



Важные особенности лечения острого бронхита

Г.Л. Игнатова, А.С. Белевский

Острый бронхит является одной из самых распространенных причин обращения за амбулаторной помощью. В то же время среди ученых не утихает дискуссия о рациональности применения антибиотиков в лечении острого бронхита. В настоящей статье приведены основные показания к назначению этиотропной терапии при остром бронхите, даны рекомендации по выбору конкретных препаратов.

Ключевые слова: острый бронхит, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавуланат.

Острый бронхит (ОБ) является одной из самых распространенных причин обращения за амбулаторной помощью. Ежегодная заболеваемость ОБ колеблется от 20 до 40% и более. Об истинной распространенности ОБ свидетельствует тот факт, что в 1997 г. в США из 30 млн. пациентов, обратившихся к врачу по поводу кашля, практически у половины был диагностирован ОБ [1]. Эпидемиология ОБ связана с острыми респираторными инфекциями. Доминирующими этиологическими факторами ОБ являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус, бактериальные возбудители – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также атипичные микроорганизмы (наиболее часто – *Mycoplasma pneumoniae*).

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* чаще вызывают ОБ у людей с угнетенным иммунитетом, у детей, у больных, перенесших трахеотомию или подвергшихся эндотрахеальной интубации [2].

M. pneumoniae служит этиологическим фактором ОБ в основном у лиц молодого возраста (16–40 лет). Для этих пациентов характерны длительный кашлевой синдром (4–6 нед), сопутствующий фарингит, конституциональные расстройства (слабость, потливость, недомога-

ние). *Chlamydomphila pneumoniae* выявляется у 5% молодых пациентов с диагнозом ОБ. Помимо клинической картины бронхита при этой инфекции часто наблюдаются симптомы фарингита и ларингита.

Практикующим врачам не следует забывать и о коклюше, который обычно манифестирует лающим кашлем. Так, среди 153 взрослых пациентов из Сан-Франциско с жалобами на кашель продолжительностью не менее 2 нед у 12% оказался коклюш. Интересно, что в ходе оценки клинической картины дифференциальный диагноз с коклюшем не проводился ввиду отсутствия типичной клинической симптоматики [3].

С позиции клинициста ОБ характеризуется воспалением бронхов и клиническими проявлениями в виде надсадного кашля, обычно с признаками инфекции верхних дыхательных путей. Дифференциальную диагностику следует проводить прежде всего с внебольничной пневмонией. Остро возникший кашель, сопровождающийся субфебрилитетом, симптомами инфекции верхних дыхательных путей (боль в горле, насморк), при отсутствии тахикардии, тахипноэ и локальной физикальной симптоматики соответствует клинической картине ОБ вирусной этиологии. При наличии у пациента фебрильной лихорадки и/или ознобов, мокроты гнойного характера, боли в груди, усиливающейся на вдохе/кашле, тахипноэ, а также локальной физикальной симптоматики (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, феномен крепитации, влажные хрипы и др.) склоняются в пользу диагноза внебольничной пневмонии.

Галина Львовна Игнатова – профессор, зав. кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск.
Андрей Станиславович Белевский – профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.
Контактная информация: Игнатова Галина Львовна, iglign@mail.ru



Несмотря на тенденцию к доброкачественному течению и самоограничению процесса при ОБ, для предупреждения его затяжного течения, хронизации и развития осложнений важна адекватная терапия. Поскольку ведущим симптомом ОБ является остро возникший кашель с мокротой или без нее продолжительностью до 3 нед, наиболее часто при этом заболевании применяются препараты, влияющие на кашель. Надо заметить, что ОБ – одно из заболеваний, при которых антибиотикотерапия наиболее часто назначается нерационально.

Противовирусная терапия

Вирусы гриппа А и В – одни из наиболее актуальных возбудителей ОБ, в связи с чем требуется назначение противовирусной терапии. Необходимо отметить, что противовирусные препараты целесообразно назначать, если с момента появления симптомов заболевания прошло не более 48 ч.

В настоящее время используются противовирусные препараты занамивир, осельтамивир и ингавирир.

Осельтамивир (капсулы по 75 мг) применяется для лечения ОБ, вызванного вирусом гриппа, у взрослых пациентов (старше 18 лет). Наиболее часто (10–12% случаев) при приеме препарата отмечаются тошнота и рвота, реже (1–2,5% случаев) наблюдаются головные боли, головокружение, слабость, бессонница, боли в животе, диарея, заложенность носа, боли в горле, кашель. В большинстве случаев нежелательные реакции не требуют отмены препарата. Осельтамивир назначается по 75–150 мг 2 раза в день в течение 5 дней. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу снижают в 2 раза.

Занамивир является структурным аналогом сиаловой кислоты – естественного субстрата нейраминидазы вирусов гриппа – и, следовательно, обладает способностью конкурировать с ней за связывание с активными центрами фермента. Из-за низкой биодоступности при приеме внутрь занамивир применяется ингаляционно, в этом случае его биодоступность составляет примерно 20%. Занамивир рекомендуется для лечения ОБ, вызванного вирусом гриппа, у лиц старше 12 лет при сроке от появления клинических симптомов не более 36 ч. Препарат достоверно сокращает продолжительность заболевания, улучшает состояние больного, предупреждает развитие осложнений. В большинстве случаев занамивир хорошо переносится пациентами. Нежелательные реакции отмечаются только в 1,5% случаев. Наиболее характерные из них – головная боль, головокружение, тошнота, диарея, явления синусита, першение в горле, бронхоспазм.

Ингавирир – инновационный отечественный противовирусный препарат, имеющий уникальный механизм действия и широкий спектр противовирусной активности, включая вирус гриппа А(Н1N1)рdm09. Начало применения препарата в первые 48 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов. Ингавирир уменьшает вирусную нагрузку и значительно снижает риск развития осложнений. Препарат принимают по 1 капсуле (90 мг) 1 раз в день 7 дней.

Антибактериальная терапия

В связи с высоким риском нежелательных эффектов и формирования антибиотикорезистентности в настоящее время ведется активная дискуссия по поводу целесообразности применения антибиотиков при ОБ с позиции доказательной медицины. На протяжении более 10 лет в кокрановских систематических обзорах, ведущих научно-медицинских журналах, таких как Journal of the American Medical Association, British Medical Journal и ряд других, обращается внимание врачей на незначительное влияние антибиотиков на продолжительность кашля при ОБ в сравнении с плацебо. На вероятность преимуществ антибиотикотерапии перед плацебо указывается только у пациентов с полиморбидностью, у курящих и у пожилых лиц. При этом сохраняется высокий риск побочных реакций и формирования устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, а также увеличивается стоимость терапии. Таким образом, согласно актуальным подходам к лечению ОБ, антибиотикотерапия при его неосложненном течении не показана.

Лечение антибиотиками при ОБ оправданно при верифицированном бактериальном возбудителе, а в отсутствие возможности его верифицировать – при имеющихся убедительных симптомах бактериальной инфекции (наличие гнойной мокроты и увеличение ее количества, возникновение или нарастание одышки и признаков интоксикации).

Показаниями для назначения антибиотиков служат:

- длительность лихорадки (более 5 дней);
- тахикардия (более 100 уд/мин);
- одышка (более 24 в 1 мин);
- локальные влажные хрипы;
- пожилой и старческий возраст;
- подозрение на коклюш.

Препаратами первого ряда являются пенициллины, в частности амоксициллин, и макролиды; альтернативными антибиотиками – защищенные пенициллины (амоксициллин/клавула-



новая кислота), цефалоспорины III поколения и респираторные фторхинолоны.

Следует ли назначать парентеральные антибиотики при нетяжелом течении ОБ, когда больной находится на амбулаторном лечении? Современные формы доставки обеспечивают биодоступность, сопоставимую с таковой инъекционных форм; инновационные формы гарантируют удобство применения и высокую приверженность пациентов к лечению; оптимизация фармакокинетики уменьшает риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Амоксициллин – антибиотик пенициллиновой группы, обладающий широким спектром действия. Препарат уничтожает бактерии, воздействуя на стенки их клеток, но сам быстро разрушается под влиянием β -лактамазы (фермента пенициллиназы). При лечении ОБ амоксициллином у взрослых необходимо соблюдение дозировки 500 мг 3 раза в сутки 5–7 дней.

Клиническое применение антибактериальных препаратов неразрывно связано с проблемой устойчивости к ним микроорганизмов. Одним из наиболее распространенных механизмов резистентности ряда бактерий к пенициллину и другим антибактериальным препаратам, имеющих в своей структуре β -лактамное кольцо, является их способность образовывать ферменты (β -лактамазы), разрушающие структуру антибиотика. Предотвратить инактивацию антибиотика способны ингибиторы β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам). Все ингибиторы имеют в своей структуре β -лактамное кольцо, что обуславливает возможность образования стабильного комплекса между ингибитором и β -лактамазой бактерий. Это приводит к необратимому подавлению активности фермента и тем самым предотвращает разрушение антибиотика.

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой характеризуется высокой биодоступностью (90% при приеме внутрь диспергируемой формы), хорошим проникновением в различные ткани и жидкости организма, что позволяет достичь в них концентраций антибиотика, многократно превосходящих значения минимально подавляющей концентрации для чувствительных микроорганизмов (исключение составляют гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры) [4].

Амоксициллин/клавуланат в рамках клинических исследований демонстрирует хороший профиль безопасности: нежелательные явления развиваются в 10–14% случаев, чаще всего являются дозозависимыми, носят транзиторный

характер и не требуют отмены препарата [4]. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции – диарея, тошнота, кожная сыпь и повышение уровня трансаминаз. В настоящее время имеются данные об отсутствии неблагоприятного действия амоксициллина/клавуланата на плод, таким образом, препарат возможно применять в период беременности. Так, в 2004 г. в Израиле было проведено проспективное исследование по оценке безопасности применения амоксициллина/клавуланата в I триместре беременности (382 женщины), согласно его результатам прием препарата оказался безопасным для плода [5]. В отношении антибиотикорезистентности следует отметить, что, по данным исследования ЦЕРБЕРУС, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам в России остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов соответственно). Очевидной проблемой во всем мире является возрастание устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллинам, которое чаще всего обусловлено именно продукцией β -лактамаз, при этом в Российской Федерации количество нечувствительных к амоксициллину штаммов составляет 11,8%, а к амоксициллину/клавуланату – не превышает 1,2% [6].

С целью преодоления устойчивости пневмококков и улучшения переносимости амоксициллина/клавуланата были созданы лекарственные формы с повышенным содержанием амоксициллина и сниженным – клавулановой кислоты (500/125 и 875/125 мг), это позволяет принимать антибиотик 2 раза в сутки, что, соответственно, повышает приверженность пациентов к врачебным рекомендациям. В настоящее время амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав, “Сандоз”) – наиболее широко применяемый антибиотик при инфекциях дыхательных путей, и в целом ряде клинических ситуаций его назначение является приоритетным. При ОБ Амоксиклав применяется по 875/125 мг 2 раза в день 5–7 дней.

Лечение бронхита респираторными фторхинолонами допустимо только у взрослых пациентов и только в случае индивидуальной непереносимости пенициллинов и макролидов или на фоне тяжелой сопутствующей патологии. Наличие у этой группы препаратов высокой бактерицидной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, включая лекарственно-устойчивые штаммы *S. pneumoniae*, обеспечивает максимальную их эффективность. Фторхинолоны обладают широким спектром действия, эффективно разрушают ДНК бактерий, но могут вызывать развитие аллергии и побочных явлений. Наиболее мощным



антибактериальным действием обладают левофлоксацин и моксифлоксацин. Левофлоксацин (Флексид, “Сандоз”) назначают по 1 таблетке 500 мг в день в течение 5 дней, моксифлоксацин 400 мг применяют по такой же схеме.

Важной проблемой, характерной для амбулаторной практики лечения внебольничных инфекций нижних дыхательных путей и обуславливающей значительное число случаев неэффективности терапии, является низкий комплаинс пациентов. Так, по данным проведенного в России исследования, каждый 2-й пациент, получающий антибиотики, не соблюдает график приема препаратов, а 3% вообще не следуют рекомендациям врача [7]. Принимая во внимание этот факт, при амбулаторном ведении пациента с респираторной инфекцией целесообразно назначение антибиотиков с оптимальными фармакологическими характеристиками (кратность приема 1–2 раза в сутки, высокий профиль безопасности и пр.), обеспечивающими высокий комплаинс и, соответственно, прогнозируемую эффективность терапии.

Следует признать, что немаловажной является и экономическая сторона вопроса. Ведь чем ниже стоимость лекарственного средства, тем выше вероятность приобретения пациентом именно рекомендуемого препарата. Этот фактор чрезвычайно актуален для российской практики: до 40% пациентов заменяют назначенный врачом препарат на иное лекарство из-за цены [8]. Однако стоимость антибактериальной терапии, как правило, оказывается несопоставимой с последствиями возможной терапевтической неудачи. В этой связи необходимо назначать лекарственные средства, обладающие доказательной базой клинических исследований, в которых была установлена их эффективность, эквивалентная таковой оригинального препарата, с хорошим профилем безопасности, что в конечном счете позволяет уменьшить затраты на лечение [9]. Проблема выбора генерического препарата на практике представляется непростой задачей, и, наверное, единственной рекомендацией в данном случае может являться обращение к ежегодно обновляемому FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) документу – Orange Book (“Оранжевая книга”) [10]. Следует использовать только те препараты, которые входят в рекомендуемую группу А (генерики, которые можно применять без опасений, так как их соответствие оригиналу, в том числе терапевтическое, доказано полностью).

При выборе генерика в России приходится ориентироваться преимущественно на косвен-

ные признаки. К ним можно отнести репутацию производителя в стране и в мире, регистрацию препарата в других странах, прежде всего в странах Северной Америки и Европейского союза. Особую настороженность, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), должны вызывать лекарственные средства, не зарегистрированные в стране производителя. С недоверием следует относиться и к фармацевтическим компаниям, работающим только в узком географическом регионе, особенно не в стране производителя. Необходимо проявлять настороженность и в отношении очень низкой цены генерика. В себестоимости производства генериков примерно половина затрат приходится на субстанцию, поэтому многие производители пытаются закупить дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме – странах, являющихся, по данным ВОЗ, основными поставщиками фальсифицированной фармацевтической продукции в мире. Качество таких субстанций часто бывает крайне низким из-за того, что при их производстве используются измененные методы синтеза, приводящие к образованию токсичных примесей, продуктов дегградации и т.д. Для выявления этих нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза. Следует отметить, что почти половина лекарственных средств, выпускаемых в странах СНГ, произведена на основе китайских субстанций. К объективным показателям можно отнести наличие сертификатов GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика) и сертификатов ответственности монографиям Европейской или Американской фармакопеей и самое главное – наличие доказательств терапевтической эффективности и безопасности генерика.

В качестве примера подобных воспроизведенных препаратов можно привести лекарственные средства компании “Сандоз”. Этот производитель выпускает лекарственные средства на современном лицензированном производстве, они давно и широко известны своими качественными характеристиками практическим врачам, и, что немаловажно, FDA в “Оранжевой книге” присвоило генерикам компании “Сандоз” (в частности, амоксициллин/клавуланату и левофлоксацину) категорию А [10].

Таким образом, существуют клинические ситуации, когда пациентам с ОБ требуется назначение антибактериальных препаратов. В этих случаях препаратами выбора будут амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, макролиды, а при соответствующих показаниях – респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин). Оптимальные фарма-



кокинетические характеристики Амоксиклава, высокий профиль безопасности, возможность применения у беременных являются его неоспоримыми преимуществами перед другими препаратами.

Список литературы

1. Knutson D., Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2002; 65(10): 2039–2044.
2. Якимова С.С. Острый бронхит в амбулаторной практике особенности терапии. *Медицинский совет* 2012; 2: 32–35.
3. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город 2007; 352с.
4. Neu H.C., Wilson A.P., Grüneberg R.N. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemother* 1993; 5(2): 67–93.
5. Berkovitch M., Diav-Citrin O., Greenberg R., Cohen M., Bulkowstein M., Shechtman S., Bortnik O., Arnon J., Ornoy A. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(3): 298–302.
6. Белевский А.С., Зайцев А.А. Защищенные аминопенициллины: 35 лет клинического применения в терапии инфекций нижних дыхательных путей. *Практическая пульмонология* 2015; 3: 43–48.
7. Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. *Фармацевтический вестник* 07.09.2007. Доступно по: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/4036.html#.WAdD7lQTXfI>. Ссылка активна на 19.10.2016.
8. Зайцев А.А., Белевский А.С. Внебольничная пневмония и обострение хронической обструктивной болезни легких в амбулаторной практике: ключевые вопросы ведения пациентов и режимы антимикробной терапии. *Практическая пульмонология* 2016; 1: 36–43.
9. Зырянов С.К., Галеева Ж.А. Фармакоэкономическая оценка лекарственных препаратов: что важно для практического врача. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология* 2016; 11(2): 40–45.
10. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 2016. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob> Accessed October, 18, 2016.

Important Aspects of Treatment of Acute Bronchitis

G.L. Ignatova and A.S. Belevskiy

Acute bronchitis is one of the most common conditions for which patients seek ambulatory care. However antibiotic therapy for patients with acute bronchitis is still controversial. The article provides the main indications for etiotropic therapy in patients with acute bronchitis and recommendations for choice of certain antibiotics.

Key words: acute bronchitis, antibiotic therapy, amoxicillin/clavulanate.