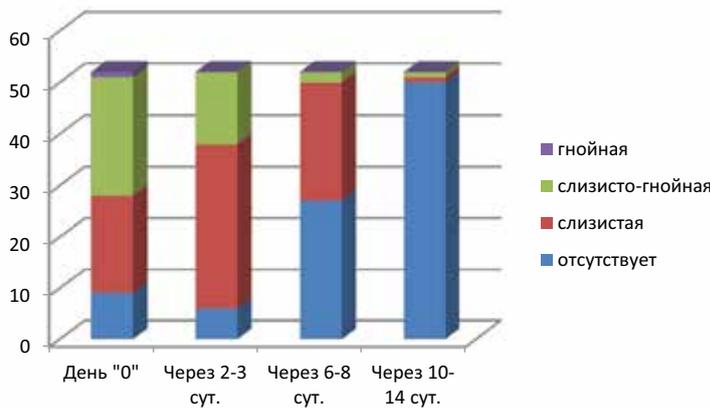


Рисунок 4. Динамика изменений качественного и количественного состава мокроты в группе больных, принимавших амброксол

При включении больных в исследование пациенты из группы лечения амброксолом чаще выделяли мокроту, нежели больные из группы лечения эрдостеином. Эти различия исчезли спустя 2–3 сут. от начала лечения, что указывает на переход у части пациентов сухого кашля во влажный. Однако на  $7 \pm 1$  день от начала терапии количество пациентов, выделявших мокроту, в группе лечения эрдостеином вновь было меньшим, нежели в группе лечения амброксолом ( $p < 0,05$ , рис. 2). Во время заключительного осмотра в группе лечения эрдостеином никто из больных не предъявлял жалобы на выделение мокроты; в группе лечения амброксолом таковых осталось 2 чел.

Динамика качественных изменений мокроты и количества больных, выделявших ее на протяжении наблюдения, представлены на рис. 3 и 4. На фоне приема обоих мукоактивных препаратов отмечалось постепенное уменьшение количества больных, выделявших гнойную и слизисто-гнойную мокроту, изменение качественных характеристик мокроты на слизистую и последующее прекращение ее выделения. В целом, позитивная динамика изменений мокроты была более отчетливой на фоне приема эрдостеина.

Изменения дыхания за время наблюдения за больными представлены на рис. 5. У больных, принимавших эрдостеин, зарегистрировано более быстрое восстановление везикулярного дыхания. Звонкие мелкопузырчатые хрипы дольше выслушивались у пациентов, принимавших амброксол (рис. 6), что указывает на замедленное, по сравнению с группой эрдостеина, об-

Таблица 8. Показатели опросника CAP-Sym-12 в группах наблюдения

	Группа лечения эрдостеином	Группа лечения амброксолом	p
День «0»	37,75±0,74	34,48±0,61	<0,01
Через 48–72 ч.	24,14±0,69	29,10±0,74	<0,01
Спустя 6–8 сут.	11,77±0,27	17,98±0,64	<0,01
Спустя 10–14 сут.	11,37±0,19	14,77±0,62	<0,01

ратное развитие аускультативных признаков пневмонии. Причины подобной динамики аускультативных признаков еще предстоит изучить.

Показатели опросника CAP-Sym-12 в день включения больных в исследование были выше в группе лиц, получавших эрдостеин, что свидетельствует о том, что пациенты этой группы оценивали свое состояние и самочувствие хуже (т.е. как более тяжелое), чем больные из группы приема амброксола (табл. 8). Однако уже через 2–3 сут. были получены диаметрально противоположные результаты: состояние и самочувствие пациентов из группы лечения эрдостеином было лучше, чем в группе сравнения. Такие же различия (в пользу приема эрдостеина) установлены и через 7±1, и через 12±2 дня от начала терапии.

Опросник CAP-Sym-12 позволяет получить интегральную оценку того, насколько связанные с пневмонией симптомы беспокоили больного в течение суток накануне проведения исследования, причем

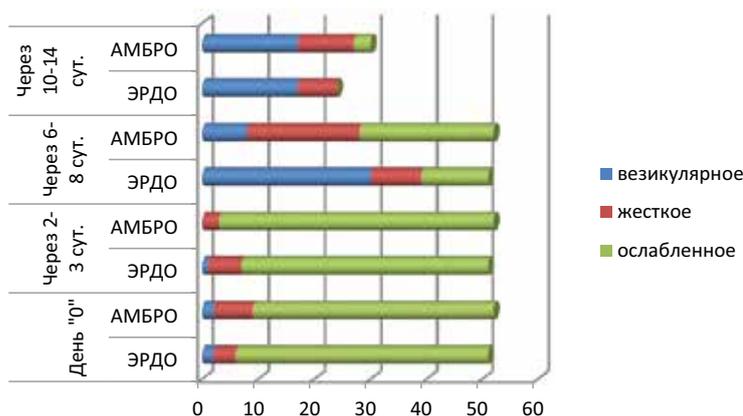


Рисунок 5. Динамика изменений дыхания в группах обследованных

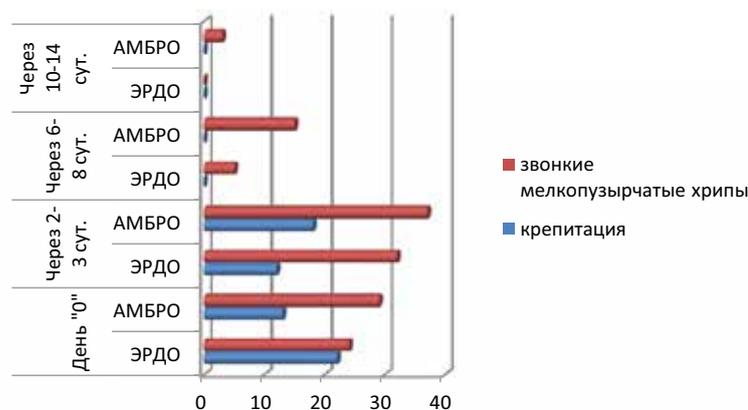


Рисунок 6. Крепитация и звонкие мелкопузырчатые хрипы в легких пациентов за время наблюдения

Таблица 9. Динамика интенсивности кашля в группах наблюдения

	Группа лечения эрдостеином	Группа лечения амброксолом	Р
День «0»	4,51±0,09	3,90±0,09	<0,01
Через 48–72 ч.	3,29±0,09	4,00±0,08	<0,01
Спустя 6–8 сут.	1,56±0,08	2,89±0,09	<0,01
Спустя 10–14 сут.	1,05±0,03	2,10±0,13	<0,05

Таблица 10. Показатели опросника ШОВП в группах наблюдения

	Группа лечения эрдостеином	Группа лечения амброксолом	р
День «0»			
Индекс ВП	36,45±1,65	42,52±1,49	<0,01
Респираторная шкала	41,14±2,18	51,55±2,19	<0,01
Шкала самочувствия	24,95±1,33	21,11±1,47	
Через 48–72 ч.			
Индекс ВП	60,39±1,53	52,72±1,70	<0,01
Респираторная шкала	61,77±2,07	56,29±2,21	
Шкала самочувствия	55,95±1,80	43,60±2,23	<0,01
Спустя 6–8 сут.			
Индекс ВП	82,86±0,96	73,53±1,34	<0,01
Респираторная шкала	79,76±1,11	71,75±1,69	<0,01
Шкала самочувствия	88,89±1,65	77,60±2,05	<0,01

первый из 12 вопросов напрямую относится к кашлю. Поскольку в фокусе нашего интереса была оценка влияния разных мукоактивных препаратов на динамику кашля у больных ВП при одновременном использовании с антибиотиками, мы отдельно проанализировали данные о том, насколько кашель беспокоил пациентов на протяжении суток, предшествовавших опросам (табл. 9). На момент включения больных в исследование кашель в группе больных, получавших эрдостеин, беспокоил пациентов «сильно», в то время как в группе лиц, получавших амброксол – «умеренно-сильно». Уже через 2–3 сут. выраженность беспокойности кашлем в группе больных, получавших эрдостеин, снизилась до умеренной, в то время как в группе сравнения – не изменилась. Через  $7 \pm 1$  день кашель «совсем не беспокоил» больных в группе лечения эрдостеином и беспокоил «немного или умеренно» в группе лечения амброксолом. При завершении исследования (спустя 10–14 сут. от начала лечения) разница в восприятии кашля больными в разных группах сохранялась: в группе лечения эрдостеином кашель «совсем не беспокоил», тогда как в группе сравнения – «беспокоил немного».

Худшее восприятие своего состояния больными группы лечения эрдостеином накануне включения в исследование подтверждается показателями опросника ШОВП (табл. 10), причем это относится к восприятию респираторных симптомов («респираторная шкала») и интегральной самооценке («индекс ВП»), но не к самооценке самочувствия («шкала самочувствия»). Через 48–72 ч. от начала терапии интегральная самооценка пациентами группы лечения эрдостеином была уже лучше, чем больными из группы лечения амброксолом. К этому времени исходные различия в восприятии респираторных сим-

птомов нивелировались, а свое самочувствие пациенты группы лечения эрдостеином стали оценивать лучше, нежели лица из группы лечения амброксолом. Спустя 6–8 сут. показатели всех шкал опросника ШОВП в группе лечения эрдостеином были выше, чем в группе сравнения.

Позитивные результаты лечения пневмонии (выздоровление + улучшение) зарегистрированы у 50 больных (98%) группы лечения эрдостеином и 47 чел. (90,4%) группы лечения амброксолом. У остальных пациентов имели место клинические неудачи, обусловленные присоединением осложнений (плевральный выпот).

Длительность пребывания в стационаре оказалась меньшей в группе лечения эрдостеином (медиана 9 дней, 25–75 квартили: 9–10) – по сравнению с группой лечения амброксолом (медиана 10 дней, 25–75 квартили: 9–12).

### Обсуждение

Кашель, наряду с лихорадкой, является одним из самых частых симптомов ВП и регистрируется, по нашим данным, более чем у 95% больных [13, 14]. Наличие кашля (с выделением мокроты или без) оказывает негативное влияние на самочувствие пациентов, причем оно может сохраняться продолжительное время, в том числе после клинического выздоровления. Так, по данным Национального института клинического мастерства (Великобритания), ожидаемые сроки обратного развития симптомов ВП составляют для исчезновения лихорадки 1 неделю, более в грудной клетке и продукции мокроты – 4 нед., а кашля и одышки – 6 нед. [15].

В действующих национальных и международных рекомендациях по лечению ВП основное внимание уделяется антибактериальной терапии [1–3], хотя в реальной клинической практике, наряду с антибиотиками, широко используются неантибакте-

риальные средства – мукоактивные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, пробиотики и др. Авторы Кокрановского сотрудничества показали, что одновременный с антибиотиками прием амброксола или бромгексина у больных ВП способствует скорейшему выздоровлению от кашля [4]. Доказательная база в пользу использования других неантибактериальных средств в терапии ВП еще более скудная или отсутствует.

Бромгексин и его метаболит амброксол являются производными алкалоида вазицина. Амброксол в средних терапевтических дозах оказывает более выраженный отхаркивающий эффект при меньших диспептических явлениях. Муколитический эффект производных вазицина связывают с изменением химизма мукополисахаридов мокроты, в результате чего уменьшается адгезия бронхиального секрета к стенкам бронхов. Качественные характеристики слизи (вязкость, эластичность) изменяются в меньшей степени. Кроме того, бромгексин и, в особенности, амброксол обладают способностью увеличивать содержание сурфактанта в легких и, таким образом, опосредованно повышают мукоцилиарный транспорт. Оба препарата могут использоваться вместе с антибиотиками [7].

В систематическом обзоре получены доказательства позитивного влияния амброксола на ряд параметров, включая секретолитическую активность (увеличение удаления слизи), противовоспалительное, антиоксидантное действие и местный анестезирующий эффект [16].

Эрдостеин относится к группе классических муколитиков. Его свойства и перспективы клинического использования лучше всего изучены у больных хроническим бронхитом и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

Так, в мета-анализе 15 рандомизированных клинических исследований, включавших 1046 пациентов, изучали эффективность эрдостеина в терапии хронического обструктивного бронхита (ХОБ). Обострение ХОБ при включении в исследование было документировано у 70% больных. Помимо базовой терапии (чаще всего – антибиотики и бронходилататоры:  $\beta_2$ -агонисты, аминофиллины), пациенты получали эрдостеин по 300 мг внутрь 2–3 раза в сутки, либо же плацебо или другой мукоактивный препарат (амброксол, N-ацетилцистеин, карбоцистеин и т.п.). Длительность вмешательства составляла от 7 до 10 дней.

Частоту и интенсивность кашля оценивали в баллах. Эрдостеин статистически значимо снижал интенсивность кашля как по сравнению с плацебо, так и другими мукоактивными средствами. Частота кашля и вязкость мокроты в группе больных, получавших эрдостеин, также снижалась по сравнению с плацебо [17].

Положительные эффекты эрдостеина документированы также у больных с обострениями ХОЗЛ: под влиянием препарата уменьшались продолжительность обострений, потребность в дополнительном приеме антибиотиков и глюкокортикостероидов [18], риск повторных обострений в ближайшие 2 мес., увеличивалась продолжительность времени до наступления следующего обострения [19].

В настоящем сравнительном исследовании мы впервые продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость добавления эрдостеина для лечения кашля у госпитализированных больных с ВП на фоне стандартной АБТ. Все пациенты методом конвертов были рандомизированы в группы лечения эрдостеином или амброксом. При поступлении все больные предъявляли жалобы на кашель. Выделение мокроты чаще отмечалось в группе лиц, принимавших

амброксол. Подобных различий трудно избежать в ходе набора пациентов в сравнительно небольшое исследование (107 чел.). Частота других жалоб и отклонений при объективном исследовании в обеих группах оказалась сопоставимой. С другой стороны, в группе лечения эрдостеином содержание лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови было выше, что может быть непрямым указанием на более выраженную остроту инфекционного процесса в данной группе. В определенной степени, это заключение подтверждается результатами использования опросников CAP-Sym-12 и ШОВП, согласно которым пациенты группы лечения эрдостеином оценивали свое состояние и самочувствие накануне дня включения в исследование хуже (т.е. как более тяжелое), чем больные из группы приема амброксола. Кашель накануне включения в исследования также беспокоил больше пациентов из группы лечения эрдостеином.

Спустя 2–3 сут. от начала лечения продолжали кашлять все пациенты. При этом в группе лечения эрдостеином существенно увеличилась доля больных, выделяющих мокроту, и сравнялась с таковой в группе лечения амброксом. Переход изначально сухого кашля во влажный отражает естественное течение пневмонии. В эти же сроки больные из группы лечения эрдостеином стали оценивать свое самочувствие (состояние) и интенсивность кашля лучше, чем в группе лечения амброксом. Полученные данные оказались и для нас довольно неожиданными, поскольку позволяют говорить о быстром (в пределах 48–72 ч.) позитивном влиянии эрдостеина как на интенсивность кашля, так и на совокупность других симптомов ВП – по сравнению с амброксом. Возможными объяснениями могут быть: 1) наличие у эрдостеина дополнительных позитивных (плейотропных?)

свойств; 2) с помощью опросника оценивается степень, с которой симптомы пневмонии, включая кашель, тревожили пациента в предшествующие сутки, а не наличие симптомов как таковых; 3) дизайн исследования (открытое – т.е. и врач, и больной знали, какой именно препарат принимает пациент); 4) случайность. Получить ответы на этот вопрос будет возможно в ходе последующих (слепых или двойных слепых) исследований.

Превосходство эрдостеина над амброксом, выявленное уже через 2–3 сут. от начала терапии, в полной мере проявилось в последующие сроки наблюдения (через  $7\pm 1$  и  $12\pm 2$  дня от начала лечения), причем в эти сроки оно документировалось как объективными (меньшее количество больных с жалобами на кашель и на выделение мокроты), так и субъективными методами (опросники ШОВП и CAP-Sym-12, оценка больными степени, с которой кашель их беспокоил).

Таким образом, в исследовании МУКАСТАТ впервые продемонстрировано превосходство эрдостеина (Муцитус) над амброксом в лечении кашля у госпитализированных больных пневмонией на фоне стандартной антибактериальной терапии.

### Выводы

1. Эрдостеин (Муцитус) эффективен и отличается хорошей переносимостью при лечении кашля у госпитализированных больных с внебольничными пневмониями на фоне стандартной антибактериальной терапии.
2. Эффективность эрдостеина по данному показанию превосходит таковую амброксола.
3. Превосходство эрдостеина, согласно субъективной оценке пациентов, проявляется уже спустя 2–3 сут. от начала лечения, а к исходу первой недели терапии подтверждается также и объективными методами контроля.

Список литературы

1. Наказ №128 від 19.03.2007 р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» / Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 146 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Протокол).
2. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / L.A. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44. – P. S2–S27.
3. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17, Suppl. 6. – P. E1–E59.
4. Chang C.C., Cheng A.C., Chang A.B. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Issue 2. Art. No.: CD006088.
5. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // Expert. Rev. Resp. Med. – 2007. – Vol. 1. – No.3. – P. 307–316.
6. Smith J., Woodcock A. Cough and its importance in COPD // Int. J. COPD. – 2006. – Vol. 1. – No.3. – P. 305–314.
7. Березняков І.Г. Кашель: от диагноза к лечению. – Киев: ООО Вистка, 2017. – 204 с.
8. The community-acquired pneumonia symptom questionnaire: a new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia / D.L. Lamping, S. Schroter, P. Marquis [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 122. – No. 3. – P. 920–929.
9. Лебединська М.М., Кумпан Н.В. Особливості якості життя пацієнтів із негоспітальною пневмонією та супутньою хронічною серцевою недостатністю. Медицина транспорту України. – 2013; (2): 64–66.
10. Uranga A., España P.P., Bilbao A., et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial // JAMA Intern. Med. – 2016. – Vol. 176. – P. 1257–65.
11. Махаринська О.С. Застосування та валідація короткого запитальника для хворих на негоспітальну пневмонію в Україні / Махаринська О.С., Лебединська М.М., Березняков І.Г. // Болезни и антибиотики. – 2012. – №1 (6). – С. 51–58.
12. El Moussaoui R. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia / el Moussaoui R., Opmeer B.C., de Borgie C.A.J.M., et al. // Chest. – 2006. – №130. – P. 1165–1172.
13. Корж А.Н. Эффективность ступенчатой терапии у больных с внебольничными пневмониями с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью / А.Н. Корж, В.И. Березняков // Болезни и антибиотики. – 2013. – №1. – С. 13–22.
14. Березняков І.Г. Особливості перебігу нетяжкої негоспітальної пневмонії у осіб із супутньою хронічною серцевою недостатністю / І.Г. Березняков, М.М. Лебединська // Болезни и антибиотики. – 2013. – №1. – С. 36–48.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (including community-acquired pneumonia). – 2014. Доступно по адресу: [www.nice.org.uk/guidance/cg191](http://www.nice.org.uk/guidance/cg191)
16. Malerba M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / M. Malerba, B. Ragnoli // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2008. – V. 4. – P. 1119–1129.
17. Cazzola M. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data / M. Cazzola, I. Floriani, C.P. Page // Pulmon. Pharmacol. Ther. – 2010. – V. 23. – No.2. – P. 135–144.
18. Dal Negro R.W. Efficacy and safety of erdosteine in COPD: Results of a 12-month prospective, multinational study / R.W. Dal Negro, M. Iversen, P.M.A. Calverly // Eur. Resp. J. – 2015. – DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA1495
19. Moretti M. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD / M. Moretti, S. Fagnani // Int. J. COPD. – 2015. – Vol. 10. – P. 2319–2325.

Впервые опубликовано в журнале «Семейная медицина», №4 (72), 2017 г.

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 12 декабря 2014 г.  
№866

**Торговое название**  
МУЦИТУС

**Международное непатентованное название**  
Эрдостеин

**Лекарственная форма**  
Капсулы 150 мг или 300 мг

### Состав

Одна капсула содержит активное вещество – эрдостеин 150 мг или 300 мг,

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая Avicel PH-302, натрия крахмала гликолят, магния стеарат, повидон К-30, состав капсул №2

*крышечка:* бриллиантовый голубой (Е 133), кармоизин (Е 122), хинолиновый желтый (Е 104), титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин, *корпус:* бриллиантовый голубой (Е 133), кармоизин (Е 122), хинолиновый желтый (Е 104), титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин, состав капсул №0

*крышечка:* бриллиантовый голубой (Е 133), титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин, *корпус:* титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин.

### Описание

Твердые желатиновые капсулы, размером №2, с корпусом лазурного цвета и крышечкой коричневого цвета (для дозировки 150 мг)  
Твердые желатиновые капсулы, размером №0, с корпусом беловатого цвета и крышечкой голубого цвета (для дозировки 300 мг)  
Содержимое капсул – порошок белого или беловатого цвета.

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты для устранения симптомов простуды и кашля. Отхаркивающие препараты. Муколитики. Эрдостеин.  
Код АТХ R05CB15

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После приема внутрь эрдостеина в дозе 300 мг максимальная концентрация основного соединения в плазме в среднем наблюдается через 1,6 часа и составляет 0,9–1,6 мкг/мл. Площадь под кривой составляет 2,1–5,1 мкг\*час/мл. Эрдостеин подвергается первичному метаболизму в печени, где происходит высвобождение сульфгидрильных групп с образованием 3 метаболитов: N-тиодигликолилгомоцистеина, N-ацетилгомоцистеина, N-гомоцистеина. С белками плазмы крови связывается 64,5% эрдостеина. Период полувыведения эрдостеина из плазмы 1,22 (0,8–1,8) часа, N-тиодигликолилгомоцистеина – 0,92–2,33 часа, N-ацетилгомоцистеина – 0,58–4,99 часа. Фармакокинетика эрдостеина не изменяется с возрастом и при снижении

функции почек (КК 25–40 мл/мин.). У пожилых пациентов с печеночной недостаточностью пик концентрации в плазме и период полужизни эрдостеина может повышаться, поэтому они нуждаются в корректировке дозы. Эрдостеин выводится преимущественно с мочой, частично в неизменном виде, частично – в виде метаболитов. Общий клиренс для эрдостеина после приема внутрь 300 мг составил 1538–4151 мл/мин., для N-тиодигликолилгомоцистеина – 544–1142 мл/мин., и для N-ацетилгомоцистеина – 90–199 мл/мин. При почечной недостаточности возможна аккумуляция метаболитов.

#### Фармакодинамика

Эрдостеин является муколитическим средством. Он содержит 2 блокированные тиольные группы, которые высвобождаются в процессе первичного метаболизма, что позволяет ему разрушать дисульфидные связи муцинов и тем самым улучшать мукоцилиарный клиренс воздухопроводящих путей. Все активные метаболиты эрдостеина проявляют муколитическую и антиоксидантную активность, которая приводит к

- ✓ повышению образования секрета в бронхах,
- ✓ снижает вязкость мокроты,
- ✓ улучшает проходимость бронхов за счет повышения мукоцилиарного индекса и антиоксидантной активности секрета вследствие связывания свободных радикалов.
- ✓ Подавляется  $\alpha 1$ -антитрипсиновое окисление, вызванное курением (главная функция  $\alpha 1$ -антитрипсина – подавлять активность эластазы, вызываемую нейтрофилами легких, которая ответственной за повреждение легочной паренхимы),
- ✓ восстанавливается хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов у курильщиков.

### Показания к применению

- ✓ хронические обструктивные заболевания легких, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, муковисцидоз
- ✓ острый и хронический бронхит с гиперсекрецией мокроты
- ✓ для предотвращения рецидива хронического бронхита, особенно у курильщиков
- ✓ обострение хронической бронхопневмонии.

### Способ применения и дозы

Принимать внутрь, запивая достаточным количеством воды, до или во время еды. Рекомендуемая доза: 300 мг 2–3 раза в сутки. Длительность лечения определяется состоянием больного и определяется врачом.

У пожилых пациентов с хроническими заболеваниями печени необходима коррекция дозы.

### Побочные действия

- ✓ боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, изжога, головная боль, дегидратация, изменение вкусовых ощущений
- ✓ эритема, зуд, экзема
- ✓ крапивница, сыпь, аллергические реакции.

### Противопоказания

- ✓ гиперчувствительность к эрдостеину или продуктам, содержащим свободные сульфидные группы, а также любому другому компоненту препарата
- ✓ гемоцистинурия
- ✓ беременность, период лактации
- ✓ детский и подростковый возраст до 18 лет.

### Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении эрдостеина и противокашлевых средств из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть скопление секрета в бронхах (комбинацию применять с осторожностью).

При комбинации с амоксициллином повышается его концентрация в мокроте, что усиливает эффективность антибиотика при лечении инфекционных процессов в бронхах.

### Особые указания

При бронхиальной астме и обструктивном бронхите эрдостеин следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек, с варикозным расширением вен пищевода при циррозе печени, при повышенном риске развития легочного кровотечения и кровохарканья, при бронхиальной астме, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения и коронарной недостаточности.

Эрдостеин принимают за 2 часа до приема антибиотиков, чтобы избежать снижения абсорбции. С осторожностью назначать одновременно с протеолитическими ферментами.

*Использование в педиатрии*  
Эффективность и безопасность у детей не установлена.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Нет данных.

### Передозировка

*Симптомы:* диарея, рвота, боли в желудке, изжога, тошнота.

*Лечение:* симптоматическое.

### Форма выпуска и упаковка

По 6 капсул в контурную безъячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 5 или 2 контурных безъячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном месте для детей!

### Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия  
304, Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai – 400 059, India

### Владелец регистрационного удостоверения

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия

*Адрес организации, принимающей претензии от потребителей на территории Республики Казахстан по качеству продукции:*

Филиал КОО «Macleods Pharmaceuticals Limited»  
РК, г. Алматы, ул. Тулебаева 38, офис 307 А  
Тел./факс: +7 (727) 273-45-93, 244-12-94  
E-mail: daniel@macleodspharma.com

# Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии



И.В. Лещенко<sup>1</sup> – профессор, С.Н. Авдеев<sup>2</sup> – профессор

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

В Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2016) особое внимание обращено на уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества жизни при минимальных побочных эффектах от лечения. Действительно, наиболее частым поводом для первого обращения к врачу-терапевту больного с предполагаемым диагнозом ХОБЛ является появление новых жалоб или усиление знакомых пациенту симптомов, таких как увеличение отделения мокроты, появление (усиление) гнойной мокроты, усиление одышки, повышенная температуры тела. Установлено, что пациенты с симптомами независимо от времени их проявления в течение суток имеют худший прогноз и более низкое качество жизни (ухудшение самочувствия, развитие депрессии, тревожности, плохой сон). В статье впервые опубликованы индикаторы качества оказания медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), составленные на основании рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. Дана характеристика современной медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций. В помощь врачам амбулаторного звена представлен алгоритм ранней диагностики ХОБЛ, определены показания для направления на консультацию к пульмонологу и алгоритм стартовой терапии пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, индикаторы качества, алгоритм ранней диагностики и стартовой терапии.

I.V. Leschenko<sup>1</sup> – Professor, S.N. Avdeev<sup>2</sup> – Professor

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg

<sup>2</sup> Pulmonology Research Institute, Moscow

## Chronic obstructive pulmonary disease: quality indicators, diagnosis and treatment algorithm

Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2016) pays special attention to reduction of clinical symptoms, improving quality of life with minimal side effects of therapy. Indeed, the most common reason for a first visit to therapist of the patient with suspected diagnosis of COPD is new complaints or exacerbation of symptoms (such as an increase in sputum, appearance or exacerbation of purulent sputum, increased dyspnea, elevated body temperature). Patients with symptoms, regardless of their appearance time during the day, have worse prognosis and quality of life (deterioration of well being, development of depression, anxiety, poor sleep). The paper presents for the first time quality indicators of care in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), based on guidelines of the Ministry of Health. The characteristic of modern medical treatment of patients with stable COPD is given according to levels of evidence and strength-of-recommendation. Algorithm for early COPD diagnosis is presented as well as indications for referral to pulmonologist and algorithm for initial treatment of patients with COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, quality indicators, algorithm for early diagnosis and initial treatment.

**Цель публикации:** представить индикаторы качества оказания медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и алгоритм ранней диагностики и лечения для практического врача.

В соответствии с последними декларативными документами, посвященными ХОБЛ, задачами лечения этого заболевания при стабильном течении являются [1, 2]:

1. Снижение выраженности симптомов болезни, включающее:

- устранение или уменьшение жалоб;
  - улучшение переносимости физических нагрузок;
  - улучшение состояния здоровья.
2. Снижение риска прогрессирования ХОБЛ:

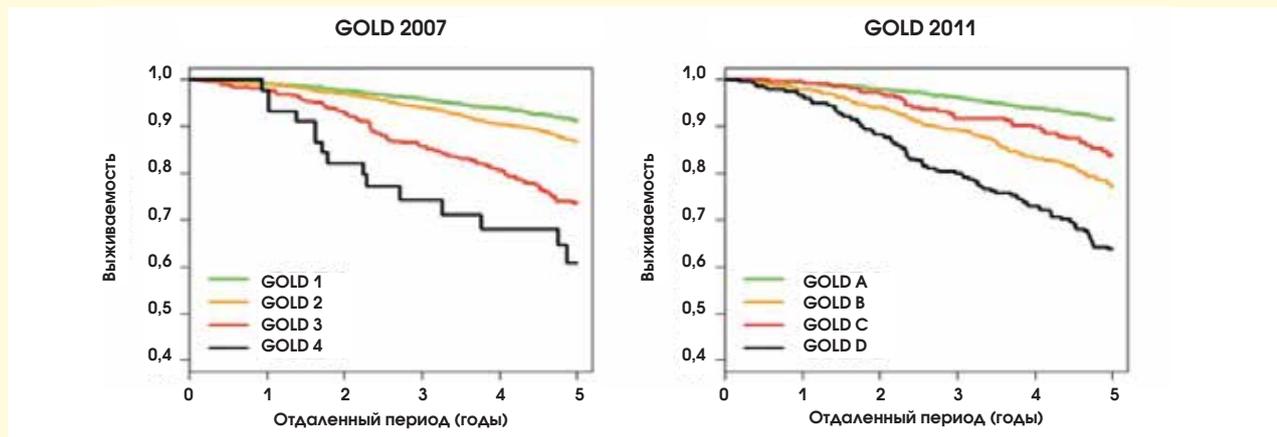


Рисунок 1. Выживаемость в группах ХОБЛ 1-4 и А-D (по GOLD 2007 и GOLD 2011) [5]

- предотвращение прогрессирования заболевания;
- предотвращение и лечение обострений;
- предотвращение смертельных исходов.

Согласно *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2016)* особое внимание обращается на уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества жизни (КЖ) при минимальных побочных эффектах от лечения [1]. Действительно, наиболее частым поводом для первого обращения к врачу-терапевту больного с предполагаемым диагнозом ХОБЛ является появление новых жалоб или усиление знакомых пациенту симптомов, таких как увеличение отделения мокроты, появление (усиление) гнойной мокроты, увеличение одышки, которые нередко сопровождаются повышением температуры тела [3]. Установлено, что пациенты с симптомами, проявляющимися независимо от времени суток, имеют худший прогноз и более низкое КЖ (общее самочувствие, депрессия, тревожность, качество сна) [4].

В каждом клиническом фенотипе и при каждой степени тяжести ХОБЛ (от легкой до крайне тяжелой) имеются пациенты с различной степенью выраженности симптомов, которые оказывают существенное влияние на течение ХОБЛ, являясь предикторами обострений заболевания. Следовательно, основными задачами, стоящими перед лечащим врачом,

являются адекватное влияние на симптомы заболевания и предотвращение обострений ХОБЛ. О значении выраженности симптомов ХОБЛ свидетельствуют сравнительные исследования по оценке выживаемости больных ХОБЛ в соответствии с подгруппами 1–4 (по GOLD 2007) и А–D (по GOLD 2011) (рис. 1) [5]. Из представленных данных следует, что выживаемость при ХОБЛ хуже в группе В, чем в группе С, т.е. у больных с выраженными симптомами, несмотря на удовлетворительные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) ( $\geq 50\%$  от должной величины), по сравнению с пациентами с невыраженными симптомами, но с низкими показателями  $ОФВ_1$  ( $< 50\%$  от должной величины).

Контроль симптомов заболевания помогает лучше оценить состояние пациента, ответ на лечение, обеспечить предупреждение обострений и замедлить прогрессирование и достичь контроля ХОБЛ [6].

Возможен ли контроль при ХОБЛ? Понятие «контроль ХОБЛ» включает поддержание состояния пациента с минимальным влиянием заболевания на повседневную активность (принимая во внимание тяжесть течения ХОБЛ). Оптимальный контроль ХОБЛ может быть определен следующими критериями [7]:

- минимальное воздействие ХОБЛ на человека в соответствии с исходной тяжестью

заболевания (симптомы заболевания не выражены);

- стабильность состояния, т.е. отсутствие значимого клинического ухудшения и отсутствие обострений в течение по крайней мере последних 3-х месяцев.

Достижение контроля над заболеванием зависит от выполнения критериев качества оказания медицинской помощи пациенту с ХОБЛ. На основании рекомендаций Министерства здравоохранения РФ в 2016 г. совместно с профессором Айсановым З.Р. (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) разработаны критерии оценки качества оказания медицинской помощи при ХОБЛ (табл. 1).

Соблюдение критериев качества медицинской помощи больным с ХОБЛ, отражающих анамнестические сведения, симптомы болезни, функциональные показатели, своевременность и адекватность лечебных мероприятий при стабильном течении заболевания и при обострении в значительной мере поможет в достижении контроля ХОБЛ. Таким образом, целью соблюдения критериев качества при ХОБЛ является достижение контроля над болезнью, которое для лечащего врача заключается в проведении диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Известно, насколько актуальным является значение ранней диагностики ХОБЛ и назначение своевременной адекватной старто-

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи при ХОБЛ (З.Р. Айсанов, И.В. Лещенко)

№ п/п	Наименование критерия качества	Отметка о выполнении
<b>I</b>	Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества	
1	Оценивался ли индекс курящего человека, пачек-лет?	Да или нет
2	Проводилась ли пульсоксиметрия?	Да или нет
3	Проводилась ли спирометрия с бронходилатационной пробой?	Да или нет
4	Оценивался ли постбронходилатационный уровень показателей $ОФВ_1^*$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ^{**}$ ?	Да или нет
5	Оценивалась ли частота обострений ХОБЛ <sup>***</sup> , из них потребовавших госпитализации в течение последних 12 месяцев?	Да или нет
6	Оценивалась ли выраженность симптомов ХОБЛ по шкалам mMRC <sup>****</sup> и CAT <sup>*****</sup> ?	Да или нет
<b>II</b>	Временные критерии качества	
1	Проводилась ли пульсоксиметрия не позже 1-го часа от обращения?	Да или нет
2	Проводилась ли спирометрия с бронходилатационной пробой не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
3	Проводилась ли 6-минутная шаговая проба (при отсутствии противопоказаний) не позже 48 часов от обращения?	Да или нет
4	Назначена ли бронходилатационная терапия не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
5	Назначены ли ингаляционные стероиды (при необходимости) не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
6	Назначены ли системные стероиды (при обострении ХОБЛ, с учетом показаний) не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
7	Назначены ли антибиотики (при инфекционном обострении ХОБЛ) не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
<b>III</b>	Результативные критерии качества	
1	Улучшение показателей спирометрии (прирост $ОФВ_1$ на 100 мл)	Да или нет
2	Уменьшение выраженности симптомов по шкалам mMRC (на 1 балл) и CAT (на 2 балла)	Да или нет
3	Уменьшение количества и гнойности мокроты	Да или нет
<b>IV</b>	Дополнительные критерии качества (при необходимости)	
1	Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или от пневмококковой инфекции?	Да или нет
2	Даны ли рекомендации по прекращению курения?	Да или нет

**Примечание.** Здесь и в последующих таблицах и рисунках:

\*  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; \*\* ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; \*\*\* ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; \*\*\*\* mMRC – Modified British Medical Research Council; \*\*\*\*\* CAT – COPD Assessment Test.

вой терапии. По данным Европейского респираторного общества, только 25% случаев заболевания диагностируются своевременно [8]. В помощь врачу первичного звена (терапевта) представляем алгоритм ранней диагностики ХОБЛ (табл. 2), показания и необходимый объем обследований для направления на консультацию к пульмонологу.

**Показаниями для направления к пульмонологу являются:**

- подозрение или впервые диагностированная ХОБЛ;

- дифференциальная диагностика ХОБЛ;
- отсутствие эффекта от лечения или нежелательные явления от назначенной лекарственной терапии.

Для направления на консультацию пульмонолога необходимо представить данные обследования:

- выписку из амбулаторной карты или истории болезни;
- анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- $ОФВ_1$  и результат ингаляционного бронхолитическо-

го теста с сальбутамолом 400 мкг (у больного вне обострения заболевания);

- рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в 2-х проекциях;
- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (при возможности);
- электрокардиография;
- эхокардиография (при необходимости).

В соответствии с GOLD и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и



Таблица 2. Пациент с кашлем и одышкой и подозрением на ХОБЛ на приеме терапевта

А. Жалобы		Б. Анамнез заболевания		В. Спирография	
Симптом	Да или нет	Признак	Да или нет	Показатель (постбронходилататорные значения), проба с сальбутамолом 400 мкг	Значение
Кашель с продукцией мокроты в утренние часы		Курение			
Появление одышки через несколько лет после кашля		Индекс курящего человека (число сигарет в день × длительность курения в годах: 20 (более 10 пачек/лет – достоверный фактор риска развития ХОБЛ)		ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	<0,7
Оценка по шкале САТ (в баллах)		Профессиональная вредность (контакт с пылью) 5 и более лет			

**Интерпретация результатов:** при ответе «да» (хотя бы по одному вопросу) в разд. А и Б, с учетом данных разд. В диагностируется ХОБЛ или подозрение на ХОБЛ (А+Б+В=ХОБЛ).

лечению хронической обструктивной болезни легких 2014 г. для всех пациентов независимо от тяжести заболевания рекомендуются нефармакологические методы воздействия на ХОБЛ и медикаментозная терапия [1, 2].

Характеризуя нефармакологические методы воздействия на ХОБЛ, необходимо подчеркнуть, что они являются неотъемлемой и весьма значимой частью лечения, профилактики обострений и прогрессирования заболевания (табл. 3).

Курение – безусловный фактор развития ХОБЛ и ее более быстрого прогрессирования [9]. Среди механизмов снижения показателей функции внешнего дыхания у курящих рассматривается дефицит витамина D, который обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными эффектами, подавляемыми действием сигаретного дыма. В 20-летнем исследовании продемонстрировано, что функция легких у курящих лиц с недостатком витамина D снижается быстрее, чем у лиц с нормальным уровнем содержания витамина D [10]. В другом исследовании показано высокое распространение дефицита витамина D – 66% в популяции курящих, страдающих

ХОБЛ [11]. Прекращение курения приводит к замедлению падения ОФВ<sub>1</sub>, почти в 2 раза по сравнению с теми пациентами, которые продолжали курить, что было установлено в 5-летнем исследовании здоровья легких у 5887 больных ХОБЛ легкой и умеренной степени тяжести (*Lung Health Study – LHS*) [9]. Отказ от курения является единственной мерой, предупреждающей прогрессирование развития эмфиземы и приводящей к улучшению респираторных симптомов [12]. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции должны быть предложены каждому пациенту с ХОБЛ. Вакцинопрофилактика более эффективна у пациентов пожилого возраста и лиц с более тяжелым течением заболевания или сердечной сопутствующей патологией, т.к. именно эта категория больных ХОБЛ имеет наибольшую вероятность развития обострений основного заболевания или тяжелой сопутствующей патологии. Недостаточное внимание практикующими врачами уделяется легочной реабилитации, включающей в себя, помимо физических тренировок, образовательные и психосоциальные программы, созданные для улучшения физического и эмоци-

онального состояния больных и обеспечения длительной приверженности пациента поведению, направленному на сохранение здоровья [2].

В GOLD последних лет и в Федеральной программе по ХОБЛ медикаментозная терапия представлена различным ассортиментом лекарственных препаратов, распределенных на 4 группы (А, В, С, D) в соответствии с тяжестью ХОБЛ, выраженностью симптомов и частотой обострений заболевания [1, 2]. Каждая группа включает несколько лекарственных препаратов и их сочетаний.

В настоящее время длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), имеющие высокий уровень эффективности и безопасности, являются основными лекарственными препаратами (препаратами 1-й линии) для базисной (регулярной) терапии больных ХОБЛ [1, 2]. Эта группа лекарственных средств назначается всем больным ХОБЛ независимо от тяжести заболевания. Доказано, что двойная бронходилатация (длительно действующие антихолинергические (ДДАХ) препараты и длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты (ДДБА)) является предпочтительней по сравнению

Таблица 3. Нефармакологические методы воздействия на ХОБЛ

Группа пациентов	Основные (активные) меры	Рекомендуемые меры	В зависимости от региональных программ
Больные ХОБЛ всех степеней тяжести	Отказ от курения (с возможным применением фармакологических методов)	Легочная реабилитация*	Вакцинация против гриппа и против пневмококковой инфекции

\* **Включает:** физические тренировки, коррекцию нутритивного статуса, обучение пациентов, психосоциальную поддержку.

с монотерапией каждым из препаратов у больных с выраженными симптомами и приоритетной для стартовой терапии ХОБЛ [13–17]. В недавно опубликованном решении совета экспертов Российского респираторного общества о целесообразности применения фиксированных комбинаций ДДАХ и ДДБА в фармакотерапии ХОБЛ подчеркивается их важнейшая роль по влиянию на редукцию симптомов, улучшению легочной функции, переносимости физической нагрузки и КЖ, предотвращению обострений заболевания [18].

В связи с появлением новых ДДАХ и фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБД, зарегистрированных в Российской Федерации, представляет интерес оценка их эффективности с точки зрения уровня доказательности и силы рекомендаций (табл. 4). В таблице дана характеристика медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения, где представлены данные по эффективности новых бронходилататоров длительного действия и их фиксированных комбинаций в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций (табл. 5 и 6). Таблица составлена на основании Кохрановских обзоров, мета-анализов, рандомизированных контролируемых исследований и дополняет данные о лекарственных средствах, нашедших отражение в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ 2014 г. [2].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в комбинации с ДДБА или в составе «тройной» комбинации с ДДАХ рекомендуются для длительного лечения ХОБЛ

при наличии частых обострений в анамнезе [1, 2]. В то же время данные о влиянии ИГКС-содержащих режимов терапии ХОБЛ на смертность ограничены и противоречивы, кроме того, комбинированная терапия ИГКС+ДДБА повышает риск развития пневмонии, в связи с чем включение ИГКС в терапию ХОБЛ требует более детальной оценки клинической картины заболевания [34].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа (инг. ФДЭ-4) в комбинации с ДДАХ или в составе «тройной» комбинации с ИГКС/ДДБА, согласно рекомендациям GOLD, показаны больным ХОБЛ в группах C и D. В исследовании REACT по изучению (ИГКС/ДДБА)+ДДАХ+ФДЭ-4 было показано достоверное снижение риска тяжелых обострений, приведших к госпитализации [35]. С формальной точки зрения в рекомендациях GOLD инг. ФДЭ-4, также, как и ИГКС, могут быть назначены больным с частыми обострениями, в то же время доказано и достаточно хорошо известно, что инг. ФДЭ-4 (рофлумиласт) снижают частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и обострениями в анамнезе (A, 1++) [36].

Одним из основных вопросов, стоящих перед лечащим врачом, является определение объема стартовой и последующей терапии больным ХОБЛ. К сожалению, распределение больных в соответствии с современной классификацией GOLD на 4 группы (A, B, C, D) не дает конкретного ответа на этот вопрос [1, 2]. Несмотря на то, что

выбор лекарственной терапии, на основании классификации GOLD, зависит от выраженности симптомов, степени ограничения воздушного потока и риска обострений, перед врачом стоит непростая задача конкретного выбора той или иной схемы лекарственной терапии для больного ХОБЛ.

Для оптимизации базисной терапии ХОБЛ, и в частности решения вопроса о назначении ИГКС или инг. ФДЭ-4, целесообразно рассматривать известные фенотипы (бронхитический, эмфизематозный, overlap-фенотип – сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА)) дополнительно с точки зрения особенностей клеточного характера воспаления, а также с учетом методов лучевой диагностики (компьютерно-томографическая фенотипическая характеристика), анамнестических сведений о характере обострений (инфекционное, неинфекционное, пневмонии в анамнезе).

Указание в анамнезе на перенесенные пневмонии у больных ХОБЛ расценивается как противопоказание для назначения ИГКС, хотя механизм пневмонии у больных ХОБЛ на фоне лечения ИГКС окончательно не выяснен. Рассматривая причины развития пневмонии при лечении ИГКС, следует учитывать, что разные ИГКС проявляют разную иммуносупрессивную активность (например, иммуносупрессивная активность флутиказона пропионата в 10 раз выше по сравнению с будесонидом) [37]. В свою очередь, КТ-фенотипическая характеристика помогает понять клиническое разнообразие ХОБЛ. Например, КТ высокого разрешения у больных



Таблица 4. Характеристика медикаментозной терапии больных с ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций

Класс препаратов	Применение препаратов (с уровнем доказательности)	Уровень доказательности и сила рекомендаций*
Бронходилататоры	Бронхолитические препараты являются основным средством в лечении ХОБЛ. Ингаляционная терапия предпочтительнее. Препараты назначаются либо по потребности, либо систематически. Преимущество отдается ДДБХ. Комбинации ДДБХ повышают эффективность лечения, снижают риск побочных эффектов и оказывают большее влияние на ОФВ <sub>1</sub> , чем каждый из препаратов в отдельности	A, 1+ A, 1++ A, 1+ B, 2++
ДДАХ*	<b>Тиотропия бромид</b> , обладая 24-часовым действием, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, улучшает симптомы и качество жизни (КЖ) [19, 20], улучшает эффективность легочной реабилитации <b>Гликопиррония бромид</b> – продолжительность действия 24 часа, оказывает клинически значимый эффект на уровень ОФВ <sub>1</sub> , снижает потребность в препаратах по потребности, позитивно оказывает влияние на гиперинфляцию и снижает риск развития обострений [21, 22]. <b>Аклидиния бромид</b> , обладает 12-часовым действием, значительно увеличивает предозовую ОФВ <sub>1</sub> , КЖ, снижает риск обострений, требующих госпитализации [23–25].	A, 1++ B, 2++ B, 1+ A, 1++
ДДБА**	<b>Формотерол и Салметерол</b> достоверно улучшают ОФВ <sub>1</sub> и другие легочные объемы, КЖ, снижают выраженность симптомов и частоту обострений, не влияя на смертность и падение легочной функции. <b>Индакатерол</b> позволяет значительно увеличить ОФВ <sub>1</sub> , уменьшить выраженность одышки, частоту обострений и повысить КЖ [26]	A, 1+ A, 1++
ДДАХ	<b>Тиотропий/Олодатерол</b> улучшают показатели ОФВ <sub>1</sub> на протяжении 24 часов в большей степени, чем монотерапия тиотропием [13, 14]. <b>Гликопирроний/Индакатерол</b> характеризуются значительным приростом показателя ОФВ <sub>1</sub> (через сутки после применения), снижением числа использования препаратов скорой помощи, а также предотвращают развитие средних и тяжелых обострений ХОБЛ и снижают уровень гиперинфляции [15–17]. <b>Умеклидиний/Вилантерол</b> улучшают показатели функции легких, одышки, КЖ и снижают уровень обострений ХОБЛ [27, 28]. <b>Аклидиний/Формотерол</b> уменьшают выраженность ночных и ранних утренних симптомов [29]	B, 1+ B, 1+ A, 1+ B, 1+
ИГКС***	ИГКС положительно влияют на симптоматику заболевания, функцию легких, КЖ, уменьшают частоту обострений, не оказывая влияния на постепенное снижение ОФВ <sub>1</sub> , не снижают общую смертность	A, 1+
ИГКС+ ДДБХ****	<b>ИГКС и ДДБА</b> могут снижать смертность. ИГКС/ДДБА повышают риск развития пневмонии, но не имеют других побочных явлений. <b>Флутиказона фураат/Вилантерол</b> в отношении улучшения функции легких более эффективны, чем <b>Флутиказона пропионат/Салметерол</b> с более высоким риском развития пневмонии [30]. <b>Беклометазон/Формотерол</b> – для достижения сходных с другими комбинациями клинических улучшений требуется меньшая доза ИГКС [31]. Добавление к <b>ИГКС/ДДБА тиотропия бромида</b> улучшает функцию легких, снижает уровень госпитализации по поводу ХОБЛ, улучшает КЖ, и способно предотвратить повторные обострения [32]. Добавление <b>гликопиррония к ИГКС/ДДБА</b> улучшает функцию легких и КЖ [33, 34].	B, 2++ A, 1+ B, 1+ B, 1+ A, 1+ B, 1+
Инг. ФДЭ-4*****	<b>Рофлумиласт</b> снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и обострениями в анамнезе [35, 36].	A, 1++
Метилксантины	<b>Теофиллин</b> оказывает умеренный бронхолитический эффект по сравнению с плацебо. <b>Теофиллин</b> в низких дозах уменьшает количество обострений, но не увеличивает постбронходилатационную функцию легких	A, 1+ B, 2++
Антиоксиданты	<b>N-ацетилцистеин и др.</b> способны проявлять антиоксидантные свойства и могут играть роль в лечении больных с повторяющимися обострениями ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, не получающих ингаляционные кортикостероиды, лечение <b>карбоцистеином и N-ацетилцистеином</b> может уменьшить число обострений	B, 2++ B, 2++

**Примечание.** Здесь и в последующих таблицах и рисунках:

\* ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики; \*\* ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; \*\*\* ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; \*\*\*\* ДДБХ – длительно действующие бронходилататоры; \*\*\*\*\* инг. ФДЭ-4 – ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа.

ХОБЛ III–IV по GOLD позволили выявить бронхоэктазию у 33,8% из них [38]. В этой связи наличие именно инфицированной бронхоэктазии, а не только наличие бронхоэктазов у больных ХОБЛ следует рассматривать как фактор риска инфекционного обострения на фоне лечения ИГКС.

К настоящему времени имеется достаточно оснований для рекомендации включения ИГКС+ДДБА в схему терапии ХОБЛ с учетом уровня эозинофилов в анализах мокроты, периферической крови или уровня FeNO. Потенциальными маркерами назначения ИГКС в сочетании с ДДБА являются: число эозинофилов в мокроте  $\geq 3\%$ , в перифериче-

ской крови  $\geq 300$  кл/мл или увеличение показателей  $FeNO \geq 25$  ppb, хотя эти значения не всегда являются абсолютными показаниями к назначению указанных препаратов при ХОБЛ [39].

Следовательно, при решении вопроса о включении ИГКС в терапию ХОБЛ у больных с частыми обострениями рекомендуется взвешивать риск и пользу от назначения ИГКС, выделять отдельные группы/подгруппы пациентов с учетом данных КТ высокого разрешения, клеточного характера воспаления, анамнестических сведений на основании медицинской документации о характере обострений заболевания (инфекционное, неинфекционное). Эти

подходы в решении вопроса о назначении ИГКС относятся, прежде всего, к больным с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Выделение различных вариантов бронхитического фенотипа (подгрупп) помогут врачу выбрать оптимальный вариант медикаментозной терапии.

Что касается эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, то для этой категории больных препаратами выбора являются ДДБД, а при терминальном течении – хирургическая редукция легочных объемов, длительная кислородотерапия на дому, трансплантация легких. Доказательств целесообразности назначения ИГКС или инт. ФДЭ-4 пациентам с эмфизематозным фе-

Таблица 5. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности

Уровень доказательности	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 6. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+



нотипом в настоящее время не получено.

Место ИГКС у больных с сочетанием ХОБЛ и БА определено на основании международных и национальных руководств, в согласованных рекомендациях экспертного совета Российского респираторного общества [40].

В таблице 7 представлены схемы базисной (регулярной) медикаментозной терапии ХОБЛ с учетом выраженности симптомов и фенотипов ХОБЛ (бронхитический, эмфизематозный, overlap-фенотип – сочетание ХОБЛ и БА), а также особенностей фенотипической картины бронхитического варианта ХОБЛ.

На основании представленных схем лечения базисной (регулярной) медикаментозной терапии ХОБЛ вниманию читателя представляется алгоритм поэтапной терапии для пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ (рис. 2).

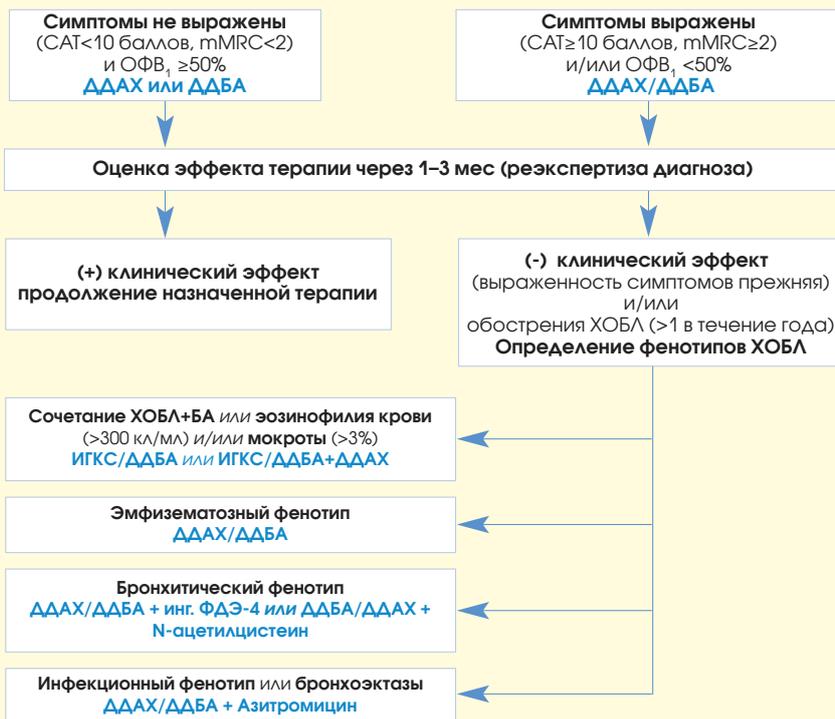


Рисунок 2. Поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ (алгоритм стартовой терапии для пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ)

Таблица 7. Схемы базисной (регулярной) медикаментозной терапии для больных ХОБЛ

Вариант	Характеристика ХОБЛ	Лекарственные препараты, группы
I	Нетяжелое течение (GOLD 1, 2 или GOLD A, B) с невыраженными симптомами	ДДАХ или ДДБА
II	Нетяжелое течение (GOLD 1, 2 или GOLD A, B) с выраженными симптомами	ДДАХ+ДДБА* (ДДАХ/ДДБА)**
III	Фенотип эмфизематозный, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D)	ДДАХ+ДДБА (ДДАХ/ДДБА)
IV	Фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D)	
IV-A	Подгруппа ХОБЛ, фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) без эозинофилии мокроты (<3%) и/или крови (<300 кл/мл)	ДДАХ+ДДБА (ДДАХ/ДДБА)
IV-B	Подгруппа ХОБЛ, фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) с эозинофилией мокроты (≥3%) и/или крови (≥300 кл/мл)	ИГКС/ДДБА ИГКС/ДДБА+ДДАХ; ИГКС/ДДБА+ДДАХ+инг. ФДЭ-4
IV-B	Подгруппа ХОБЛ, фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) с инфицированной бронхоэктазией и/или инфекционными обострениями (в т.ч. пневмония)	ДДАХ+инг. ФДЭ-4; ДДБА+инг. ФДЭ-4
V	Overlap-фенотип (фенотип сочетания бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ)	
V-A	Overlap-фенотип (нетяжелое течение)	ИГКС/ДДБА
V-B	Overlap-фенотип (тяжелое/крайне тяжелое течение)	ИГКС/ДДБА+ДДАХ

Примечание. \* ДАХ+ДДБА – раздельное сочетание ДДАХ и ДДБА; \*\* ДДАХ/ДДБА – фиксированная комбинация ДДАХ и ДДБА.

### Заключение

Таким образом, в данной статье вниманию врача первичного звена (терапевта) представлены алгоритм ранней диагностики ХОБЛ, показания для направления на

консультацию к пульмонологу, индикаторы качества оказания медицинской помощи больным ХОБЛ и схемы поэтапной базисной стартовой терапии, составленные с учетом уровня доказательности и силы

рекомендаций. Авторы выражают уверенность, что изложенный материал поможет врачу-интернисту в ранней диагностике и оказании помощи больным столь тяжелым заболеванием. ■

### Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2016 report is available on [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2014 г. // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 15–61 [Federalnie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih 2014 g. // Pulmonologia. – 2014. – №3. – С. 15–61 (in Russian)].
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 106. – P. 106–204.
4. Miravittles M., Worth H., Cataluna J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study // *Resp. Res.* – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 122–128.
5. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population // *AJRCCM.* – 2012. – Vol. 186 (10). – P. 976–981.
6. Miravittles M., Soler-Catalua J.J., Calle M. et al. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines // *Arch Bronconeumol.* – 2012. – Vol. 48 (3). – P. 247–257.
7. Soler-Catalua J.J., Alcazar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice // *International Journal of COPD* 2014. – Vol. 9 (1). – P. 1397–1405.
8. Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L. et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 993–1013.
9. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study // *JAMA.* – 1994. – Vol. 272 (19). – P. 1497–1505.
10. Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P., Litonjua A.A. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186 (7). – P. 616–621.
11. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Singh R.J., Connett J.E. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37 (2). – P. 238–243.
12. Stratelis G., Fransson S.G., Schmekel B. et al. High prevalence of emphysema and its association with BMI: a study of smokers with normal spirometry // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 2008. – Vol. 26 (4). – P. 241–247.
13. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs* // 2016. – Vol. 76 (1). – P. 135–46. doi: 10.1007/s40265-015-0527-2
14. Ramadan W.H., Kabbara W.K., El Khoury G.M., Al Assir S.A. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 30 (10). – P. 2347–2356. doi: 10.2147/COPD.S88246. eCollection 2015. Review.
15. Rodrigo G.J., Plaza V., Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review // *Chest.* – 2014. – Vol. 146 (2). – P. 309–317. doi: 10.1378/chest.13-2807
16. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Drugs.* – 2014. – Vol. 74 (4). – P. 465–488. doi: 10.1007/s40265-014-0194-8
17. Watz H., Mailnder C., Baier M., Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study) *BMC // Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 95. doi: 10.1186/s12890-016-0256-7
18. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии ХОБЛ: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов // *Пульмонология.* – 2016. – №1. – С. 65–73 [Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S. i dr. Perspektivi farmakoterapii HOBL: vozmoznosti kombinirovanih bronhodilatatorov i mesto ingalacionnih glukokortikosteroidov. Zakluchenie ekspertov // *Pulmonologia.* – 2016. – №1. – С. 65–73 (in Russian)].
19. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 22 (9). CD009552.
20. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 7. Art. No.: CD009285. doi: 10.1002/14651858.CD009285.pub3

Полный список литературы находится в редакции

# Диагностические особенности профессиональных гиперсенситивных пневмонитов



И.А. Герменчук, О.А. Цыганкова, А.Ю. Крумкачева  
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

**В статье представлены особенности этиологии, клиники и диагностики гиперсенситивных пневмонитов. Приведен пример сложной диагностики данного профессионального заболевания. В работе приведен анализ санитарно-гигиенических условий труда пациентки, выявлен контакт с клетками дрожжей *Candida tropicalis*. Прослежено развитие гиперсенситивного пневмонита (ГП) под маской различных заболеваний. Представлены клинико-функциональные проявления ГП у пациентки, симптомы экспозиции и элиминации, а также результаты специальных методов исследования (двусторонние интерстициальные изменения в легких, отрицательное общее обследование, отсутствие специфических IgE, положительная внутрикожная проба с грибами, вентиляционные нарушения рестриктивного типа). Изложены основные мероприятия по медицинской, профессиональной и социальной реабилитации.**

**Ключевые слова:** гиперсенситивный пневмонит, профессиональное заболевание, специфическая диагностика, аллергологическое обследование.

I.A. Germenchuk, V.A. Tsyhankova, H.Y. Krumkachyova

## Diagnostic features professional hypersensitivity pneumonitis

The article presents the features of etiology, clinical features and diagnosis of hypersensitive pneumonitis. An example of a complex diagnosis of the occupational disease was given. In this research the analysis of sanitary-hygienic working conditions of a patient is made, the contact with a type of yeast *Candida tropicalis* is identified. The development of hypersensitive pneumonitis (HP) under the mask of different disease is followed. Clinical and functional manifestations of HP in patient, symptoms of exposure and elimination, results of applying of special diagnostic methods (bilateral interstitial changes in the lungs, negative results of common examination, absence of specific IgE, positive intracutaneous trial with fungi, respiratory disorders of a restrictive type) are presented. Main activities for medical, professional and social rehabilitation are shown.

**Keywords:** hypersensitivity pneumonitis, occupational disease, specific diagnostics, allergy testing.

**Актуальность темы** связана с наличием в Республике Беларусь производств, на которых возможен контакт с профессиональными органическими экзогенными аллергенами с развитием у работников гиперсенситивных пневмонитов (ГП), а также с негативными медицинскими и социальными последствиями данной группы заболеваний.

Гиперсенситивные пневмониты – это группа иммуноопосредованных заболеваний легких, при

которых повторные ингаляции определенных дисперсных пылевых агентов провоцируют острое или хроническое негнойное поражение альвеолярных и интерстициальных структур с исходом в диффузный фиброз легких [3].

Причиной развития ГП являются аллергены, попадающие в организм ингаляционным путем с вдыхаемым воздухом. Развитие ГП может быть связано с антигенами растительного характера: мучная

пыль, опилки дуба, кедра и красного дерева, кора клена, пробковая пыль, прелый ячмень, солодовая пыль, экстракты кофейных зерен, пыль сахарного тростника.

Определенную роль играют белковые антигены животного происхождения: сывороточные белки, перья и помет кур, голубей, попугаев и других птиц, крупного рогатого скота, свиней, пыль рыбной муки, шерсть животных, клещи. Немаловажное значение имеют

грибковая микрофлора (*Aspergillus*, *Alternaria*, термофильные актиномицеты и др.), плесневые грибы, химические и лекарственные вещества и др. [1, 4, 5].

При верификации профессионального характера ГП учитывают следующие критерии: профессиональный маршрут пациента (производство, профессия, профессиональный стаж); данные СГХ рабочего места с указанием наличия профессионального вредного фактора, его концентрации в воздухе рабочей зоны; развитие симптомов экспозиции и элиминации – ухудшение состояния на работе и улучшение вне работы; симптом реэкспозиции – рецидив заболевания при возврате на прежнее рабочее место; клинические и лабораторно-инструментальные особенности заболевания; оценка результатов специфической диагностики (аллергологической, иммунологической, провокационных проб – кожных и/или ингаляционных).

Заболевание развивается чаще после длительного контакта с аллергеном, может протекать в острой и хронической форме [2].

**Цель исследования:** изучение гигиенических и клинических особенностей диагностики профессиональных ГП в Республике Беларусь.

**Задачи:** провести анализ условий работы пациентки, изучить анамнез, клинические проявления, функциональные и специальные методы исследования при ГП, а также определить необходимые мероприятия программы реабилитации потерпевшего (ПРП).

С целью оценки особенностей развития и диагностики ГП проанализирована в динамике история болезни пациентки К., 54 лет, которая наблюдается в Республиканском профпатологическом центре (РПЦ) с июня 2008 г. по настоящее время.

Профanamнез. Пациентка работала с 1983 г. по 2004 г. на различных предприятиях без профвредностей. С 2004 г. по 2008 г. – сепараторщик биомассы гидролизно-дрожжевого

цеха на «Гидролизном заводе» г. Бобруйска. По данным СГХ вредными факторами на производстве являлись: повышенная концентрация в воздухе рабочей зоны микроорганизмов-продуцентов (клетки дрожжей *Candida tropicalis*) – 370 мг/м<sup>3</sup> при ПДК до 300 мг/м<sup>3</sup>, превышение влажности – 85% при норме 15–75% и шума – 86 дБА при ПДУ 80 дБА. Воздействие вредных производственных факторов составляло более 90% рабочего времени за смену. Условия труда расценены, как вредные (класс 3.2). До начала работы прошла предварительный медосмотр и была признана практически здоровой. Аллергических заболеваний у пациентки и ее родственников не было.

Считает себя больной с января 2008 г., когда у пациентки на работе появились одышка, сухой кашель, першение в горле, головная боль, повышение температуры тела до 38°C. При аускультации – распространенная двусторонняя крепитация в легких. В анализе крови лейкоциты –  $6,2 \times 10^9$ , СОЭ – 30–44 мм/час.

С подозрением на двустороннюю пневмонию была госпитализирована в пульмонологическое отделение Бобруйской ЦРБ. При обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) инфильтративных изменений не было выявлено. После проведенного лечения (антибиотики, нимесил, беродуал) отмечалось клиническое улучшение. Диагноз при выписке: Хроническая обструктивная болезнь легких, среднетяжелое течение, ДН I ст.

После возвращения на работу у пациентки вновь повысилась температура тела до 38°C, появились затрудненное дыхание (вдоха), сухой кашель, потливость и слабость. Назначены эуфиллин, будекорт, беротек. С подозрением на бронхиальную астму была направлена на консультацию к пульмонологу в Могилевский противотуберкулезный диспансер, где ей выставили диагноз: Бронхиальная астма, неаллергическая форма, средней степени тяжести, ДН I ст. Назначена

на базисная терапия – будесонид, сальбутамол.

Несмотря на проводимое лечение, при возвращении на работу у пациентки вновь развились прежние клинические симптомы. В мае 2008 г. в связи с ухудшением состояния госпитализирована в пульмонологическое отделение 3 ГКБ г. Минска с жалобами на одышку с затруднением вдоха, сухой кашель, слабость, потливость. Отмечены четкие симптомы экспозиции и элиминации: ухудшение состояния на работе и улучшение во время отпуска, в выходные дни. При аускультации – ослабление везикулярного дыхания по всем легочным полям и крепитация по типу «шелест целлофана» с обеих сторон. На ФВД вентиляционные нарушения преимущественно рестриктивного типа. На рентгенограмме, дополненной компьютерной томографией (КТ) ОГК, выявлены двусторонние интерстициальные изменения в легких по типу «матового стекла» преимущественно в верхних долях обоих легких. Заключение КТ ОГК: двусторонний интерстициальный пневмонит.

Консилиум сотрудников кафедр БГМУ и БелМАПО предположил связь заболевания с профессией вследствие воздействия дрожжевых грибов. В этой связи пациентка была направлена для обследования в РПЦ с последующим стационарным лечением в специализированном отделении аллергологии и профпатологии. Общее аллергологическое обследование пациентки с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами методом скарификационных проб, а также исследование крови на специфические IgE к ингаляционным аллергенам были отрицательными. IgE общий – 58,4 (норма 20–100 МЕ/моль). Внутрикожная проба с аллергеном *Candida tropicalis*, проведенная пациентке, была положительная: в месте введения развилась гиперемия, отек, а также папулезная сыпь, которая сохранялась в течение суток и исчезла полностью через 48 часов.

При обсуждении на медицин-

ской экспертной комиссии РПЦ на основании данных профанамнеза, СГХ, клинических особенностей, наличия симптомов экспозиции и элиминации, аллергологических и иммунологических показателей (отрицательные данные общего аллергообследования, отсутствие антител к ингаляционным аллергенам и наличие положительной внутрикожной пробы с аллергеном *Candida tropicalis*), изменений на рентгенограмме и КТ ОГК поставлен диагноз: Хронический профессиональный экзогенный гиперчувствительный пневмонит, ДН I–II ст. Производственная сенсibilизация к дрожжевым грибкам рода *Candida tropicalis*.

В программе медицинской реабилитации при освидетельствовании на МРЭК назначен постоянный прием системных ГКС (медрол) в сочетании с ингаляционным ГКС.

Профессиональная реабилитация: работа сепараторщицей противопоказана, в связи с чем пациентка трудоустроена при-

емщицей сырья без воздействия профвредностей.

Социальная реабилитация: определена III группа инвалидности и 40% утраты профессиональной трудоспособности, а также дополнительные социальные льготы.

Пациентка ежегодно обследуется и получает лечение в РПЦ и у пульмонолога по месту жительства на протяжении 7 лет. Несмотря на трудоустройство вне воздействия профессиональных вредных факторов, наблюдение и лечение в РПЦ и у пульмонолога, отмечено постепенное прогрессирование заболевания: усиление одышки, кашля, учащение приступов удушья, отрицательная динамика показателей ФВД, снижение сатурации кислорода (пульсоксиметрия – 88–92%), формирование хронического легочного сердца на ЭХО-КГ: умеренная легочная гипертензия (давление в легочной артерии – 46 мм рт.ст.), дилатация правых желудочка и предсердия, регургитация на трикуспидальном клапане 1–2 ст.

### Практические рекомендации:

1. Наблюдается недооценка врачами данных профанамнеза и условий труда (стажа работы, профессии, особенностей СГХ).

2. Необходимо более глубоко анализировать анамнез заболевания, данные врачебного наблюдения, клинические и рентгенологические сведения, а также своевременно направлять к профпатологу для постановки иммунологических проб.

3. Пациентка нуждается в диспансерном наблюдении профпатолога, т.к. несмотря на прекращение воздействия профессиональных вредных факторов, наблюдение и лечение в РПЦ и у пульмонолога по месту жительства отмечается отрицательная динамика в течении ГП.

4. Учитывая необходимость своевременного трудоустройства пациентов с профессиональными ГП, важно как можно раньше направлять их в профцентр с целью верификации диагноза и определения экспертных вопросов. ■

### Список литературы

1. Аллергические заболевания: рук. для врачей / под ред. В.И. Пыцкого. – М., 1999. – С. 345–358.
2. Артамонова В.Г. Профессиональные болезни: учебник / В.Г. Артамонова, Н.А. Мухин. – М., 2006. – 480 с.
3. Макаревич А.Э. Внутренние болезни: учеб. пособие / А.Э. Макаревич. – Минск, 2008. – Т. 3. – С. 249–257.
4. Профессиональные заболевания: рук. для врачей / под ред. Н.Ф. Измерова. – М., 1996. – Т. 2. – С. 62–81.
5. Раевна Т.Г. Гиперсенситивные пневмониты и биссиноз: учебно-методическое пособие / Т.Г. Раевна. – Минск: БГМУ, 2011. – 24 с.

10.21518/2079-701X-2017-48-52

# Как долго лечить пациентов с внебольничной пневмонией?

## В фокусе – короткие курсы антимикробной терапии



**А.А. Зайцев**<sup>1</sup> – д.м.н., А.М. Макаревич<sup>2</sup> – к.м.н.

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> 301-й Военный клинический госпиталь Минздрава России, г. Хабаровск

До настоящего времени дискуссия, касающаяся длительности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии (ВП), продолжается. В ряде клинических рекомендаций схемы длительности приема антибиотика разнятся. Между тем появляется все больше данных, свидетельствующих, что краткосрочные режимы антибиотикотерапии при нетяжелых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей являются привлекательными и перспективными.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антимикробная терапия, длительность курса.

A.A. Zaitsev<sup>1</sup> – MD, A.M. Makarevich<sup>2</sup> – PhD in medicine

<sup>1</sup> Burdenko General Military Clinical Hospital, MoH RF, Moscow

<sup>2</sup> 301st Military Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

### How long should the treatment of community-acquired pneumonia continue? Focus on short-course antimicrobial therapy

Till today, the duration of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia (CP) remains a subject of debate. In different clinical guidelines the duration of antibiotic administration varies. Meanwhile, there is growing evidence that short-term antibiotic regimens for non-severe respiratory infections of the lower respiratory tract seem attractive and promising.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, course duration.

В целом ряде клинических рекомендаций мы сможем встретить совершенно разные свидетельства о длительности приема антибиотика (табл. 1). Например, в согласительных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и торакального общества [1] мы найдем следующее определение – больной ВП должен лечиться как минимум в течение 5 дней, лихорадка должна стойко отсутствовать в течение 48–72 ч., при достижении критериев клинической стабильности (температура тела  $\leq 37,5^\circ\text{C}$ ; частота сердечных сокращений  $\leq 100$  в минуту; частота дыхания  $\leq 24$  в минуту; систолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт.ст.; сатурация

( $\text{SaO}_2$ )  $\geq 90\%$  или парциальное напряжение  $\text{O}_2$  в артериальной крови ( $\text{pO}_2$ )  $\geq 60$  мм рт.ст.; возможность приема лекарств внутрь; отсутствие нарушений сознания). В рекомендациях Канадского общества инфекционных болезней и торакального общества рекомендовано лечить пациента с ВП в течение 1–2 недель [2]. Британское торакальное общество рекомендует продолжать лечение в случае микробиологически не расшифрованной пневмонии в течение 7–10 суток, в случае же ВП, вызванной атипичными микроорганизмами, терапию стоит продолжить до 14 суток и более, напротив, при пневмококковой этиологии пневмонии средняя продолжительность лече-

ния не должна превышать 7 суток, а в случае обнаружения стафилококка и грамотрицательных микроорганизмов продолжительность лечения должна составлять 14–21 день [3]. В Европейских рекомендациях отмечено, что продолжительность лечения обычно не должна превышать 8 дней у положительно отвечающего на лечение пациента [4]. И наконец, в работах российских экспертов мы найдем следующие рекомендации – при нетяжелой ВП антибактериальная терапия (АБТ) может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч., длительность лечения нетяжелой ВП обычно составляет 7 дней [5, 6]. При тяжелой ВП

неуточненной этиологии рекомендована терапия в течение 10 суток. Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии, ВП, вызванной энтеробактериями и *P. aeruginosa*, – не менее 14 дней, а при наличии внегочных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной ВП – 7–14 суток, при осложненном течении, внегочных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально.

В реальной практике, по данным фармакоэпидемиологических исследований, длительность АБТ при нетяжелой ВП в РФ составляет 12,3±4,8 дня [7]. В крупномасштабном исследовании, проведенном в 12 странах Aliberti S. и соавт., продемонстрировано, что общая продолжительность антибактериальной терапии у госпитализированных больных с ВП составила 11±4,7 дня и была одинаковой независимо от тяжести заболевания и идентифицируемого возбудителя [8].

Таким образом, резюмируя, можно отметить, что, с одной стороны, известно, что лечение антибиотиками должно продолжаться в течение 3–5 дней после нормализации температуры тела, то есть длительность антибиотикотерапии в таком случае составляет 7–10 дней. С другой стороны, имеется целый ряд доказательств эффективности коротких

курсов антибиотиков (≤5 суток) при ВП, сравнимых с традиционным применением препаратов в течение 7–10 суток [9–12]. В то же время короткие курсы антимикробной терапии при высоком уровне клинической эффективности обладают рядом преимуществ, к числу которых относятся:

- повышение комплаентности терапии и, как следствие этого, высокая клиническая эффективность;
- снижение общей стоимости лечения за счет уменьшения расходов на антибиотик и его введение, возможность более ранней выписки из стационара;
- уменьшение частоты развития нежелательных явлений;
- снижение риска возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Продолжительность лечения является одним из ключевых факторов, определяющих комплаентность лекарственной терапии [13], что делает короткие курсы антибиотикотерапии при ВП наиболее привлекательными в амбулаторной практике, так как данный подход позволяет улучшить комплаентность больных и, соответственно, повысить эффективность лечения. При использовании коротких курсов уменьшается стоимость прямых расходов на закупку антибиотика и принадлежностей для его введения (в случае

парентеральной терапии), в последнем случае необходимо учитывать и затраты рабочего времени среднего медперсонала [14–15]. Уменьшение длительности приема антибиотика закономерно сопровождается снижением частоты побочных явлений, соответственно, уменьшаются затраты на их купирование (дополнительные консультации врача, назначение лекарственных препаратов и пр.), а также улучшается качество жизни пациента. Кроме того, короткие курсы антибиотикотерапии характеризуются меньшим влиянием на рост бактериальной резистентности, чем стандартные режимы лечения [16–17].

Поэтому в последние годы внимание целого ряда исследователей было направлено на определение оптимальной продолжительности лечения антибиотиками с акцентом на ее сокращение. Целый ряд зарубежных рандомизированных клинических исследований по краткосрочному лечению ВП ограничивались преимущественно макролидами, ввиду их фармакокинетических особенностей. Так, в экспериментальных работах было продемонстрировано, что легочные концентрации азитромицина остаются достаточно высокими на протяжении 5 дней после однократного приема внутрь 500 мг препарата [18]. Это свойство азитромицина позволяет использовать его в режиме коротких курсов

Таблица 1. Рекомендации по продолжительности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии

Организация	Рекомендации
IDSA/ATS (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 дней при стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч. и наличии не более 1 признака клинической нестабильности*</li> <li>• Большая продолжительность терапии при неэффективности начальной терапии и/или наличие внегочных осложнений (менингит, эндокардит и др.)</li> </ul>
BTS (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 дней при ВП нетяжелого течения, без осложнений</li> <li>• 7–10 дней при ВП тяжелого течения</li> <li>• 14–21 день при ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Klebsiella spp.</i></li> </ul>
PPO (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 дней при нетяжелой ВП при условии достижения стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч.</li> <li>• 10 дней при тяжелой ВП неуточненной этиологии</li> <li>• Не менее 14 дней при ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella spp.</i></li> <li>• <i>Legionella spp.</i></li> </ul>
ERS/ESCMID (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не более 8 дней</li> </ul>

\* Критерии клинической стабильности (температура ≤37,8°C, частота сердечных сокращений (ЧСС) ≤100 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) ≤24 в минуту, систолическое артериальное давление (АД) ≥90 мм рт.ст., SpO<sub>2</sub> ≥90%).

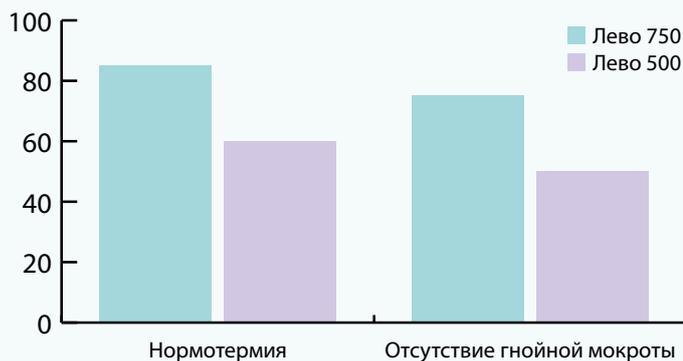
при лечении инфекций респираторного тракта [10].

Первые данные по подтверждению клинической эффективности коротких курсов АБТ при ВП опубликованы в 1979 г. Исследование, проведенное в Северной Нигерии, включило 73 пациента с клинико-рентгенологически подтвержденным диагнозом «пневмония». Пациентам в режиме монотерапии назначался пенициллин. Условием завершения АБТ была стойкая нормотермия на протяжении 24 ч. При таком подходе средняя продолжительность терапии составила 2,54 суток (около 60 ч.) [19].

Широкомасштабные исследования в детской популяции, проводимые в 2002 г. в Пакистане (MASCOT), в 2004 г. в Индии (ISCAP) подтвердили сравнимую клиническую эффективность как 3, так и 5-дневного курса АБТ амоксициллином у детей в возрасте от 2 до 59 месяцев, получавших амбулаторное лечение нетяжелой ВП [20–21].

Отечественные ученые в период с 1988 по 1992 г. в рандомизированном исследовании на группе из 184 детей, заболевших ВП, доказали сопоставимую клиническую эффективность 2-дневного курса пенициллинотерапии в суточной дозе 50–100 тыс. ЕД/кг с 7–10-дневным курсом [22].

Систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований провели Li J. с соавт. [9], где сравнили короткий курс (менее семи дней) со стандартным режимом АБТ (более семи дней) внебольничной пневмонии у взрослых. В большинстве (n=10) исследований опять-таки исследовался азитромицин, бета-лактамы изучались в 2 исследованиях, фторхинолоны в 2 протоколах и кетолиды были изучены в 1 клиническом исследовании. Продemonстрировано отсутствие различий в клинической эффективности, эрадикации, наступление неблагоприятных событий и летальности коротких (3–5 дней) и «длительных» (10–14 дней) курсов применения антибиотиков больными ВП. Показана тенденция к благоприятной клинической эффективности короткого режима антибактериальной терапии всех исследуемых классов антимикробных препаратов [9].



**Рисунок 1.** Нормализация температуры тела и купирование выделения гнойной мокроты на 3-и сутки лечения по группам [11]

В исследовании 5-дневного курса цефтриаксона (1 г один раз в день) продемонстрирована сравнимая клиническая эффективность в сравнении с 10-дневным курсом у взрослых стационарных больных с внебольничной пневмонией [23].

В другом авторитетном мета-анализе, включившем 5 рандомизированных клинических исследований, изучались короткие курсы АБТ ВП у взрослых (n=1095) и у детей в возрасте от 5 до 59 мес. (n=4012). Изучались возможности применения короткими курсами амоксициллина, цефуроксима, цефтриаксона, телитромицина и гемифлоксацина [10]. Клиническая эффективность и безопасность короткого ( $\leq 7$  дней) и традиционных курсов АБТ была сопоставимой.

Но стоит отметить, что начало практического применения коротких курсов антибиотикотерапии при ВП базируется на результатах исследования, проведенного группой ученых из Университета Луизианы (США) [11]. В данном исследовании, которое являлось многоцентровым с применением двойного слепого метода рандомизации, изучалась эффективность и безопасность применения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в день в течение 5 дней в сравнении с дозой 500 мг в день в течение 10 дней при внебольничной пневмонии различной степени тяжести (от легких до тяжелых форм) у взрослых пациентов. Группу I (750 мг левофлоксацина в течение 5 дней) составили 256 пациентов, группу II (500 мг левофлоксацина в сутки в течение 10 дней) – 272 пациента. Показатели клинической эффективности были эквивалентными в обеих группах:

92,4% в I группе и 91,1% – во II группе. Микробиологическая эффективность составила 93,2 и 92,4% в I и II группах соответственно. Различий в частоте развития нежелательных явлений также не наблюдалось. В то же время была отмечена тенденция к возникновению рецидивов заболевания у пациентов II группы (4,3% vs 1,2%) и более выраженная динамика нормализации температуры тела и купирования гнойной мокроты на 3-и сутки от начала лечения в группе больных, получающих высокодозную терапию левофлоксацином (рис. 1).

По данным последующего анализа, эффективность высокодозной терапии была сравнимой с традиционным режимом лечения как в популяции больных с «атипичной» этиологией пневмонии (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), так и среди пациентов с III–IV классом по шкале PSI и в подгруппе больных в возрасте старше 65 лет [24–26].

Своеобразным итогом данного исследования явилось решение комиссии FDA, которое в октябре 2003 г. впервые одобрило короткий курс антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии с применением левофлоксацина в дозе 750 мг/сут. [27–28]. Впоследствии перспективы коротких курсов изучались в целом ряде рандомизированных исследований [9, 10, 29], при этом очевидный интерес был связан именно с высокодозной терапией левофлоксацином [30–32]. Данный выбор неслучаен, так как, исходя из представлений о фармакокинетике и фармакодинамике фторхинолонов, обладающих дозозависимой актив-

ностью (т.е. их эффективность зависит от соотношения пиковой концентрации препарата в сыворотке крови к минимальной подавляющей концентрации – МПК препарата в отношении возбудителя инфекции или от соотношения площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» к МПК), применение препарата в более высокой дозе позволяет сократить сроки лечения без снижения его эффективности и, вероятно, будет сопровождаться меньшим риском возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Левифлоксацин в дозе 750 мг по сравнению со стандартной дозировкой характеризуется созданием более высокой максимальной концентрации препарата в плазме крови ( $C_{max}$ , мг/л) (рис. 2).  $C_{max}$  левифлоксацина в дозе 750 мг составляет 8,6 мг/л, что значительно выше, чем  $C_{max}$  левифлоксацина 500 мг, который составляет 5,7 мг/л [33–35].

Антимикробное действие фторхинолонов зависит от создаваемых концентраций антибиотика, при этом наилучшим фармакодинамическим параметром, коррелирующим с эрадикацией бактерий, является отношение AUC (величина площади под фармакокинетической кривой) к МПК. Надежным предиктором эрадикации *Streptococcus pneumoniae* является отношение свободной AUC/МПК  $\geq 30$  [36]. У левифлоксацина в стандартной дозировке 500 мг этот показатель составляет 48, тогда как для левифлоксацина 750 мг достигает 82,2 (рис. 3) [34].

Левифлоксацин в дозе 750 мг обладает также высокой тканевой пенетрацией, создавая в альвеолярных макрофагах более высокие концентрации, нежели в стандартной дозировке 500 мг. Биодоступность левифлоксацина в дозе как 500, так и 750 мг составляет порядка 99% [33].

Препарат практически не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменном виде (83%). У больных со сниженной функцией почек необходима корректировка дозы (табл. 2). У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

На основании сравнительных исследований показана сопоставимая микробиологическая эффективность левифлоксацина в дозе 750 vs 500 мг/сут. в лечении ВП, вызванной как типичными, так и «атипичными» микроорганизмами (табл. 3).

Интересными представляются данные исследования Norredin A. et al. [38], изучавшего фармакокинетику и фармакодинамику левифлоксацина при применении препарата в дозах 500, 750 и 1000 мг 1 р./сут. у госпитализированных пациентов с внебольничной

Таблица 2. Рекомендуемые режимы приема левифлоксацина 500 и 750 мг при недостаточности функции почек [37]

Клиренс креатинина, мл/мин.	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг, интервал
50–<80	500	Коррекции доз не требуется
20–49	500	250×24 ч.
10–19	500	250×48 ч.
гемодиализ	500	250×48 ч.
50–<80	750	Коррекции доз не требуется
20–49	750	750×48 ч.
10–19	750	500×48 ч.
гемодиализ	750	500×48 ч.

Таблица 3. Сравнительная микробиологическая эффективность левифлоксацина в дозе 750 и 500 мг [11]

Микроорганизм	Лево, 750 мг, 5 дней n=103	Лево, 500 мг, 10 дней n=92
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	86,4%	85,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	92,3%	86,7%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	100%	90%
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	90,9%	100,0%
<i>Legionella pneumophila</i>	100,0%	100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	95,3%	94%
Эрадикация по отношению к числу больных, у которых выделены патогены	93,2%	92,4%

**Примечание.** Более 90% штаммов были чувствительны к левифлоксацину; идентификация типичных микроорганизмов проводилась с использованием культурального метода, «атипичных» – с использованием серологических тестов.

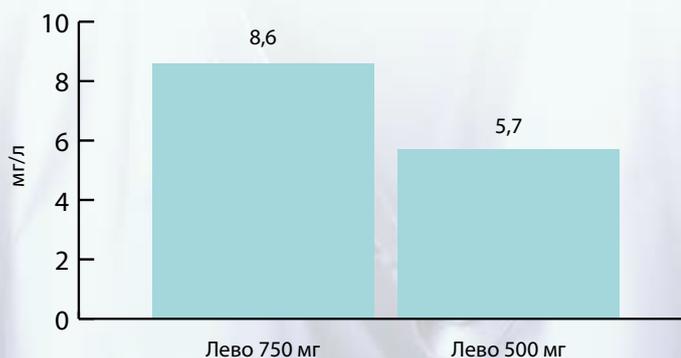


Рисунок 2. Сравнительная характеристика левифлоксацина в дозе 750 и 500 мг по  $C_{max}$  (мг/л)

пневмонией в двух возрастных группах (моложе и старше 65 лет). Согласно полученным данным, объем распределения левифлоксацина в плазме крови и в бронхоальвеолярной жидкости был сопоставимым, клиренс ниже у пожилых пациентов;  $T_{1/2}$  –  $9,8 \pm 2,5$  ч. у пожилых, тогда как у молодых данный пока-

затель составил  $7,4 \pm 2,5$  ч. Значения AUC/МПК и  $C_{max}$ /МПК в отношении *S. pneumoniae* были выше у пациентов старше 65 лет. Таким образом, авторами был сделан вывод о предпочтительности дозы 750 мг у пожилых пациентов, нежели стандартный режим с применением левифлоксацина 500 мг/сут. [31].

Короткие курсы высокодозной терапии левофлоксацином хорошо переносятся больными. Так, по данным анализа Khashab M. et al. [39], переносимость коротких курсов левофлоксацина в дозе 750 мг/сут. сопоставима со стандартным режимом терапии (8 и 7,6% соответственно).

Таким образом, мы обладаем достаточным числом клинических исследований, показавших высокую клиническую эффективность и безопасность коротких курсов высокодозной терапии ВП левофлоксацином. В данном контексте стоит заметить, что на фармацевтическом рынке РФ доступен высокодозный левофлоксацин (750 мг) под торговым названием Леволет Р, для которого в инструкции по применению зарегистрирована возможность применения коротким курсом в течение 5 дней при нетяжелой внебольничной пневмонии. Кроме всего прочего, препарат широко применяется в разных странах мира, а 20 июня 2011 г. FDA США, наряду с другими генериками левофлоксацина, одобрило его производство и применение на территории США [40].

Подводя итоги, можно отметить, что краткосрочные режимы антибиотикотерапии при нетяжелых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей являются привлекательными и перспективными, так как при прочих равных условиях позволяют улучшить исход ВП, приверженность к лечению, сократить продолжительность пребывания в стационаре и затраты на лечение. Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами при лечении инфекций респираторного тракта, представлен в таблице 4. ■

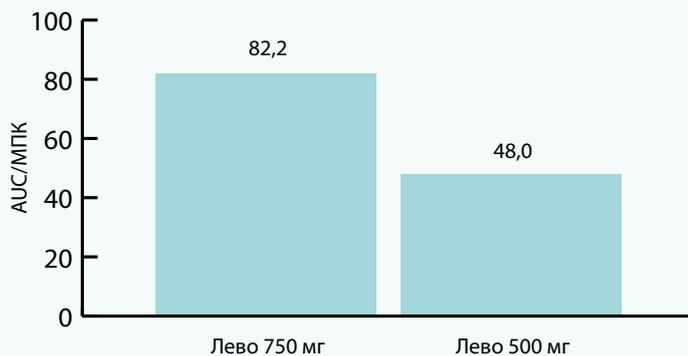


Рисунок 3. Соотношение AUC/МПК левофлоксацина в дозировках 750 и 500 мг

Таблица 4. Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами [28, 30, 37]

Препарат	Показание	Продолжительность, дни
Бензатинбензилпенициллин	Фарингит/тонзиллит	Однократно
Цефподоксим	Фарингит/тонзиллит	5–10
	Острый средний отит у детей	5
Цефтриаксон	Острый средний отит у детей	Однократно
Моксифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
Гемифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
Левофлоксацин 750 мг	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
	Острый синусит	5
Азитромицин	Обострение хронического бронхита	3 либо однократно
	Острый синусит	3 либо однократно
	Острый средний отит	3 либо однократно
	Внебольничная пневмония	3 либо однократно

Список литературы

- Mandell L., Richard G. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Доступно на: <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaatscap.html>.
- Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al, the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. – 2000. – 31: 383–421.
- Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009. Thorax. – 2009. – 64 (Suppl III): iii1–55.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – 17 (6): 1–59.
- Чучалин А.П. с соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 82 с.
- Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И. с соавт. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. Методические указания по лечению внебольничной пневмонии у военнослужащих. ПВКП имени Н.Н. Бурденко. – М., 2015. – С. 81.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внеболь-

# ЛЕВОЛЕТ



Dr.Reddy's

левофлоксацин

Таблетки 500 мг, 750 мг №10



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

**ЛЕВОЛЕТ** – респираторный антибиотик широкого спектра действия с биодоступностью – 99% (100)%:

- Инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
- Обострение хронического бронхита
- Внебольничная пневмония



# ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

Таблетки 500 мг, 750 мг №10



Dr.Reddy's



## Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой 250мг и 500мг

## Показания к применению:

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
- воспаления нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатит
- инфекции половых органов (в т.ч. урогенитальный хламидиоз,)
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
- септицемия, связанная с перечисленными выше показаниями

## Способ применения и дозы

Леволет в таблетках принимают внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. При синусите – 500 мг 1 раз в сутки; при обострении хронического бронхита - 250 -500 мг 1 раз в сутки. При пневмонии – по 250 – 500 мг 1-2 раза в сутки (500-1000мг/сутки). При инфекциях мочевыводящих путей – 250мг 1 раз в сутки. При инфекциях кожи и мягких тканей – по 250-500 мг внутрь 1-2 раза в сутки. При заболеваниях почек дозу снижают в соответствии со степенью нарушения функции: при клиренсе 20-50/мл – по 125-250 мг 1-2 раза в сутки; при 10-19мл/мин – 125 мг 1 раз в 12-48 часов; меньше 10мл/мин – 125 мг через 24 или 48 часов. Длительность лечения -7-10 (до 14) дней.

## Противопоказания:

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам
- эпилепсия
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

## Побочные действия:

Часто - тошнота, рвота, потеря аппетита, повышение активности ферментов печени (АлАТ, АсАТ), повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови, печеночные реакции, эозинофилия, лейкопения.

В некоторых случаях - головная боль, головокружение, оцепенение, сонливость, нарушение сна, боли в животе, диарея, нарушение пищеварения, гемолитическая анемия, панцитопения, поражения мышц (рабдомиолиз), зуд, покраснение кожи, повышение чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению, (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная многоформная эритема.

Редко - колит, в том числе псевдомембранозный (проявляется гемморагической диареей), парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство, состояния страха, приступы судорог, спутанность сознания, тахикардия, падение артериального давления, сосудистый коллапс, поражения сухожилий (включая тендинит), мышечная слабость, суставные и мышечные боли, разрыв сухожилий, нейтропения, тромбоцитопения (склонность к кровоизлияниям или кровотечениям)

Очень редко – анафилактические и анафилактоидные реакции, (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке), агранулоцитоз, гемолитическая анемия (учитывать при сахарном диабете), нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, расстройства движений, в том числе при ходьбе, обострение порфирии, ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности.

В единичных случаях – астения, очень редко – лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

## Лекарственные взаимодействия:

Действие Леволета снижают препараты, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, магний- и алюминийсодержащие антацидные средства и соли железа, препарат следует принимать не менее, чем за 2 часа до или после приема этих средств. Совместный прием Леволета и нестероидных противовоспалительных препаратов, теофиллина повышает судорожную готовность. Циметидин и препараты, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение Леволета. Леволет увеличивает период полувыведения циклоспорина. При сочетании Леволета с антагонистами витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови. Глюкокортикоиды повышают риск разрыва сухожилий. Алкоголь может усиливать побочные эффекты со стороны ЦНС (головокружение или оцепенение, сонливость, расстройства зрения), ухудшая реакционную способность и способность к концентрации внимания.

## Особые указания

Во время лечения необходимо избегать сильного солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения во избежание фотосенсибилизации. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Леволет и начать соответствующее лечение. При появлении признаков тендинита Леволет немедленно отменяют. У больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - риск развития гемолиза. При назначении Леволета больным сахарным диабетом необходимо учитывать возможность развития гипогликемии.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции почек, поскольку у таких больных увеличивается период полувыведения Леволета.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Отпускается по рецепту врача.

PK-ЛС-5-№016575 от 10.12.2015 до 10.12.2020, PK-ЛС-5-№016574 от 10.12.2015 до 10.12.2020

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!**

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК: 050057, г. Алматы, ул. 22 линия, д. 45, абонентский ящик №7, тел./факс: +7 727 3941294, 3941305

- ничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2009. – 11 (1): 66–78.
8. Aliberti S. et al. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* – 2010. – 36: 128–134.
  9. Li J., Winston L., Moore D., Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J. Med.* – 2007. – 120 (9): 783–90.
  10. Dimopoulos G., Matthaïou D., Karageorgopoulos D. et al. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs.* – 2008. – 68 (13): 1841–54.
  11. Dunbar L., Wunderink R., Habib M. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* – 2003. – 37 (6): 752–60.
  12. Scalera N., File T. How long should we treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis.* – 2007. – 20 (2): 177–81.
  13. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Antimicrob Chemother.* – 2002. – 49: 897–903.
  14. Ушкалова Е.А. Короткие курсы антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей. *Фарматека.* – 2007. – 3/4 (82). Доступно на: [http:// www.pharmateca.ru](http://www.pharmateca.ru).
  15. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Снижение стоимости антибактериальной терапии: от общих вопросов к анализу стратегий. *Российские Медицинские Вести.* – 2008. – 3 (13): 34–42.
  16. Guillemot D., Carbon C., Balkau B. et al. Low dosage and long treatment duration of b-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA.* – 1998. – 279: 365–70.
  17. Schrag S., Pena C., Fernandez J. et al. Effect of short-course high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. *JAMA.* – 2001. – 286: 49–56.
  18. Morris D., De Souza A., Jones J.A., Morgan W. High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious.* – 1991. – 10: 859–861.
  19. Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol.* – 1979. – 73: 235–240.
  20. CLinical efficacy of three days versus five days of oral amoxicillin for the treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. MASCOT group. *Lancet.* – 2002. – 360: 835–841.
  21. Three days versus five days treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomized controlled trial. ISCAP study group. *BMJ.* – 2004. – 328: 791–794.
  22. Лютина Е.И., Малаховский Ю.Е., Манеров Ф.К. Новые подходы к антибактериальной терапии внебольничной неосложненной пневмонии у детей. *Педиатрия.* – 1996. – 6: 89–91.
  23. Leophonte P., Choutet P., Gaillat J. et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Medecine et Maladies Infectieuses.* – 2002. – 32 (7): 369–381.
  24. Dunbar L., Khashab M., Kahn J. et al. Efficacy of 750 mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – 20 (4): 555–563.
  25. Shorr A., Khashab M., Xiang J. et al. Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir. Med.* – 2006. – 100 (12): 2129–2136.
  26. Shorr A., Zadeikis N., Xiang J. et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged  $\geq 65$  years with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* – 2005. – 27 (8): 1251–1259.
  27. <http://www.fda.gov>.
  28. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs.* – 2003. – 63: 2169–84.
  29. File T., Milkovich G., Tennenberg A. et al. Clinical implications of 750 mg, 5-days levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin.* – 2004. – 20: 9: 1473–1481.
  30. Noreddin A., Elkhatib W., Cunnion K., Zhanel G. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug, Healthcare and Patient Safety.* – 2011. – 3: 59–68.
  31. Anderson V., Perry C. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs.* – 2008. – 68 (4): 535–65.
  32. Torres A., Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – 13 (8): 1203–12.
  33. Zanel G., Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol.* – 2001. – 1: 459–463.
  34. Chien S., Wrong F., Flower C. et al. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750 mg and 1 gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Ibid.* – 1998. – 42: 885–888.
  35. Fish D., Chow A. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet.* – 1997. – 32: 101–119.
  36. Nightingale C. Appropriate use of antimicrobials: pharmacodynamic principles. *J. Respir Dis.* – 1999. – 20 (10): 13–18.
  37. Зайцев А.А., Макаревич А.М. Короткие курсы левофлоксацина в терапии внебольничной пневмонии. *Дыхание & Пульмонология и отоларингология.* – 2013. – 1: 1–4.
  38. Norredin A., Marras T., Sanders K. et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg, and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int. J. Antimicrob Agents.* – 2004. – 24: 5: 479–484.
  39. Khashab M., Xiang J., Kahn J. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – 22 (10): 1997–2006.
  40. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2111>.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2017 г., стр. 48–52.

УДК 616.248:616.233-002:616.233-007.271:615.234:615.217.34:577.175.53

## Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии



О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова  
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких – самые распространенные обструктивные заболевания респираторной системы. Хронической обструктивной болезнью легких страдают 230 млн. человек, бронхиальной астмой – 300 млн. человек в мире. Ежегодно от хронической обструктивной болезни легких умирают 200–300 человек в Европе и 2,74 млн. населения в мире, от бронхиальной астмы – 250 тыс. человек в год. Социальная и экономическая значимость этих заболеваний определяют необходимость глубокого изучения их сочетания у одного пациента. Каждому заболеванию присущи свои фенотипы, но у 10–20% больных присутствуют признаки как хронической обструктивной болезни легких, так и бронхиальной астмы. Несмотря на четкие диагностические критерии, в ряде случаев трудно провести границу между данными заболеваниями. Морфологической основой этих заболеваний является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителия, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций и приводящее к необратимой бронхиальной обструкции, присущей как тяжелой бронхиальной обструкции, так и хронической обструктивной болезни легких. Однако стратегии лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких имеют существенные различия, поэтому важно иметь четкие диагностические критерии для выделения различных фенотипов, в том числе сочетанного фенотипа бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Рациональная стартовая терапия синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких включает препараты, воздействующие на патогенетические механизмы обоих заболеваний, и представляет собой сочетание ингаляционных глюкокортикоидов с комбинированной бронходилатационной терапией –  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и пролонгированными антихолинергическими препаратами.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, воспаление.

DOI: 10.17750/KMJ2016-394

O.M. Uryasev, S.V. Faletrova, L.V. Korshunova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan

**Combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: features of etiology, pathogenesis, diagnosis, pharmacotherapy**

Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease are the most common obstructive diseases of the respiratory system. 230 million people suffer from chronic obstructive pulmonary disease, from bronchial asthma – 300 million people worldwide. Annually 200–300 people in Europe and 2,74 million of world population die from chronic obstructive pulmonary disease, from asthma – 250 thousand people a year. The social and economic significance of these diseases determine the need for in-depth study of their combination in the same patient. Each disease has its own phenotypes, but in 10–20% of patients, there are symptoms of both chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In spite of clear diagnostic criteria, in some cases it is difficult to distinguish these diseases. Morphological basis of these diseases is a chronic inflammation in the bronchial tree that causes damage to the epithelial continuity that initiates bronchoconstrictive reaction and leads to irreversible airway

obstruction attributable for both severe bronchial obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. However, the treatment strategy of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease has significant differences, it is important to have a clear diagnostic criteria to distinguish different phenotypes, including those of combined phenotype of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Rational starting therapy of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome includes drugs acting on the pathogenic mechanisms of both diseases, and is a combination of inhaled corticosteroids with combined bronchodilator therapy – long-acting  $\beta_2$ -agonists and long-acting anticholinergics.

**Keywords:** *bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, inflammation.*

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – два самостоятельных, наиболее часто встречающихся заболевания респираторной системы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ХОБЛ страдают 230 млн. человек, из них 11,8% мужчин и 8,55% женщин старше 40 лет [33]. Ежегодно от ХОБЛ умирают 200–300 человек в Европе и 2,74 млн. населения в мире [9]. По результатам «Исследования глобального ущерба от заболеваний», данная нозология к 2020 г. выйдет на 3-е место, а к 2030 г. – на 4-е место среди причин смерти (в 1990 г. ХОБЛ занимала 6-е место в структуре смертности) [35].

В течение длительного периода ХОБЛ затрагивала преимущественно мужчин. В настоящее время во всем мире возросло потребление табака женщинами, что привело к росту заболеваемости ХОБЛ среди женщин.

В мире около 300 млн. человек страдают БА – каждый 20-й житель планеты. Распространенность этого заболевания в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [10, 26]. По данным ВОЗ, летальность от БА составляет 250 тыс. человек в год. Исходя из результатов аналитико-прогностических исследований, не исключено, что при стремительных темпах урбанизации к 2025 г. БА разовьется дополнительно у 100–150 млн. человек [16].

Социальная и экономическая значимость ХОБЛ и БА определяют необходимость глубокого изучения их сочетания у одного пациента. Несмотря на четкие диагностические критерии, в ряде случаев трудно провести границу между этими заболеваниями [23, 32]. В 2014 г. впервые выделен синдром перекреста БА и ХОБЛ (СПБАХ), что дало

врачам возможность избегать как гипер- так и гиподиагностики БА и ХОБЛ.

У пациента может быть атипичный фенотип, пароксизмальные симптомы, но при этом присутствовать прогрессирующая обструкция, не полностью обратимая на фоне адекватной терапии, низкая эффективность стероидных противовоспалительных препаратов, в анамнезе длительный стаж курения, воздействие других факторов риска. В этой ситуации тяжелая форма БА может быть по ошибке расценена как ХОБЛ [3, 8, 11].

С другой стороны, у 20–30% больных ХОБЛ отмечают хороший ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК), выявляют эозинофилию мокроты – признаки, типичные для БА [19, 27]. Возможна выраженная вариабельность скорости снижения объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ). По результатам исследования «Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint (ECLIPSE)», у 50% пациентов с ХОБЛ  $ОФВ_1$  не отличается от возрастной нормы, при этом нередко ставят диагноз БА [22, 43, 45]. Именно в этих ситуациях правомочен диагноз сочетания БА и ХОБЛ.

Пациенты с данным синдромом имеют «свое лицо», свой особый фенотип. Термин «фенотип» предложен одним из основателей современной генетики, датским биологом В. Иогансенем в 1909 г. Фенотип – видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Фенотипизация в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики [18]. Как ХОБЛ, так и БА присущи разные фенотипы, которые могут модифицироваться по мере увеличения

длительности заболевания.

БА изучают много веков. Термин «бронхиальная астма» был введен Гиппократом (460–377 гг. до н.э.), он объединял все патологические состояния, сопровождающиеся удушьем. Греческий врач Артей Каппадокийский (I–II век до н.э.) около 1800 лет назад классифицировал БА и предпринял первую попытку выделить фенотипы этой болезни.

В настоящее время в повторных редакциях согласительного документа по диагностике и лечению БА (GINA – от англ. Global Initiative for Asthma) обобщен накопленный материал, касающийся всех аспектов этой болезни [29]. Выделено множество фенотипов заболевания.

У ряда больных БА характеризуется низким уровнем контроля течения заболевания, более высокой частотой обострений, сниженным ответом на ингаляционные ГК, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. При этом возникает необратимая бронхиальная обструкция, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхолегочной системы, на основании чего выделяют фенотип тяжелой БА (нейтрофильная, курильщика, резистентная к ГК) [16, 17, 40, 42].

Фенотипирование ХОБЛ также имеет свою историю. Длительное время эту болезнь называли хроническим обструктивным бронхитом или эмфиземой легких – в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. В последние десятилетия XX века ученые всего мира решили называть его везде одинаково – ХОБЛ.

В 2001 г. разработана программа глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики

этого заболевания (GOLD – от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Данный документ пересматривали в 2006, 2011, 2013 и 2014 гг. [19]. Уже в первой редакции GOLD было выделено три основных фенотипа ХОБЛ: бронхитический, эмфизематозный, смешанный.

В последующем были описаны другие фенотипы этого заболевания, отличающиеся выраженностью и характером воспаления, наличием сопутствующих заболеваний, ответом на терапию, вариабельностью бронхиальной обструкции [30]. В 2014 г. выделен фенотип сочетания БА и ХОБЛ, определено наличие ряда общих черт при различных механизмах развития данных заболеваний [9].

Согласно определению, приведенному в GINA, БА представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Оно определяется по наличию в анамнезе таких симптомов, как свистящие хрипы, одышка, вариабельное ограничение скорости воздушного потока на выдохе [10].

В GOLD редакции 2014 г. ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц и газов [9].

Морфологической основой обоих заболеваний является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителиального слоя, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций, приводящее к необратимой бронхиальной обструкции, присущей как тяжелой БА, так и ХОБЛ [15, 29]. При этом характер воспаления при БА и ХОБЛ имеет принципиальные различия.

При БА триггером становится сенсibiliзирующее вещество.

Воспалительный процесс охватывает все дыхательные пути, но физиологические последствия особенно ярко проявляются в бронхах среднего калибра, без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму легких. Воспаление характеризуется аллергическим, Th2-обусловленным фенотипом, то есть инфильтрацией эозинофилами и Т-хелперами 2-го типа. У курящих пациентов и пожилых больных при тяжелой БА возможна нейтрофильная инфильтрация стенок бронхов (не связанный с Th2 фенотип). Ограничение проходимости дыхательных путей может быть полностью или не полностью обратимо [10, 27].

При ХОБЛ триггером бывает раздражающее вещество. Воспаление локализовано в мелких дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму легких, приводит к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы легких. Происходит аккумуляция нейтрофилов, цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток и макрофагов [2, 6, 27]. У некоторых пациентов с ХОБЛ возможен смешанный характер воспаления с повышением уровня эозинофилов [9]. Ограничение проходимости дыхательных путей частично обратимо или необратимо.

Можно выделить общие факторы риска развития БА и ХОБЛ [9, 10, 14, 31].

#### I. Внутренние:

1) генетически детерминированная бронхиальная гиперреактивность;

2) нарушение роста и развития плода во время беременности;

#### II. Внешние:

1) ингаляционные воздействия – табачный дым, профессиональные вредности, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений, атмосферные загрязнители;

2) инфекции.

Особое внимание следует уделить воздействию табачного дыма. Среди лиц с неконтролируемой БА высока доля активных курильщиков. У курящего астматика риск

развития ХОБЛ выше, чем у некурящего, хотя суммарная интенсивность курения ниже по сравнению с людьми, страдающими только ХОБЛ [39].

В настоящее время накоплены данные, указывающие на то обстоятельство, что патофизиология тяжелой БА связана с малыми дыхательными путями. У курящих больных БА и у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ присутствуют выраженное воспаление и дисфункция малых дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания происходит поражение мельчайших бронхов, возникают структурные изменения в паренхиме, приводящие к гиперинфляции [7, 17].

Кроме того, табачный дым – источник оксидантов. Оксидативный стресс вызывает необратимые повреждения структур паренхимы легких вследствие дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз», приводит к гиперинфляции, нарушает местный иммунный ответ. Эти механизмы составляют основу развития ХОБЛ и способствуют формированию необратимого компонента обструкции при БА [14, 28, 36].

Сочетанные формы БА и ХОБЛ чаще всего развиваются при суммировании нескольких факторов риска, наиболее значимые из которых – курение, неадекватная терапия БА в дебюте заболевания, рецидивирующие респираторные инфекции. Однако реализация каждого отдельно взятого фактора зависит от генотипа пациента [31].

Схожесть симптомов зачастую вызывает трудности в диагностике и дифференциальной диагностике, особенно у курящих и пожилых пациентов, и как следствие – неверное определение тактики лечения больных.

Установлено, что в среднем у 10–20% больных присутствуют признаки и ХОБЛ, и БА, что становится взаимоотношающим фактором, приводящим к большей выраженности симптомов заболеваний. Сочетание БА и ХОБЛ проявляется более частыми и тя-

желыми обострениями, низким качеством жизни, прогрессирующим снижением ОФВ<sub>1</sub>, не полностью обратимой обструкцией, прогрессирующим снижением толерантности к физической нагрузке, преимущественно нейтрофильным воспалением в слизистой оболочке бронхов, снижением эффективности ГК, увеличением потребности в  $\beta_2$ -агонистах по сравнению с пациентами с ХОБЛ без БА такого же возраста с аналогичной степенью бронхиальной обструкции [16, 28, 33, 39].

В связи с различиями в диагностических критериях БА и ХОБЛ и отсутствием «золотого стандарта» в дифференциальной диагностике данные о распространенности сочетания этих двух заболеваний у одного пациента варьируют в широких пределах. Частота сочетания БА и ХОБЛ колеблется от 12,1 до 55,2% среди пациентов с ХОБЛ и от 13,3 до 61,0% среди пациентов с БА [44, 46]. Наличие признаков обеих нозологических форм вызывает трудности в диагностике и определении лечебной тактики.

Для более детального изучения особенностей течения сочетания ХОБЛ и БА разработаны рекомендации по ведению данной категории больных [39].

В 2014 г. был обозначен новый термин – ACOS (от англ. Asthma-CORD Overlap Syndrome – синдром перекреста БА и ХОБЛ). Научными комитетами GINA и GOLD на основании обзора литературы и соглашения экспертов разработан документ «Диагностика заболеваний с хроническим ограничением воздушного потока: БА, ХОБЛ и СПБАХ», в котором дано определение СПБАХ, доступно сформулированы критерии диагностики БА, ХОБЛ и СПБАХ и отражены подходы к тактике ведения больных [4, 12].

СПБАХ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, рядом признаков, ассоциированных с БА, и рядом признаков, ассоциированных с ХОБЛ. Следовательно, СПБАХ определяется чертами, характер-

ными одновременно для БА и ХОБЛ [34].

Основные положения, касающиеся подхода к ведению больных СПБАХ, можно представить следующим образом [4, 10, 34]:

- для СПБАХ характерны признаки БА и ХОБЛ;
- дифференциальная диагностика трудна у пациентов пожилого и старческого возраста, а также курильщиков;
- рекомендован поэтапный подход к постановке диагноза;
- начальную диагностику СПБАХ можно эффективно проводить на уровне медицинских учреждений первичного звена, по показаниям возможно направление пациента на специализированные исследования;
- стартовую терапию выбирают с учетом преобладающих симптомов в сторону того или иного заболевания.

Поэтапный подход к диагностике СПБАХ выглядит следующим образом [10, 34]:

- 1) выявление пациентов с хроническим заболеванием дыхательных путей;
- 2) дифференциальная диагностика БА, ХОБЛ и СПБАХ;
- 3) спирометрическое подтверждение хронического ограничения воздушного потока;
- 4) назначение стартовой терапии и оценка ее эффективности;
- 5) направление на специализированные исследования при наличии показаний.

Главным критерием диагностики СПБАХ служит наличие симптомов, характерных для обоих заболеваний:

- диагноз БА в анамнезе, аллергия и семейный анамнез БА и/или воздействие патогенных частиц;
- начало заболевания в возрасте 40 лет и старше;
- персистенция и вариабельность симптомов со стороны органов дыхания;
- отсутствие полной обратимости ограничения воздуш-

ного потока, улучшение показателей внешнего дыхания после бронходилататоров до отношения ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких <0,7;

- неуклонное прогрессирование заболевания, уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения;
- изменения на рентгенограмме, характерные для ХОБЛ.

Если три признака и более свидетельствует в пользу как БА, так и ХОБЛ, то высока вероятность СПБАХ [4, 10, 24, 34].

Чаще всего ХОБЛ развивается на фоне БА. Это, как правило, больные в возрасте старше 40 лет. В анамнезе у таких пациентов – длительное воздействие факторов риска: курение, профессиональные и бытовые вредности [19]. Заболевание при смешанном фенотипе протекает тяжелее, обострения развиваются чаще, чем при изолированных БА и ХОБЛ, снижается эффективность ГК, неуклонно прогрессирует дыхательная недостаточность [38].

Присоединение БА к ХОБЛ происходит реже. В данном случае появляются волнообразные симптомы, связанные с бронхиальной обструкцией, пароксизмальные ночные симптомы, повышается потребность в бронходилататорах [19].

Лежащий в основе БА и ХОБЛ воспалительный процесс определяет схожесть основных проявлений этих заболеваний в виде кашля, одышки, сухих хрипов. Однако подходить к выбору лекарственных препаратов следует с учетом морфологических особенностей воспаления при каждом заболевании [6].

При подозрении на наличие у больного СПБАХ лечение нужно проводить в соответствии с рекомендациями по лечению БА [10, 34]. Базисными препаратами для больных БА служат ингаляционные ГК в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия.

В основе развития СПБАХ лежит сочетание эозинофильного и

нейтрофильного воспаления, что нередко становится причиной снижения эффективности ингаляционных ГК. Применение бронхолитических средств возможно только в комбинации с ингаляционными ГК, так как при использовании их в виде монотерапии они будут маскировать прогрессирующее воспаление и могут привести к неконтролируемому течению БА.

Препаратами первой линии при ХОБЛ служат бронходилататоры или их комбинация с ингаляционными ГК. Последние также не используют в виде монотерапии, так как воспаление при ХОБЛ рефрактерно к ГК [5, 9].

Важное место в терапии обоих заболеваний занимают ингаляционные бронходилататоры длительного действия ( $\beta_2$ -агонисты) и длительно действующие антихолинергические препараты. Существует две основные фармакологические стратегии бронходилатации: прямая, осуществляемая посредством стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов, и непрямая – вследствие ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы [20]. Необходимо разобраться в рациональности, обоснованности, принципах назначения бронхолитиков различных групп отдельно и в комбинации при СПБАХ.

Решая вопрос о выборе бронхолитического средства, нужно учитывать распределение рецепторов к данному лекарственному препарату в бронхиальном дереве. Плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов одинакова в крупных и малых дыхательных путях. М-холинорецепторы имеют высокую плотность в крупных дыхательных путях и низкую в малых. Следует отметить, что вагусная иннервация малых дыхательных путей отсутствует, но М-холинорецепторы локализируются на всем протяжении трахеобронхиального дерева и активируются экстранейрональным ацетилхолином. Этим обусловлен бронходилатационный эффект

антихолинергических препаратов на уровне проксимальных и дистальных воздухоносных путей [41].

Доказано, что при тяжелой БА и ХОБЛ эффективность  $\beta_2$ -агонистов может снижаться вследствие сокращения количества активных  $\beta_2$ -адренорецепторов и уменьшения их чувствительности (особенно у пожилых пациентов). Важной особенностью М-холинорецепторов является то обстоятельство, что чувствительность их не меняется с возрастом. При ХОБЛ обратимый компонент бронхиальной обструкции контролируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Применение комбинации  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика имеет преимущества с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики.  $\beta_2$ -Агонисты усиливают расслабление бронхов, вызванное М-холиноблокаторами. Последнее в свою очередь уменьшает бронхоконстриктивное действие ацетилхолина, усиливая эффект  $\beta_2$ -агонистов [6]. Применение  $\beta_2$ -агониста совместно с холиноблокатором улучшает проходимость бронхов в большей степени, чем монотерапия.

До недавнего времени альтернативы  $\beta_2$ -агонистам длительного действия в комбинации с ингаляционными ГК не было. Фиксированная комбинация  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и ингаляционных ГК рациональна при лечении БА. Однако следует помнить, что контроль заболевания, особенно при тяжелой БА, достигается менее чем в половине случаев [12]. В одном европейском исследовании показано, что на фоне адекватной терапии частичный контроль заболевания был достигнут в 40,6%, неконтролируемое течение было отмечено в 17,8% случаев [37].

В ряде исследований последних лет установлена немаловажная роль холинергических механизмов в патогенезе БА. Доказано, что тонус парасимпати-

ческой нервной системы может повышаться вследствие воздействия табачного дыма, воспаления, инфекций [21]. Кроме того, доказано, что полиморфизм  $\beta_2$ -рецепторов может быть причиной неэффективности терапии адrenomиметиками [1, 13]. При БА с нейтрофильным фенотипом воспаления добавление к терапии холинолитика позволяет уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и предотвратить развитие тяжелых обострений.

Таким образом, рациональная стартовая терапия СПБАХ включает препараты, воздействующие на патогенетические механизмы БА и ХОБЛ, и представляет собой сочетание ингаляционных ГК с комбинированной бронходилатационной терапией –  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и пролонгированными антихолинергическими препаратами [5, 9, 23, 34].

Определяя дозу препаратов, не следует забывать о принципах лекарственной терапии: чем больше признаков БА – тем больше должна быть доза ингаляционных ГК [4]. Исходя из этого, при наличии неопределенности относительно диагноза можно выбрать самый безопасный вариант лечения и продолжать диагностический поиск [34].

Кроме фармакологического лечения, необходимо использовать другие виды терапии, проводить профилактические мероприятия, которые будут способствовать повышению контроля симптомов, предупреждению прогрессирования заболевания, улучшению качества жизни, снижению смертности: отказ от курения, легочная реабилитация, вакцинация, лечение сопутствующих заболеваний [10, 34].

Имея представления об особенностях течения сочетания БА и ХОБЛ, используя конкретные диагностические критерии, опираясь на рекомендации по ведению данной категории больных, можно достичь контроля над заболеванием, повысить качество жизни, снизить летальность. ■

## Список литературы

1. Авдеев С.Н. Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме. Эффективная фармакотерап. Пульмонолог. и оториноларингол. – 2014; 1 (18): 16–28. [Avdeev S.N. Efficacy and safety of Spiriva Respimat in patients with COPD and bronchial asthma. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya.* – 2014; 1 (18): 16–28. (In Russ.)]
2. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение. *Астма и аллергия.* – 2015; (1): 1–8. [Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. Phenotype of asthma with obesity: clinical features, diagnosis, treatment. *Astma i allergiya.* – 2015; (1): 1–8. (In Russ.)]
3. Белевский А.С. Основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы. *Астма и аллергия.* – 2015; (1): 15–18. [Belevskiy A.S. Understanding the etiology, pathogenesis and treatment of bronchial asthma. *Astma i allergiya.* – 2015; (1): 15–18. (In Russ.)]
4. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). *Практ. пульмонолог.* – 2014; (2): 12–19. [Belevskiy A.S. Cross over syndrome of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (based on a joint document of expert working groups and GINA GOLD). *Prakticheskaya pul'monologiya.* – 2014; (2): 12–19. (In Russ.)]
5. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы – лечебные возможности. *Астма и аллергия.* – 2014; (2): 13–16. [Belevskiy A.S., Knyazheskaya N.P. The combination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma-treatment possibilities. *Astma i allergiya.* – 2014; (2): 13–16. (In Russ.)]
6. Бродская О.Н. Беродуал – универсальный препарат для лечения обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. *Астма и аллергия.* – 2014; (4): 21–23. [Brodskaya O.N. Berodual – universal drug for the treatment of exacerbations of asthma and COPD. *Astma i allergiya.* – 2014; (4): 21–23. (In Russ.)]
7. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А. и др. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей. *Пульмонология.* – 2011; (2): 101–109. [Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Olysheva I.A. et al. Control over asthma: the role of small airways. *Pul'monologiya.* – 2011; (2): 101–109. (In Russ.)]
8. Визель А.А., Визель И.Ю. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. <http://www.consillium-medicum.com> (дата обращения: 15.01.2016). [Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.consillium-medicum.com> (Access date: 15.01.2016). (In Russ.)]
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD), пересмотр 2014 г. Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество. – 2014; 92 с. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive lung disease (GOLD), revision of 2014. Russ Ed.: *strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (GOLD), peresmotr 2014 g.* Transl. from English ed. by A.S. Belevskiy. – Moscow: Russian respiratory society. – 2014; 92 p. (In Russ.)]
10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2015 г. Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество. – 2015; 148 с. [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive lung disease (GOLD), revision of 2015. Russ Ed.: *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (GINA), peresmotr 2015 g.* Transl. from English ed. by A.S. Belevskiy. – Moscow: Russian respiratory society. – 2015; 148 p. (In Russ.)]
11. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы. *Астма и аллергия.* – 2013; (4): 11–18. [Drobik O.S., Biteeva D.V. Uncontrolled asthma – solutions. *Astma i allergiya.* – 2013; (4): 11–18. (In Russ.)]
12. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Бейлина В.Б. и др. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные М-холинолитики. – *РМЖ.* – 2014; (18): 1836–1842. [Zykov K.A., Agarova O.Ju., Beylina V.B. et al. New approaches to treating patients with a combination of bronchial asthma and COPD – focus on prolonged m-anticholinergics. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* – 2014; (18): 1836–1842. (In Russ.)]
13. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Эффективность тиотропия бромида в лечении пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология.* – 2014; (4): 112–116. [Ivanov A.F., Chernjak B.A. Effectiveness of tiotropium bromide in the treatment of patients with bronchial asthma. *Pul'monologiya.* – 2014; (4): 112–116. (In Russ.)]
14. Княжеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. *Consil. med.* – 2014; 16 (11): 13–17. [Knyazheskaya N.P. COPD therapy: indacaterol possibilities. *Consilium medicum.* – 2014; 16 (11): 13–17. (In Russ.)]
15. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. *Пульмонология.* – 2014; (6): 5–10. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knyshova V.V. et al. Features of the immune response regulation in patients with comorbidities of the chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Pul'monologiya.* – 2014; (6): 5–10. (In Russ.)]
16. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. – М.: Атмосфера. – 2011; 95 с. [Nenasheva N.M. *Bronkhial'naya astma. (Bronchial asthma).* – М.: Atmosfera. – 2011; 95 p. (In Russ.)]
17. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы. *Практ. пульмонолог.* – 2013; (4): 12–18. [Nenasheva N.M. Personalized therapy for bronchial asthma: realities and perspectives. *Prakticheskaya pul'monologiya.* – 2013; (4): 12–18. (In Russ.)]
18. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практ. пульмонолог.* – 2014; (2): 2–11. [Nenasheva N.M. Phenotypes of asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya.* – 2014; (2): 2–11. (In Russ.)]
19. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М.: ГОЭТАР-Медиа. – 2016; 189 с. [Ovcharenko S.I., Leshchenko I.V. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh. (Chronic obstructive pulmonary disease.)* – Moscow: GEOTAR-Media. – 2016; 189 p. (In Russ.)]

20. Синопальников А.И. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких: фокус на тиотропий. Пульмонология. – 2014; (6): 73–82. [Sinopal'nikov A.I. Anticholinergic drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: focus on tiotropium. Pul'monologiya. – 2014; (6): 73–82. (In Russ.)]
21. Терехова Е.П. Оптимизация бронхиальной астмы с использованием длительно действующего антихолинергического препарата тиотропия бромид. Consil. Med. Болезни органов дыхания. – 2014; (Прил.): 16–22. [Terekhova E.P. Optimization of bronchial asthma using long-acting anticholinergic drug tiotropium bromide. Consilium Medicum. Bolezni organov dykhaniya. – 2014; (Pril.): 16–22. (In Russ.)]
22. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести. Пульмонология. – 2014; (2): 55–59. [Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Predictors of severe breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease of moderate severity. Pul'monologiya. – 2014; (2): 55–59. (In Russ.)]
23. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. Земский врач. – 2015; (4): 5–13. [Uryasev O.M. Comorbidity of bronchial asthma and cardiovascular disorders. Zemskiy vrach. – 2015; (4): 5–13. (In Russ.)]
24. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы. Наука молодых. – 2014; (2): 133–140. [Uryasev O.M., Rogachikov A.I. Role of nitric oxide in regulation of respiratory system. Nauka molodykh – Eruditio Juvenium. – 2014; (2): 133–140. (In Russ.)]
25. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология. – 2015; 25 (1): 5–15. [Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L. et al. In search of the truth: what is asthma? Pul'monologiya. – 2015; 25 (1): 5–15. (In Russ.)]
26. Ходюшина И.Н., Урясьев О.М. Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой. Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2011; (2): 146–152. [Khodyushina I.N., Uryasev O.M. Ganges of hemodynamics in the patients bronchial asthma. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. – 2011; (2): 146–152. (In Russ.)]
27. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. – 2014; (3): 15–35. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya. – 2014; (3): 15–35. (In Russ.)]
28. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Пелевина И.Д. и др. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях. Врач. – 2013; (2): 22–24. [Shaporova N.L., Trofimov V.I., Pelevina I.D. et al. Late-onset asthma: specific features of its clinical presentation and management tactics in outpatient settings. Vrach. – 2013; (2): 22–24. (In Russ.)]
29. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Бронхиальная астма тяжелого течения. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. – 2014; (4): 3–6. [Shaporova N.L., Trofimov V.I., Marchenko V.N. Severe asthma. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. – 2014; (4): 3–6. (In Russ.)]
30. Шмелев Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. – 2013; (6): 79–84. [Shmelev E.I. Modern possibilities of correction of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya. – 2013; (6): 79–84. (In Russ.)]
31. Шмелев Е.И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Международ. мед. ж. – 2006; (3): 49–53. [Shmelev E.I. Combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Mezhduнародnyy meditsinskiy zhurnal. – 2006; (3): 49–53. (In Russ.)]
32. Bateman E.D., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N. et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? The Lancet Respir. Med. – 2015; 3 (9): 719–728.
33. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. – 2007; 370: 741–750.
34. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2014. <http://www.jinasthma.org> (access date: 15.01.2016).
35. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoSMed. – 2006; 3 (11): 442.
36. Matsumura Y. Inflammation induces glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma. Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med. Chem. – 2009; 8 (4): 377–386.
37. Minchtva R., Ekerljung L., Bjerg A. et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma—results from the population-based. West Sweden Asthma Study Respiratory Research. – 2014; 15: 79.
38. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (Ges EPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch. Broncopneumol. – 2012; 48 (7): 247–257.
39. Miravittles M., Soriano J.B., Ancochea J. et al. Characterisation of the overlap COPD – asthma phenotype. Focus on physican activity and health status. Respir. Med. – 2013; 107: 1053–1060.
40. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am. J. Respir Crit. Care Med. – 2010; 181: 315–323.
41. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. et al. COPD: maximization of bronchodilation. Multidiscip. Respir. Med. – 2014; (9): 50–60.
42. Skold C.M. Remodeling in asthma and COPD – differences and similarities Clin. Respir. J. – 2010; 4 (Suppl. 1): 20.
43. Tashkin D.P. Variations in FEV<sub>1</sub> decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and implecayions. Curr. Opin. Pulm. Med. – 2013; 19 (2): 116–124.
44. Tho N.V., Park H.Y., Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): diagnostic challenge. Respiriology. – 2015; (Oct. 8): doi: 10.1111/resp.12653 [Epub ahead of print].
45. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Chandges in forced expiratory volume in I second over time in CPTD. N. Engl. J. Med. – 2011; 365: 1184–1192.
46. Wurst K.E., Kelly-Reif K., Bushnell G.A. et al. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Respir Med. – 2016; 110 (Jan.): 1–11.

Впервые опубликовано в «Казанском медицинском журнале», №3, Т. 97, 2016 г., стр. 394–400.

# Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



**\* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж.

Подписка на сайте: [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

# Рациональный выбор муколитических препаратов у детей



**Л.Н. Скучалина**, д.м.н., профессор  
АО «Медицинский университет Астана», г. Астана

**Известные механизмы действия амброксола представляют этот препарат более значимым, чем просто муколитическое средство, открывая все новые грани возможного применения. Обширная доказательная база данных фармакодинамического и фармакокинетического профиля амброксола с высокой эффективностью и безопасностью является основанием для широкого его применения для детей с инфекционными и аллергическими заболеваниями респираторного тракта. Проведенное нами клиническое наблюдение по изучению эффективности и безопасности амброксола у детей с обострением бронхиальной астмы и выраженным кашлевым синдромом показало быстрый эффект препарата в виде появления продуктивного кашля с хорошим отхождением мокроты уже на 2–3-е сутки без побочных реакций на прием препарата.**

**Ключевые слова:** кашель, амброксол, бронхиальная астма, дети.

В структуре заболеваемости детского возраста отмечается бесспорное лидерство болезней органов дыхания как вирусных, бактериальных, так и аллергических. Воспаление дыхательных путей сопровождается компенсаторным увеличением слизеобразования. При этом изменяется состав трахеобронхиального секрета: удельный вес воды снижается и повышается концентрация муцинов с увеличением вязкости мокроты и снижением скорости ее проксимального продвижения по респираторному тракту. Увеличение вязкости бронхиального секрета способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках респираторного тракта, что создает благоприятные условия для их размножения. Изменение состава слизи сопровождается снижением и бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А (SIgA). Изменение реологических свойств мокроты и снижение мукоцилиарного транспорта, нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и снижению местной иммунной защиты дыхательных пу-

тей с высоким риском затяжного течения и хронизации воспалительного процесса [1–4].

Как экстренный механизм усиления очищающей функции бронхов и обеспечения нормального поступления воздуха в легкие возникает кашель [2, 5]. Одним из патогенетических механизмов развития кашля является образование вязкой трудноотделяемой мокроты. Ликвидации этого способствует рациональное применение средств, разжижающих мокроту и улучшающих бронхиальную проходимость. Следует различать понятия «лечение кашля» и «управление кашлем». Лечение кашля подразумевает его ликвидацию. В тех случаях, когда этиотропное и патогенетическое лечение невозможно или недостаточно, проводят симптоматическую терапию кашля – «управление кашлем», как возможность контролировать его и процесс отхождения мокроты. Надо уметь «управлять» кашлем, оптимизировать процесс удаления мокроты, используя рациональные методы терапии. В тех случаях, когда кашель ведет к удалению мокроты, подавлять его нецелесообразно. Устранение кашля как такового требуется лишь в редких случаях, когда он существенно нарушает жизнедеятельность больного [2,

5–7]. Эффективная терапия основного заболевания при кашле у детей должна заключаться не в подавлении кашля, а в его усилении – при условии перевода кашля из сухого непродуктивного в продуктивный. Очевидно, что необходимость подавления кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов у детей возникает крайне редко – при наличии сухого кашля, значительно снижающего качество жизни больного. Более того, при наличии у ребенка гиперпродукции вязкого секрета использование противокашлевого препарата может значительно ухудшить дренажную функцию бронхов, увеличить вероятность вторичного инфицирования, усугубить дыхательную недостаточность [4, 7, 8]. Следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия. Поэтому основные направления терапии при респираторных заболеваниях включают в себя мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса через изменение выработки

слизи, ее состава с разжижением мокроты, снижение ее адгезивности и/или взаимодействие с реснитчатым эпителием, противовоспалительной и, при необходимости, бронхолитической терапии и увеличение тем самым эффективности кашля. Выбор терапии кашля у детей следует начинать с устранения его причины. Эффективность терапии, прежде всего, зависит от правильно и своевременно установленного диагноза заболевания. И так, главный принцип симптоматического лечения кашля – не устранить, а повысить его эффективность [2, 5–7].

В настоящее время широко распространено использование мукоактивных препаратов, имеющих хороший профиль безопасности, часто возникают ситуации, затрудняющие индивидуальный их подбор. При этом понятие «мукоактивные соединения» ошибочно отождествляют с понятием «отхаркивающие» или «муколитические», которые являются лишь небольшой частью лекарственных средств, обладающих мукоактивным действием. Простая система классификации лекарств, основанная на предполагаемых механизмах действия, включает в себя отхаркивающие средства, муколитики, мукокинетики и мукорегуляторы. Отхаркивающие средства повышают секрецию муцинов и/или увлажнение слизи; муколитики снижают вязкость слизи, мукокинетики повышают «кинез» (от греч. *kinesis* – движение) слизи, эффективно увеличивая транспортабельность слизи с помощью кашля. Препараты, которые наиболее часто применяют при кашле с воздействием на мукоцилиарный клиренс, обладают принципиально разными характеристиками не только по механизму действия, но и точкам приложения [2, 5, 7].

Наиболее широкое применение в педиатрической практике имеют препараты амброксола, активного N-десметилового метаболита бромгексин-гидрохлорида, синтетического производного вазизина, экстрагированного из растения *Adhatoda vasica*. Его эффективность и безопасность в лечении заболеваний дыхательной системы у взрослых и детей представлена с позиции доказательной медицины [9–12]. Разнообразие форм препара-

тов амброксола привлекает их использование в педиатрической практике. Механизмы действия амброксола включают в себя разжижение мокроты за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение слизистого и серозного компонентов. Амброксол провоцирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, восстанавливая ее реологические характеристики, снижая вязкость и адгезию. Мукокинетиические свойства амброксола направлены на активность реснитчатого эпителия бронхов, препятствие их слипанию, что содействует эвакуации мокроты. Более того, амброксол восстанавливает функции модифицированных серозных и мукозных желез слизистой бронхов [8, 9].

Для амброксола продемонстрирован ряд дополнительных положительных свойств, повышающих его значимость, которые обобщены и систематизированы в экспертном анализе базы данных, охватывающей более 40 лет фармакологических исследований и клинического наблюдения [9].

K.J. Weissman и соавт. выявили статистически достоверное улучшение параметров функции внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшение гипоксемии на прием амброксола [13].

Доказано, что амброксол обладает противоотечным и противовоспалительным действием с ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин-2, фактор некроза опухоли), защищает против блеомин-индуцированного легочного токсина и фиброза [8, 9].

Антиоксидантный эффект его обеспечивается снижением концентрации активных кислородных радикалов и увеличением содержания супероксиддисмутазы [2, 8–9].

Амброксол стимулирует синтез и высвобождение сурфактанта пневмоцитами 2-го типа, изменяет характер продуцируемой слизи бокаловидными клетками, разжижает слизь без риска «затопления» альвеол, уменьшая адгезию бронхиального секрета, активизирует деятельность реснитчатого эпителия и обеспечивает защиту от бактериальной агрессии и раздражающих агентов [1, 6, 9].

Одним из очень важных свойств амброксола является действие на биопленки [10]. Свыше 90% всех бактерий существует на земле именно в форме биопленок. Влияние на биопленки опосредовано несколькими механизмами действия: в низкой концентрации амброксол снижает первичное присоединение микроорганизмов к поверхности слизистой, в более высокой – повышает концентрации антибактериальных препаратов в среде. Нарушение мукоцилиарного клиренса, наличие персистирующего воспаления, ведущего к повреждению эпителия и снижению эффективности местных механизмов защиты, облегчает формирование биопленок – амброксол нормализует данный механизм защиты [9, 10].

Существенным преимуществом амброксола является его синергизм с антибактериальными препаратами: способствует повышению концентрации антибиотиков в бронхоальвеолярном секрете и в зоне воспалительных очагов инфекций в легких [1–2, 8–9], при этом наблюдается увеличение скорости пассивной диффузии антибиотиков из плазмы крови в легочную ткань. Взаимодействие амброксола с амоксициллином, эритромицином и цефалоспорином приводит к увеличению концентрации антибактериальных препаратов в бронхоальвеолярном секрете больных [9].

Экспериментальные исследования показали, что в ранней фазе вирусной инфекции амброксол повышает уровень эндогенных ингибиторов протеаз в жидкости, выстилающей воздухоносные пути, что значительно уменьшает размножение вирусов гриппа. У инфицированных вирусом гриппа А амброксол стимулирует выработку сурфактанта, иммуноглобулинов А и G, усиливает выраженность клеточного иммунного ответа и подавляет уровни воспалительных цитокинов, TNF-альфа и IFN-gamma. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, возможно ли его применение для лечения или профилактики вируса гриппа у людей [11].

В опубликованном в 2014 г. мета-анализе указана эффективность амброксола как местного анальгетического препарата для уменьшения боли в горле [9, 11].

Учитывая частоту встречаемости бронхиальной астмы у детей, значительное нарушение качества жизни из-за кашлевого синдрома, нами проведено клиническое изучение эффективности и безопасности амброксола у 30 детей в возрасте от 4 до 8 лет со впервые установленным диагнозом бронхиальной астмы. Во всех случаях имело место: наследственная отягощенность по аллергии, наличие в анамнезе пищевой аллергии и/или атопического дерматита, аллергического ринита. Отмечалась периодичность обструктивного синдрома в виде навязчивого приступообразного кашля в дневное и ночное время, дистанционных сухих хрипов или хрипящего-свистящего дыхания с положительной реакцией на ингаляции бронхолитиков. Прием отхаркивающих и муколитиков – без видимого улучшения. Более того, часть больных принимали препараты, подавляющие кашель и отхаркивающие одновременно. Основным поводом для беспокойства был длительный упорный кашлевой синдром. Всем больным назначена базисная терапия в виде будесонида или флутиказона, в острый период комбинация фенотерола гидробромида и ипратропия бромиды. Кроме того, 18 больным рекомендован амброксол (основная группа), 12 детей без муколитиков составили группу сравнения. За 14 дней до исследования дети не получали мукоактивные

средства. Амброксол использовали в обычных терапевтических дозах. Вначале препарат использовали ингаляционно на физиологическом растворе 2 раза в сутки (утром и через 6–8 часов) длительностью 5–7 дней. Через 30 минут и 2 часа проводили вибрационный массаж грудной клетки с откашливанием. После появления продуктивного кашля переходили на прием препарата внутрь еще на 3–5 дней. Анализ эффективности амброксола оценивали по срокам появления продуктивного кашля, его интенсивности и частоте, вязкости и легкости отделения мокроты. Лишь в 2-х случаях из 18 отмечено усиление кашля в ночное время. Анализ ситуации показал, что ингаляцию амброксола проводили перед сном, что, естественно, вызвало кашель, поскольку максимальная концентрация препарата наступает через 1–3 часа. Ни в одном случае применение амброксола не спровоцировало и не усилило бронхиальную обструкцию. По срокам появления продуктивного кашля: среди больных основной группы на 2–3-и сутки отмечена более легко отделяемая мокрота за короткий промежуток времени, что отразилось на самочувствии детей; во второй группе малопродуктивный навязчивый приступообразный кашель сохранялся до 5–6 дней. Назначение амброксола в комплексной терапии бронхиальной астмы способствует более бы-

строму разрешению кашлевого синдрома за счет основного действия и ряда дополнительных механизмов, включая противовоспалительное и антиоксидантное действие. Способность амброксола подавлять высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток способствует уменьшению бронхиальной гиперреактивности.

Итак, амброксол известен более 40 лет, в настоящее время открываются все новые механизмы его действия, что делает этот препарат гораздо более значимым, чем просто муколитическое средство, открывая все новые грани возможного применения. Обширная база данных о фармакодинамическом и фармакокинетическом профиле амброксола вместе с доказательством безопасности и эффективности показывает, что он представляет собой действенный препарат для лечения заболеваний респираторного тракта, что служит основанием для его широкого применения. Проведенное нами клиническое наблюдение по уточнению эффективности амброксола у детей с бронхиальной астмой в период обострения с использованием препарата Амбробене® показало положительный эффект препарата в виде появления продуктивного кашля с хорошим отхождением мокроты уже на 2–3-е сутки без побочных реакций на прием препарата. ■

#### Список литературы

1. Зайцева О.В., Чечкова О.Б., Пронина С.В. и др. Результаты изучения эффективности Амбробене® в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей. Педиатрия. – 2003. – №1. – С. 80–85.
2. Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Рощина А.К. и др. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. – РМЖ. – 2012. – №3. – С. 169–1734.
3. Косенко И.М. Рациональная фармакотерапия респираторных заболеваний у детей. Архив журнала. – 2012. – С. 2–12.
4. Ревякина В.А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии. Педиатрия. – 2016. – №2.
5. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей. Педиатрия. – Том 90. – №2. – 2011. – 6.
6. Петровская М.И. Лекарственные средства в лечении кашля у детей: сравнительная характеристика Вопросы современной педиатрии. – 2013; 12 (4): 154–158.
7. Косенко И.М. Кашель у детей – рациональный подход к лечению. Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Том 12 (1). – С. 141–148.
8. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Ингаляционная терапия раствором амброксола (Лазолван®): преимущества, особенности применения, эффективность. – РМЖ. – 2014. – 21. – С. 1530–1535.
9. Малерба М., Раньоли М. Амброксол в 21 веке: Фармакологическое и клиническое обновление. Pzza Spedali Civili 1, 25100.
10. Зыков К.А., Агапов О.Ю., Соколов Е.И. Новые возможности применения амброксола в пульмонологии: влияние на биопленки. Болезни органов дыхания. – 2014; 01: 27–32.
11. Янг Б., Яо Д.Ф., Ohuchi M. et al. Амброксол подавляет пролиферацию гриппа вируса в дыхательных путях мыши путем увеличения противовирусные уровни фактора DOI: 10,1183/09031936.02.00253302.
12. Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
13. Weissman K., Niemeyer K. Arzneim. Forsch./Drug Res. – 1978, 28 (1), Heft 1, 5a Principi N., Zavattini G. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. Int. J. Pharm. Res. – 1986. – VI (5).

Размещено при поддержке компании Тева.

# 5 жөтелге қарсы әсер! 5 Действий! против кашля

**Қолданылуы** Амбробене® қақырықтың белінуі мен түсуі бұзылатын жедел және созылмалы бронхитпен, бронхитпен, ауруларда секретолитикалық терапия мақсатында қолданылады: - жедел және созылмалы бронхиттер, пневмонияда - қақырықтың түсуі қиындайтын бронх демкішесінде - бронхоэктатикалық ауруда. **Жағымсыз әсерлері** Сирек – ауыздың құрғауы, гастралгиялар, жүрек айнуы, қусу – әлсіздік, бас ауыруы - асқын сезімталдық реакциялары (тері бөртпесі, бетін ісінуі, диатез, қышыма) - дене қызуы. **Өте сирек** – анафилактикалық шақты қоса аллергиялық реакциялар.

**Қолдануға болмайтын жағдайлар** - амброксолға және/немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық - жүктіліктің I триместрі – асқозан мен он екі елі ішектің айырмалы ауруы - анафилактикалық шақты қоса аллергиялық реакциялар. - Шәрбат: 2 жасқа дейінгі балалар. **Дәріханалардан босатылу шарттары** Рециптіс, КР-ДЗ-5-№004012 14.06.2016 ж. жарамдылық мерзімі шектеусіз. 21.10.2016 ж. №899 ҚОРЫТЫНДЫ

**Показания к применению** Амбробене® применяется с целью секретолитической терапии при острых и хронических бронхопневмонических заболеваниях, при которых нарушается выделение и отхаркивание мокроты: - острое и хроническое бронхиты, пневмония - бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты - бронхоэктатическая болезнь. **Побочные действия** Редко – сухость во рту, гастралгии, тошнота, рвота - слабость, головная боль - реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отек лица, диатез, зуд) - жар. Очень редко – аллергические реакции, включая анафилактический шок.

**Противопоказания** – повышенная чувствительность к амброксолу и/или другим компонентам препарата - I триместра беременности - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки - аллергические реакции, включая анафилактический шок. - Сироп: Детский возраст до 2 лет. **Условия отпуска из аптек** Без рецепта. РК-ЛС-5-№004012 от 14.06.2016 г. без ограничения срока действия. ЗАКЛЮЧЕНИЕ №899 от 21.10.2016



TEVA

- 1 Қақырықты сұйылтады  
Разжижает мокроту
- 2 Өкпеден қақырықты шығарады  
Обеспечивает вывод мокроты из легких
- 3 Ұсақ бронхтардың өткізгіштігін жақсартады  
Улучшает проходимость мелких бронхов
- 4 Жергілікті анестезиялық әсері бар  
Обладает местноанестезирующим действием
- 5 Жөтелді жеңілдетеді  
Облегчает кашель



Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасы жөніндегі шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы: «ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050040, Алматы қ., Ең-Фароби аты, 19, Нұрлы-Толу 6С, ТБ, 603 жекпе, телефон: (727) 311 07 15, факс: (727) 311 07 34, e-mail: Safety.Kazakhstan@ratiopharm.com  
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): ТОО «ратиофарм Қазақстан», 050040, г. Алматы, пр. Ең-Фароби, 19, 611 Нұрлы-Толу, ТБ, офис 603. Телефон: (727) 3110715, Факс: (727) 3110734, e-mail: Safety.Kazakhstan@ratiopharm.com

ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА НҰСҚАУЛЫҚТЫ МҰҚИАТ ОҚЫП ШЫҒЫҢЫЗ / ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

# Антибиотики – используйте осторожно!



**Д.Д. Мусабекова** – начальник регионального отдела Центра рационального использования лекарственных средств РЦРЗ МЗ РК, г. Алматы

Рациональное назначение антимикробных препаратов имеет особенно важное значение, так как нерациональное применение антибиотиков может привести к неблагоприятным последствиям для пациента, и представляет угрозу для общества в целом, являясь одной из основных причин возникновения антибиотикорезистентности микроорганизмов. Антибиотикорезистентность значительно затрудняет, а подчас и препятствует успешному лечению инфекционных заболеваний, которое оборачивается не только отсутствием положительного терапевтического эффекта, но и значительным ростом финансирования здравоохранения.

*«Если мы не будем решать эту проблему, то через 20 лет мы вернемся в 19 век, когда после самых обычных операций пациенты будут умирать от обычных инфекций»  
Главный медицинский офицер Великобритании, профессор Салли Дэвис*

История антибиотиков насчитывает чуть более 70 лет, начало этой истории положил

**Александр Флэминг** — британский бактериолог, который выделил **Пенициллин** из плесени.

**"Антибиотик"** антибиос, переводится с древнегреческого ("анти" - против, "биос" - жизнь).

**Антибиотики** – величайшее достижение человечества. После их открытия, эффективно лечатся смертельные заболевания - холера, дизентерия, воспаление легких и т.д. Наступила Эра антибиотиков.

**Антибиотикорезистентность - привыкание микробов к лекарственным препаратам**

На протяжении многих лет человечество применяет антибиотики для борьбы с болезнями. Все это время микроорганизмы менялись и научились вырабатывать устойчивость к антибиотикам.

Данный феномен затрагивает все слои населения, без разделения на возрастные, социальные или этнические группы

Это одна из сторон резистентности к антибиотикам. С другой стороны, инфекции, вызываемые резистентными бактериями, обычно ведут к появлению затяжных форм течения различных заболеваний, укорачиванием периодов ремиссии, более длительной госпитализации и высокой летальности. Игнорирование проблемы антибиотикорезистентности чревато не только медицинскими, но и серьезными экологическими последствиями. Антибиотикорезистентные микроорганизмы представляют опасность как с точки зрения медицины, так и с точки зрения экологии для разных групп людей, разделенных временем и пространством.

Согласно определению ВОЗ, рациональное использование ЛС – это правильное, соответствующее и надлежащее использование ЛС. Рациональное использование означает, что пациенты получают надлежащие лекарственные препараты в правильных дозировках, на соответствующий период времени и с наименьшими затратами для себя и общества. Следует отметить, что именно антибиотики являются практически единственной группой ЛС, которая почти в 50% случаев применяет-

## Причины развития устойчивости микробов к антибиотикам

- Человеческий фактор;
- Избыточное назначение антибиотиков;
- Неправильное (нерациональное) использование антибиотиков;
- Самостоятельное
- Назначение антибиотиков



В рамках Педагогического центра проведён опрос среди населения, на тему: «Что вы знаете об устойчивости к антибиотикам?», по анкете, разработанной Всемирной организацией здравоохранения. Что выяснилось?

- Пациенты слабо разбираются в правилах применения антибиотиков;
- Необходимо проведение масштабной разъяснительной работы среди населения, с целью привития правильных навыков применения антибиотиков;
- Присутствует понимание солидарной ответственности населения за распространение антибиотикорезистентности

## Что может сделать каждый из нас?

- ✓ Не использовать антибиотики в режиме самолечения, без назначения врача;
- ✓ Не принимать антибиотики для лечения вирусных инфекций;
- ✓ Не принимать антибиотики «для профилактики», «чтобы ничего не случилось», «для подстраховки»;
- ✓ Не бросать пить антибиотик при первых признаках улучшения, а полностью оканчивать курс лечения, прописанный врачом;
- ✓ Не менять дозировку антибиотика, прописанную врачом;
- ✓ Если курс лечения окончен, а антибиотик остался, не стоит допивать остатки «потому что дорогой и жалко выкидывать»;
- ✓ Не передавайте антибиотик, прописанный вам, другим людям;
- ✓ Если доктор не назначил вам антибиотик, это не значит, что ему жалко – это значит, что он вам не показан. Не стоит упрашивать его, жаловаться и бежать к другим докторам.



Человек может помочь в противодействии развитию устойчивости посредством использования антибиотиков только в том случае, когда они назначаются врачом.



**Помните, откуда произошло название - «anti bios» - против жизни!**

ся нерационально и необоснованно. Еще в 1970 г. И.А. Кассирский писал о проблеме резистентности микроорганизмов: «...Антибиотики продолжают действовать. Чаще всего в резистентности виноваты больные или врачи – надо уметь применять антибиотики...».

Часто нерациональное и необоснованное назначение антибиотиков исходит от самих пациентов, когда они применяют самостоятельно, по наитию, без консультации врача и опираясь на мнение отзывов таких же пациентов в интернете на то или иное ЛС. Нередко антибиотики применяют по совету провизоров, работников аптек, хотя известно, что антибиотики – назначаются строго по рецепту. Нерациональное и необоснованное назначение антибиотиков может исходить от врачей в тех случаях, когда антибиотики назначаются при отсутствии показаний; в случаях необходимости назначения антибиотиков, но при этом неправильно выбран препарат, способ и кратность его введения, доза или длительность терапии, некорректно оценивается эффективность терапии. ■



В 2015 году на 68 сессии **Всемирной ассамблеи здравоохранения** был принят **глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.**



**Лекарственный центр**  
**8 800 080 88 87**  
**www.druginfo.kz**  
**e-mail: [druginfo-kz@mail.ru](mailto:druginfo-kz@mail.ru)**

УДК 616.13/.14-002.7-036.865

# Клинико-экспертный случай эозинофильного гранулематозного васкулита

В.М. Каретникова – к.м.н., ассистент

И.Л. Петрунко – д.м.н., профессор

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск

**В статье представлен сложный клинико-экспертный случай эозинофильного гранулематозного ANCA-негативного полиангиита, демонстрирующий затруднения при проведении медико-социальной экспертизы, т.к. в действующих нормативных документах не предусмотрен системный васкулит. Поэтому количественная оценка стойких функциональных нарушений при представленном многосистемном поражении проводилась индивидуально по наличию выраженных нарушений функции дыхания (70%) и поражению центральной и периферической нервной системы.**

**Ключевые слова:** эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, медико-социальная экспертиза, инвалидность.

V.M. Karetnikova – С.М. Sc., Teaching Assistant, I.L. Petrunko – D.M.Sc., Professor

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk

## Clinical expert case of eosinophilic granulomatous vasculitis

The article is an example of individual approach to medical-social examination (MSE) of the patient with eosinophilic granulomatous with polyangiitis (EGPA) that represents the difficulty in the absence of a strictly regulated order of the criteria in systemic vasculitis. Implications of illness at the patient were presented by bronchial asthma, a bilateral hydrothorax, pericarditis, displays of polyneuropathy, and eosinophilia. Therapy by Prednisolonum of 40 mg in within a year has not allowed to achieve reduction of process activity. The hydrothorax recurred. There were signs of central nervous system impairment; the psychiatrist diagnosed organic emotional and labile disorder of vascular genesis with moderate emotional-volitional and mnesic-intellectual decrease. When conducting MSE there were difficulties at quantitative assessment of disturbances, due to the lack of EGPA in the annex to the existing order. Therefore, the decision to establish the second group of disability has been made by specialists of MSE bureau. As the patient suffers from recurrent hydrothorax, a pulmonitis, persistent obstruction of bronchi of average degree of expression, the anoxemia that is indirectly determined by depression of a saturation of oxygen to 94%, expressed respiration dysfunction (70%) has been established, as well as impairment of CNS and the peripheral nervous system. The forecast for convalescence is adverse. The forecast for life – rather favorable, because the heart and kidneys are not affected.

**Keywords:** eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, medical and social assessment, disability.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) относится к группе системных васкулитов, включающей гетерогенные заболевания, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления обусловлены типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и активностью системного воспаления (СВ). При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ранее часто называемом в литературе синдромом Черджа-Строса) в патологический процесс вовлекаются преимущественно сосуды мелкого

калибра. Для него характерно эозинофильное, гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибров [3, 5].

В клинической практике установление диагноза системного васкулита практически всегда затруднено и долговременно, пациент в течение нескольких месяцев (иногда лет) может наблюдаться у многих специалистов до верификации диагноза [1], как и демонстрирует представляемый клинический случай.

В нашем клиническом примере имелся продолжительный анамнез

до установления диагноза. Как и в описываемых в литературе большинстве случаев [1], пациентка М., преподаватель музыки, 1969 года рождения, заболела в среднем возрасте: с 42 лет беспокоили приступы удушья, была диагностирована бронхиальная астма неуточненной генеза, проводилась базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами в высоких дозах и длительно действующими (β-адреномиметическими) средствами без достижения контроля над заболеванием. В возрасте 45 лет на фоне трехдневного приема азитромицина после экстракции зубов

появился кожный синдром в виде отека стоп и кистей с зудом, в крови была выявлена эозинофилия (10%). У части больных описаны случаи активации системного процесса приемом лекарств (в том числе антибиотиков и, в частности, азитромицина [8]), которые, наряду с инфекциями, вакцинами и аллергенами, принято считать триггером развития заболевания [1, 5]. В тот же период времени женщину стали беспокоить выраженная слабость ног, парестезии в стопах и кистях, а также одышка. Проведенное рентгенологическое исследование грудной клетки выявило инфильтративные изменения в легких, малый двусторонний гидроторакс, гидроперикард. При первичной госпитализации в кардиологическое отделение областной больницы был заподозрен системный процесс, в связи с чем пациентку направили в специализированный городской ревматологический стационар.

При обследовании в ревматологическом центре выявлены полисерозит (плеврит и перикардит), полинейропатия (множественная мононейропатия токсико-аллергического генеза в рамках системного васкулита). Частота встречаемости серозитов различных локализаций отдельно в литературных данных не указана, вовлечение в патологический процесс легких намного чаще (91–100%) проявляется бронхиальной астмой. Нейропатией страдают до 55–71% пациентов с ЭГПА [3, 5]. При этом в структуре периферических нейропатий инфекционно-аллергический генез имеет место в 19% [6]. Вялый тетрапарез с преимущественной заинтересованностью нижних конечностей, инфильтрат в легком (пульмонит) и эозинофилия крови (31%) в сочетании с бронхиальной астмой позволили предположить у больной системный эозинофильный васкулит. В плевральной жидкости также обнаружены в большом количестве эозинофилы (33%). Обследование на аутоантитела показало отрицательный резуль-

тат, что встречается меньше чем в половине случаев ЭГПА [5, 7] (антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антитела класса IgG к фосфолипидам, антитела класса IgM к фосфолипидам, антиядерные антитела не превышали референтных значений). То есть пациентка относится RANCA-негативному типу ЭГПА с преобладанием клиники эозинофильной инфильтрации в органы и ткани [1]. Проведенная пульс-терапия 1000 мг метилпреднизолона с последующим переходом на пероральный прием (40 мг в сутки) позволила добиться клинического улучшения (снижение эозинофилии крови с 31 до 12,6%, уменьшение одышки). Однако сохранялся инфильтрат в легком, плеврит, проявления полинейропатии. В связи с этим рекомендовалось продлить прием преднизолона (40 мг в сутки) на 4 недели с последующим рентген-контролем и определением дальнейшей тактики.

Временная нетрудоспособность составила около 5 месяцев. Пациентка после выписки была впервые направлена на медико-социальную экспертизу (МСЭ) и при освидетельствовании признана инвалидом второй группы на 1 год. На протяжении года сохранялась эозинофилия периферической крови 10–16%. На МСКТ органов грудной клетки от 30.05.2016 г. двусторонний гидроторакс, минимальный перикардит. Пациентка была госпитализирована в отделение торакальной хирургии, проведены торакоцентез и эвакуация жидкости. Выписана с положительной динамикой. При повторном осмотре у невролога выявлено снижение чувствительности в конечностях по дистальному типу, изменение походки (паретическая); диагностированы дисметаболическая дистальная сенсомоторная нейропатия, умеренно выраженный парез разгибателей стопы. В связи с активностью СВ (о чем свидетельствуют рециди-

вирующий пульмонит, плеврит, эозинофилия крови) продолжена глюкокортикостероидная терапия (40 мг/сутки) на 2 месяца с последующим снижением дозы до поддерживающей (10 мг/сутки). На фоне лечения в течение года больная отмечала незначительное улучшение – уменьшение слабости, одышки. Сохранялись приступы инспираторного удушья до 1 раза в неделю, которые она купировала самостоятельно беродуалом. Одышка беспокоила при повседневной бытовой нагрузке. Периферическая сатурация венозной крови – 94%. Постоянно ощущает парестезии и судороги, слабость в нижних конечностях, шаткость походки, что привело к ограничениям передвижения: возможность ходьбы только с опорой на трость. Беспокоят также неустойчивость настроения, эмоциональная несдержанность, плаксивость, снижение памяти и рассеянность внимания. Осмотрена психиатром, заключение: органическое эмоционально-лабильное расстройство сосудистого генеза (васкулит) с умеренным эмоционально-волевым и мнестико-интеллектуальным снижением. В динамике выявлены следующие патологические изменения: в периферической крови сохраняется эозинофилия до 10%, при УЗИ грудной клетки – двусторонний гидроторакс (ширина слева до 6 см, справа – до 4 см).

Согласно литературным данным [3, 5], более чем у 90% пациентов после противовоспалительной терапии (глюкокортикостероидами) удается добиться ремиссии, которая сохраняется год и более. Но, по-видимому, у нашей пациентки активность процесса и поражение легких, периферической нервной системы, ЦНС не позволили добиться ремиссии, несмотря на проведенную пульс-терапию и продолжающуюся пероральную глюкокортикостероидную терапию на протяжении года. По представленным обзорам последних лет [7, 9] рецидивы и высокая активность больше ха-

рактерны для ANCA-позитивных пациентов. Наша больная – ANCA-негативная. Среди преобладающей симптоматики в случае рецидивов наиболее часто в исследованиях указывались легочные проявления (чаще трудноконтролируемая астма и пневмониты – до 81%) и моно-полиневриты (36%), а в представленном клиническом случае также имелся и плеврит. Согласно действующим Федеральным клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов РФ от 2013 года, вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (а именно легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы) является показателем высокой активности системного васкулита и требует проведения активного патогенетического лечения. Таким образом, у нашей больной можно констатировать неизменно высокую активность на протяжении двух лет и отсутствие эффекта от стандартной терапии.

По истечении срока установленной ранее второй группы инвалидности пациентка в декабре 2016 г. направлена на повторное освидетельствование МСЭ с диагнозом: Системный эозинофильный васкулит, рефрактерное течение, пульмонит, эозинофилия. Рецидивирующий двусторонний гидроторакс. Дистальная сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей, умеренно выраженный нижний парапарез (код по МКБ-10 М 31.8). Бронхиальная астма неуточненного генеза, средней степени тяжести, персистирующее частично контролируемое течение на фоне базисной терапии. ДН I. Органическое эмоционально-лабильное расстройство сосудистого генеза (васкулит) с умеренным эмоционально-волевым и мнестико-интеллектуальным снижением.

При повторном освидетельствовании 1 декабря 2016 года возникли трудности в принятии экспертного решения, т.к. в приложении к действующему приказу Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. №1024н не указана количественная

оценка степени выраженности нарушений вследствие эозинофильного васкулита [4]. Она приведена только для системных заболеваний соединительной ткани (в том числе васкулитов, ассоциированных с ними, – только для системной красной волчанки), и основным критерием является активность заболевания. Количественную оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных болезнями органов дыхания, представленными в классе X болезней, и патологией с поражением преимущественно органов дыхания, представленной в других классах болезней, рекомендовано устанавливать преимущественно по степени выраженности дыхательной недостаточности (ДН). При этом в приказе нет указаний на то, какую классификацию выраженности ДН необходимо использовать, и для астмы она не характерна. Имеются отдельные работы, предлагающие количественно оценивать степень выраженности стойких нарушений функции дыхания при бронхиальной астме по другим критериям [2]. Решение пациентке вынесено в соответствии с пунктом 4 Приказа №1024н, указывающим, что если приложением к классификациям и критериям основных видов стойких расстройств функций организма человека не предусмотрено на количественная оценка степени выраженности стойких нарушений той или иной функции организма человека, имеющихся у освидетельствуемого лица, то в процентном выражении она устанавливается федеральным государственным учреждением МСЭ исходя из клинико-функциональной характеристики заболеваний, последствий травм или дефектов, обусловивших вышеуказанные нарушения, характера и тяжести осложнений, стадии, течения и прогноза патологического процесса.

В связи с наличием у больной рецидивирующих гидротораксов, пульмонита, персистирующей обструкции бронхов средней степени выраженности, гипоксемии, кос-

венно определенной по снижению сатурации до 94%, установлено наличие стойких выраженных (70%) нарушений функции дыхания, а также умеренных нарушений сенсорных и статодинамических функций, приводящих к ограничениям способности к самообслуживанию второй степени, способности к трудовой деятельности второй степени, способности к передвижению первой степени.

На основании вышеуказанного больной установлена вторая группа инвалидности сроком на 1 год. Разработана индивидуальная программа реабилитации и абилитации, включающая медикаментозное лечение, использование опоры при ходьбе (трость опорная), ортопедической обуви. Учитывая специальность пациентки (преподаватель музыки), трудовая деятельность рекомендована только в специально созданных условиях. Но трудонаправленность у больной отсутствует.

В современных публикациях, посвященных ЭГПА, имеются положительные примеры индукции ремиссии у пациентов с рефрактерными симптомами нейропатии в ответ на использование ритуксимаба [10, 11, 12]. Возможно, необходимо пересмотреть вопрос о лечебной тактике ведения больной, учитывая рефрактерное течение. Поражение ЦНС включено в пять неблагоприятных факторов течения системного васкулита, когда к стандартной глюкокортикостероидной терапии показано добавить цитостатики [3].

Прогноз для выздоровления у пациентки неблагоприятный, для достижения ремиссии в настоящее время – сомнительный, учитывая активность процесса. Для жизни прогноз относительно благоприятный. Согласно литературным данным [8], для выживаемости неблагоприятными факторами являются вовлечение в процесс сердца и развитие гломерулонефрита с почечной недостаточностью, чего нет у нашей пациентки. ■

*Список литературы находится в редакции*

## Изменение образа жизни может улучшить состояние при бронхиальной астме

На Ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) ученые из госпиталя университета Биспеbjergа (Bispebjerg University Hospital), Копенгаген, Дания, представили результаты своего нового исследования, согласно которым у пациентов с нормальной массой тела выраженность симптомов бронхиальной астмы (БА) может уменьшаться при улучшении качества жизни – изменении диеты и повышении уровня физической активности.

БА – распространенное хроническое заболевание, поражающее 10% населения земного шара. Для поддержания нормального состояния пациенты часто вынуждены ежедневно принимать лекарственные препараты, к тому же многие из них опасаются выполнять физические упражнения, боясь ухудшения самочувствия. Тем не менее в ходе новой работы ученые предположили, что именно физическая активность в сочетании с рациональным питанием может стать основой эффективного контроля над такими симптомами патологии, как боль в груди, одышка и возникновение хрипов.

стоты сердечных сокращений. Пациенты из 3-й группы сочетали диету и спортивные упражнения, а 4-й – не предпринимали ничего и были группой контроля. Длительность периода наблюдения составила 8 нед.

В ходе работы ученые опрашивали участников о выраженности их симптомов и качестве жизни, а также оценивали уровень физической подготовки и жизненную емкость легких. Оказалось, что интенсивные физические тренировки безопасны для пациентов с БА. Исследователи заметили, что сочетание диеты и спортивных упражнений не только приводило к улучшению физической формы пациентов, но и способствовало более эффективному контролю над симптомами БА. В среднем участники из 3-й группы отмечали, что выраженность симптомов у них снизилась на 50% за период исследования. Пациенты из 1-й и 2-й группы указывали на снижение интенсивности симптомов на 30%, однако данные результаты не были статистически значимыми.

Автор исследования доктор Луиза Линдхардт Теннесен (Louise Lindhardt Toennesen) подчеркнула, что появляется все больше доказательств того, что рациональное питание и физическая активность могут быть эффективны для улучшения состояния пациентов с БА и ожирением. Но в ходе данной работы стало известно, что такие изменения в образе жизни будут полезны и для пациентов



В ходе данного исследования ученые анализировали состояние 149 пациентов, которых случайным образом распределили на 4 группы. Участники из 1-й группы соблюдали диету с низким гликемическим индексом и высоким содержанием белка. Такая диета, по мнению специалистов, лучше всего подходит людям, которые хотят контролировать уровень глюкозы в сыворотке крови. Кроме того, участники употребляли ежедневно  $\geq 6$  порций фруктов и овощей. Представители 2-й группы 3 раза в неделю посещали спортивные занятия, которые включали упражнения высокой интенсивности, способствующие повышению ча-

с БА и нормальной массой тела. Она отметила, что эти выводы являются очень важными, поскольку пациенты, плохо контролируемые БА, отмечают низкое качество жизни. В ходе следующих исследований ученые планируют продолжить изучение влияния диеты и различных видов активности на тяжесть БА для того, чтобы выяснить, могут ли какие-либо изменения в образе жизни полностью заменить медикаментозную терапию.

*European Lung Foundation (2017) Asthma symptoms can be improved by diet and exercise in non-obese patients. Medical News Today. September 14 (<http://www.medicalnewstoday.com/releases/319414.php>).*

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Аллергия на домашнюю пыль может приводить к расстройствам сна

Пациенты с аллергическим ринитом, а также их лечащие врачи иногда недооценивают значение расстройств сна, сопровождающих заболевание. Однако роль сопутствующей патологии в данном случае достаточно велика, поскольку грозит развитием хронической усталости как дополнительного фактора снижения качества жизни пациентов.

Аллергический ринит относится к довольно распространенным заболеваниям, по разным данным затрагивающим около 25% населения. Основной причиной респираторной аллергии являются клещи домашней пыли. *Dermatophagoides* очень широко распространены во внешней среде (особенно в зоне сна жилых помещений), поэтому избежать контакта с их аллергенами крайне сложно. У пациентов с бронхиальной астмой чаще всего этот контакт имеет многолетний характер. Пылевая аллергия оказывает более негативное влияние на качество сна по сравнению с другими видами аллергии. Решение пациентов прибегнуть к методам аллергенспецифической иммунотерапии является маркером тяжести заболевания. На этом этапе лечения пациенты являются субпопуляцией, представляющей интерес при оценке воздействия аллергии на качество сна.

В этом клиническом контексте учеными из разных стран в период с ноября 2014 г. по март 2015 г. проведено оригинальное исследование «MORPHEE», направленное на описание характеристик нарушений сна участников с респираторной аллергией на клещей домашней пыли. Один из критериев отбора – начало подъязычной иммунотерапии. Результаты исследования опубликованы в августе 2017 г. в журнале «Allergy, Asthma & Clinical Immunology». Исследование финансировалось научно-исследовательской лабораторией ALK (Allergologisk Laboratorium Kobenhavn), Дания.

Зависимость качества жизни от респираторной аллергии, в частности среди пациентов с умеренными или тяжелыми симптомами, описана во многих источниках. Связанные с этим расстройства включают ухудшение настроения, снижение когнитивной функции и успеваемости в школе и на работе, дефицит памяти и концентрации внимания. Становится все более очевидным прямое и косвенное растущее экономическое значение нарушений сна, а их коррекция представляет собой серьезную проблему для системы здравоохранения.

В исследовании авторов расстройства сна были среди прочих наиболее часто называемых причин обращения к врачу (73,5% взрослых и 65,8% детей). Типичные симптомы включали ринорею у 71,0% взрослых и 66,1% детей, заложенность носа у 65,5 и 66,7%, чихание у 65,3 и 62,8% соответственно. Кроме того,

постоянный кашель был причиной обращений у 44,1% пациентов детского возраста. Этот факт может быть объяснен немалой долей среди участников детей с астмой (48,3%). Некоторые авторы приводят данные о том, что заложенность носа может быть основной причиной нарушения сна. Другие симптомы ринита (чихание, ринорея, зуд в носу) и различные компоненты иммунного и воспалительного ответа также могут влиять на качество сна. С учетом того, что большая часть участников принимают антигистаминные препараты нового поколения, уменьшение выраженности симптомов не входит в перечень ожидаемых эффектов их применения.

Большинство (63,5%) участников исследования MORPHEE имели тяжелый постоянный аллергический ринит, являющийся основным показанием для начала сублингвальной иммунотерапии. Анализ частоты нарушений сна по типу аллергического ринита показал, что расстройства сна чаще отмечают при тяжелой персистирующей форме. В частности, данные другого, похожего исследования, свидетельствуют о том, что среди пациентов с тяжелым течением аллергического ринита (постоянным или прерывистым) наблюдается повышенная частота таких симптомов, как бессонница, гиперсомния, апноэ во сне, снижение памяти, а также отмечается систематическое употребление седативных средств и алкоголя.

Во время опроса почти 80% участников авторского исследования выявили неудовлетворенность эффективностью лечения, предшествующего применению сублингвальной иммунотерапии. Пациенты (56,7%) либо не отмечали уменьшения выраженности симптомов аллергии в результате фармакотерапии, либо расценивали ее объем как избыточный (52,1%). Таким образом, применение десенсибилизирующей иммунотерапии в данном исследовании поддерживает положения Руководящих принципов надлежащей практики при аллергическом рините и его влиянии на бронхиальную астму (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative). В отличие от симптоматических методов лечения, иммунотерапия может значительно изменить прогноз развития заболевания в последующие годы и в долгосрочной перспективе.

Многомерные модели логистической регрессии, использованные авторами для обработки результатов исследования, выявили, что пациенты с тяжелой стойкой формой аллергического ринита чаще испытывают трудности с засыпанием, обеспокоены ночными пробуждениями, клинической бессонницей и выявляют общее снижение качества сна по сравнению с другими группами участников. Во время врачебных консультаций пациентов с респираторной аллергией важно выяснять субъективную оценку качества сна.

*Leger D., Bonnefoy B., Pigearias B. et al. (2017) Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. Allergy, Asthma & Clin. Immunol., 13: 36.*  
Александр Гузий  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

# Амоксициклaв®

амоксициллин + клавулановая кислота

АМ. С. АС. Е. АС. Е. АС. Е. АС. Е.

1



2 мг

10 мг

20 мг

40 мг

АМОКСИКЛАВ® 156 мг/5 мл				АМОКСИКЛАВ® 457 мг/5 мл				АМОКСИКЛАВ® 312 мг/5 мл			
Возраст (лет)	Суточная доза амоксициллина			Возраст (лет)	Суточная доза амоксициллина			Возраст (лет)	Суточная доза амоксициллина		
	2 мл/доза	4 мл/доза	6 мл/доза		25 мл/доза	45 мл/доза	75 мл/доза		25 мл/доза	45 мл/доза	65 мл/доза
2	0,5 мл 3 раза в сутки	1,0 мл 3 раза в сутки	1,6 мл 3 раза в сутки	10	1,6 мл 2 раза в сутки	2,8 мл 2 раза в сутки	—	19	2,5 мл 3 раза в сутки	5,1 мл 3 раза в сутки	—
3	0,8 мл 3 раза в сутки	1,6 мл 3 раза в сутки	2,4 мл 3 раза в сутки	11	1,7 мл 2 раза в сутки	3,1 мл 2 раза в сутки	—	20	2,7 мл 3 раза в сутки	5,3 мл 3 раза в сутки	—
4	1,1 мл 3 раза в сутки	2,1 мл 3 раза в сутки	3,2 мл 3 раза в сутки	12	1,9 мл 2 раза в сутки	3,4 мл 2 раза в сутки	—	25	3,3 мл 3 раза в сутки	6,7 мл 3 раза в сутки	—
5	1,3 мл 3 раза в сутки	2,7 мл 3 раза в сутки	4,0 мл 3 раза в сутки	13	2,0 мл 2 раза в сутки	3,7 мл 2 раза в сутки	5,7 мл 2 раза в сутки	30	4,0 мл 3 раза в сутки	8,0 мл 3 раза в сутки	—
6	1,6 мл 3 раза в сутки	3,2 мл 3 раза в сутки	4,8 мл 3 раза в сутки	14	2,2 мл 2 раза в сутки	3,9 мл 2 раза в сутки	6,0 мл 2 раза в сутки	35	4,7 мл 3 раза в сутки	9,3 мл 3 раза в сутки	—
7	1,9 мл 3 раза в сутки	3,7 мл 3 раза в сутки	—	15	2,3 мл 2 раза в сутки	4,2 мл 2 раза в сутки	6,5 мл 2 раза в сутки	39	5,2 мл 3 раза в сутки	10,4 мл 3 раза в сутки	—
8	2,1 мл 3 раза в сутки	4,3 мл 3 раза в сутки	—	20	3,1 мл 2 раза в сутки	5,6 мл 2 раза в сутки	8,8 мл 2 раза в сутки				
9	2,4 мл 3 раза в сутки	4,8 мл 3 раза в сутки	—								
10	2,7 мл 3 раза в сутки	5,3 мл 3 раза в сутки	—								

KZ1706652033

**Торговое название:** Амоксициклaв®. **Международное непатентованное название:** Нет. **Лекарственная форма:** Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 156,25 мг/5 мл и 312,5 мг/5 мл. **Показания к применению:** Острый бактериальный синусит; острый отит среднего уха; обострение хронического бронхита; бронхопневмония; цистит; пиелонефрит; инфекции кожи и мягких тканей (в том числе флегмона, укусы животных, пародонтальный абсцесс тяжелой формы, флегмоны челюстно-лицевой области); инфекции костей и суставов (в частности остеомиелит). **Способ применения и дозы:** Дети весом более 40 кг: Данной группе пациентов рекомендуется назначать препарат в таблетках. Дети весом менее 40 кг: Дозировка от 20 мг/5 мл/кг в сутки до 60 мг/15 мл/кг в сутки, разделенная на три приема. **Побочные действия:** Очень часто: диарея. Часто: кандидоз (кожи и слизистых оболочек); тошнота; рвота. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к активным компонентам препаратам из группы пенициллина или любому вспомогательному компоненту препарата; тяжелая реакция гиперчувствительности в анамнезе к другим бета-лактамам препаратом (например, цефалоспорином, карбапенемом или монобактамом); холестатическая желтуха или другие случаи печеночной недостаточности в анамнезе (в связи с применением амоксициллина / кислоты клавулановой); детский возраст до 3-х месяцев. **Лекарственные**

**взаимодействия:** Отмечено увеличение международного нормализованного отношения у пациентов, принимавших аценокумарол или варфарин совместно с амоксициллином. Препараты пенициллиновой группы могут уменьшить выведение метотрексата, что вызывает потенциальное увеличение токсичности. Не рекомендуется одновременное применение пробенецида. Одновременное применение аллопуринола и Амоксициклaв® может повысить риск возникновения аллергических реакций. У пациентов, принимающих микофенолат мофетил, при совместном применении с препаратом Амоксициклaв® концентрация активного метаболита микофеноловой кислоты при назначении начальной дозы снижается приблизительно на 50%. **Особые указания:** Беременность. Не рекомендуется использовать препарат во время беременности, применение возможно только в случае крайней необходимости по назначению врача. **Лактация.** Амоксициллин / кислоту клавулановую разрешается использовать во время кормления грудью только после оценки пользы / риска лечащим врачом. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Амоксициклaв может вызывать такие нежелательные реакции, как аллергические реакции, судороги, которые могут повлиять на возможность управлять автомобилем и движущимися механизмами. **Условия отпуска:** по рецепту врача.

**Торговое название:** Амоксициклaв® 2X. **Международное непатентованное название:** Нет. **Лекарственная форма:** Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 457 мг/5 мл (8,75 г и 17,5 г). **Показания к применению:** Острый бактериальный синусит; острый отит среднего уха; обострение хронического бронхита; бронхопневмония; цистит; пиелонефрит; инфекции кожи и мягких тканей, включая пародонтальные ткани; инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит. **Способ применения и дозы:** Суспензию принимают перорально перед приемом пищи, чтобы уменьшить возможные желудочно-кишечные нарушения и увеличить всасывание амоксициллина/кислоты клавулановой. Для детей весом более 40 кг составляет 1750/250 мг, разделенные на два приема. Детям с массой тела менее 40 кг составляет от 25 мг/3,6 мг/кг до 45 мг/6,4 мг/кг массы тела, разделенная на два приема. Максимальная суточная доза для детей с массой тела менее 40 кг составляет 2400 мг амоксициллина/600 мг клавулановой кислоты. Препарат не назначают детям до 2 месяцев. **Побочные действия:** Очень часто: диарея. Часто: кандидоз (кожи и слизистых оболочек); тошнота; рвота. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к активным компонентам препарата (из группы пенициллина или любому вспомогательному компоненту препарата); тяжелая реакция гиперчувствительности в анамнезе к другим бета-лактамам препаратом (например, цефалоспорином, карбапенемом или монобактамом); холестатическая желтуха или другие случаи печеночной недостаточности в анамнезе (в связи с применением амоксициллина /кислоты клавулановой). **Лекарственные взаимодействия:** Пероральные антикоагу-

лянты. Было отмечено увеличение международного нормализованного отношения у пациентов, принимавших аценокумарол или варфарин совместно с амоксициллином. Необходимо тщательно контролировать протромбиновое время или международное нормализованное отношение при назначении и отмене амоксициллина. Препараты пенициллиновой группы могут уменьшить выведение метотрексата, что вызывает потенциальное увеличение токсичности. Совместное использование с препаратом Амоксициклaв® может привести к увеличению уровней амоксициллина в крови, но не клавулановой кислоты. Одновременное применение аллопуринола и Амоксициклaв® может повысить риск возникновения аллергических реакций. При совместном применении Микофенолат мофетил и Амоксициклaв® концентрация активного метаболита микофеноловой кислоты при назначении начальной дозы снижается приблизительно на 50%. **Особые указания:** Беременность. Не рекомендуется использовать препарат во время беременности, применение возможно только в случае крайней необходимости по назначению врача. **Лактация.** амоксициллин/кислоту клавулановую разрешается использовать во время кормления грудью только после оценки пользы/риска лечащим врачом. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Амоксициклaв® может вызывать такие нежелательные реакции, как аллергические реакции, судороги, которые могут повлиять на возможность управлять автомобилем и движущимися механизмами. **Условия отпуска:** по рецепту врача.

## ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

PK-ЛС-5№004905, PK-ЛС-5№004904 от 09.12.2016 г., без ограничения срока действия.  
PK-ЛС-5№009272, PK-ЛС-5№009273 от 27.11.2015 г., действительно до 27.11.2020 г.

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Луганского 96. Телефон: +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47. e-mail: kzsdz.drugsafety@sandoz.com, 8 800 080 0066 – бесплатный номер дозвона по Казахстану

**SANDOZ** A Novartis Division

# НЕ ЧИХАЙ ПРОШЛЫМ, ДЫШИ НАСТОЯЩИМ!

цетиризин  
**ЗОДАК®**



## ПРОТИВ АЛЛЕРГИИ

#### Состав:

Капли: 20 мл препарата содержат активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 0,200 г.  
Таблетки: одна таблетка содержит активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 10 мг.

#### Показания к применению:

Купирование симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита; купирование симптомов хронической идиопатической крапивницы. Таблетки предназначены для взрослых и детей старше 6 лет. Капли предназначены для взрослых и детей старше 2 лет.

#### Способ применения и дозы:

Капли 10 мг/мл, 20 мл:  
Дети в возрасте 2 - 6 лет: 2-5 мг дважды в сутки (5 капель два раза в сутки).  
Дети в возрасте 6 - 12 лет: 5 мг дважды в сутки (10 капель два раза в сутки).  
Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (20 капель).  
Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг:  
Дети в возрасте 6 - 12 лет: 5 мг дважды в сутки (по полтаблетки два раза в сутки).  
Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (1 таблетка).

#### Побочные действия:

утомляемость, головокружение, головная боль, сухость во рту, боли в животе, тошнота, диарея, сонливость, слабость, фарингит, ринит.  
Редко: реакция гиперчувствительности, крапивница, агрессия, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, бессонница, судороги, нарушения движений, тахикардия, нарушение функции печени, увеличение содержания билирубина и активности печеночных ферментов (указанные побочные действия транзиторны и исчезали после отмены препарата), отек, увеличение массы тела.  
Очень редко: анафилактический шок, тромбоцитопения, возбуждение, тик, нарушение вкуса, обмороки, тремор, дистония, дискинезия, парестезии, нарушение аккомодации, снижение зрения, зуд, сыпь, ангионевротический отек, стойкая лекарственная эритема, дизурия, энурез, астеня.

**Перед назначением и применением препарата  
внимательно изучите инструкцию по применению**

PK-ЛС-5№004167 от 15.07.2016 Без ограничения срока действия.  
PK-ЛС-5№019361 от 14.11.2012 действительно до 14.11.2017

#### Противопоказания:

Таблетки и капли: повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата, производным гидроксизина или пиперазина; пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); беременность, период лактации.  
Таблетки: пациенты с наследственными нарушениями (непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, нарушение всасывания глюкозы-галактозы), детский возраст до 6 лет.  
Капли: детский возраст до 2 лет.

#### Лекарственные взаимодействия:

При сочетании цетиризина с глипизидом, диазепамом, азитромицином, теофилином, кетоконазолом, эритромицином и псевдоэфедрином неблагоприятных клинически значимых взаимодействий не выявили.

#### Особые указания:

В терапевтических дозах клинически значимых взаимодействий со спиртом не продемонстрировано (при уровне спирта в крови 0,5 г/л). Тем не менее, при одновременном приеме алкоголя необходимо соблюдать осторожность.  
Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении пациентам с эпилепсией и риском развития судорог.  
Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:  
Рекомендуется соблюдать осторожность людям, деятельность которых связана с повышенными требованиями к вниманию и быстрым реакциям (водители, машинисты, обслуживание механизмов, работы на высоте и т.п.). Также им нельзя превышать установленную врачом дозу.

**Условия отпуска из аптек:**  
по рецепту.

www.sanofi.kz TOO «Санofi-авентис Казахстан»  
г. Алматы, ул. Фурманова, 187Б  
Тел/Факс: +7 727 244 50 96

**SANOFI**