

## Л. В. Юдіна

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВЫБОР АНТИБИОТИКА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ОБОСТРЕНИИ ХОЗЛ

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

#### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ВИБІР АНТИБИОТИКУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАГОСТРЕННІ ХОЗЛ

Л. В. Юдіна

Резюме

У відповідності до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19.03 2007 р., для лікування інфекційного загострення ХОЗЛ рекомендовано використовувати антибактеріальні препарати трьох груп – бета-лактами, макроліди, фторхінолони. Антибактеріальні препарати найбільш ефективні у пацієнтів із I типом загострення ХОЗЛ. Препаратами вибору для лікування хворих на ХОЗЛ нетяжкого перебігу є амоксицилін або сучасні макроліди, в першу чергу кларитроміцин. Препарати із групи макролідів ефективні по відношенню до основних респіраторних патогенів, їх особливістю є сприятливі фармакокінетичні властивості (створюють високі концентрації в мокротинні, легеневої тканині, акумулюються в альвеолярних макрофагах), мають добру переносимість, зручні у застосуванні. Додатковими властивостями макролідів є їх імуномодельюча та протизапальна активність. При відсутності ефекту від препаратів першого ряду застосовуються респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин).

При інфекційному загостренні ХОЗЛ тяжкого ступеню та наявності факторів ризику колонізації *P. aeruginosa* призначається ципрофлоксацин, який є дієвим антисинегнійним препаратом (за своєю ефективністю переважає інші фторхінолони по впливу на *P. aeruginosa*), левофлоксацин або цефалоспори-ни з антисинегнійною активністю.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, інфекційне загострення, кларитроміцин, ципрофлоксацин.

Укр. пульмонол. журнал. 2013, № 2, С. 51–56.

Юдіна Людмила Владимировна  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика,  
кафедра фтизиатрии и пульмонологии, доцент  
10, ул. Н. Амосова, г. Киев, 03680  
Тел.: 380503311573, lv.yudina@gmail.com

#### CURRENT VIEW ON A CHOICE OF ANTIBIOTIC IN INFECTIOUS EXACERBATION OF COPD

L. V. Yudina

Abstract

Ministry of health order # 128 dated 19.03.2007 recommends for treatment of infectious exacerbation of COPD to use antibiotics of three groups – beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones. Antibiotics are mostly effective in type 1 exacerbation of COPD. Amoxicillin or macrolides (first of all clarithromycin) are antibiotics of choice in management of non-severe COPD patients. Macrolides are effective against a major respiratory pathogens, have favorable pharmacokinetics profile (achieve high concentrations in sputum, lung tissues, accumulated in alveolar macrophages), well tolerated and convenient in use. Additional features of macrolides are immunomodulating and anti-inflammatory effects. When first line therapy fails the respiratory fluoroquinolones should be used (levofloxacin, moxifloxacin).

In cases of infectious exacerbation of severe COPD and risk of *P. aeruginosa* colonization a ciprofloxacin should be administered. It has powerful effect against this microorganism (*P. aeruginosa* in most susceptible to ciprofloxacin in comparison with other fluoroquinolones). Other options are the use of levofloxacin or antipseudomonal cephalosporins.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, infectious exacerbation, clarithromycin, ciprofloxacin.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 2: 51–56.

Liudmyla V. Yudina  
National academy for advanced  
medical training named after P. L. Shupyk  
Chair of phthisiology and pulmonology  
Associate professor  
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine  
Tel.: 380503311573, lv.yudina@gmail.com

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, течение которого характеризуется периодическими возникающими обострениями. Обострения являются основной причиной обращения больных ХОЗЛ за медицинской помощью, госпитализаций, летальных исходов. Частые обострения ассоциируются с более низким качеством жизни и худшим прогнозом заболевания. Каждое обострение усугубляет прогрессирование ХОЗЛ, тем самым ускоряя и утяжеляя развитие дыхательной недостаточности. Тяжелые обострения представляют угрозу для жизни пациента и являются причиной летальных исходов. По современным представлениям, до 75–80 % обострений ХОЗЛ имеют инфекционную природу [1].

Инфекционное обострение ХОЗЛ можно определить как декомпенсацию респираторного статуса больного вследствие превышения порога бактериальной нагрузки слизистой бронхиального дерева, что проявляется усугублением клинической симптоматики, усилением бронхиальной обструкции и ухудшением качества жизни. Диагностика обострений ХОЗЛ не требует от врача каких-либо дополнительных исследований и основана лишь на тщательном анализе клинического течения заболевания, данных объективного исследования по сравнению с исходным (предшествующим) статусом. С помощью этих критериев становится возможным не только клинически верифицировать инфекционное обострение, но и ориентировочно определить его тяжесть.

Для решения вопроса о необходимости назначении антибиотиков (АБ) важно знать основные симптомы

обострения. Это усиление одышки, кашля, нарастание числа свистящих хрипов, увеличение продукции мокроты и повышение ее гнойности, появление заложенности в грудной клетке [2]. Эти признаки условно можно разделить на основные симптомы и дополнительные. К основным симптомам относятся: усиление кашля, увеличение объема мокроты, появление гнойной мокроты; к дополнительным – лихорадка, усиление кашля, увеличение количества хрипов в легких, увеличение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20 % по сравнению с исходным.

Наличие у больного гнойной мокроты (появление или усиление гнойности) или увеличение ее количества, а также признаки дыхательной недостаточности свидетельствуют о высокой бактериальной нагрузке слизистых оболочек бронхиального дерева и позволяет расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХОЗЛ. У амбулаторных больных ХОЗЛ имеется тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов. Поэтому в клинической практике *наличие гнойной мокроты остается основным клиническим маркером инфекционного обострения ХОЗЛ.*

Показанием к назначению АБ больным ХОЗЛ считается диагностика инфекционного обострения, отвечающая критериям N. R. Anthonisen [7]. Наилучший эффект достигается при I (имеется три главных симптома) и II типе (имеется два главных симптома) обострений по N. R. Anthonisen. Эффективность антибактериальных препаратов прямопропорциональна тяжести обострения болезни, и она максимально выражена при обострении ХОЗЛ I типа (эффективность антибиотикотерапии – 63 %, а плацебо – только 43 %). Показанием для назначения АБ может быть также наличие двух из вышеперечисленных признаков (II тип обострения), но обязательным симптомом при этом должно быть наличие гнойной мокроты. Назначение антибиотиков при ХОЗЛ обосновано, так как на 77 % снижается смертность в ближайшем периоде, на 53 % уменьшается риск неудач в терапии обострений ХОЗЛ и на 44 % уменьшается гнойность мокроты. У больных с легкими обострениями ХОЗЛ антибиотики не влияют на эффективность лечения так как не все обострения имеют бактериальную природу [3, 4]. В этом плане очень важным является понимание того, что *бронхообструктивный синдром (сухой надсадный кашель, наличие трудноотделяемой мокроты, сухие свистящие хрипы) не являются показанием к назначению АБ.*

Установлено, что пациенты с ХОЗЛ переносят от одного до четырех и более *обострений* заболевания в течение года, и именно частота *обострений* является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОЗЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [5].

Алгоритм ведения больного с инфекционным обострением ХОЗЛ включает в себя ряд последовательных действий: выявление заболевания, диагностика обострения ХОЗЛ, верификация инфекционного характера обострения, принятие решения о назначении АБ терапии, назначение оптимального антибактериального препарата, оценка непосредственного эффекта терапии, оценка отдаленного результата проведенного лечения.

Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты у данной категории пациентов и наиболее вероятными возбудителями являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по различным данным, составляет 13–46, 7–26 и 9–20 % соответственно. Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Этиологический вклад “атипичных” бактерий (в первую очередь *Chlamydia pneumoniae*) в развитие обострений ХОЗЛ составляет 5–10 % [6]. Однако роль “атипичных” микроорганизмов в качестве самостоятельных возбудителей обострений ХОЗЛ, а также их способность влиять на клиническое течение и прогноз заболевания остаются не до конца изученными. Следует отметить, что даже при тщательном диагностическом обследовании пациента в каждом третьем случае причину обострения ХОЗЛ выявить не удастся. В качестве возможных причин обострений заболевания “неустановленной” этиологии могут рассматриваться как неинфекционные факторы (например, воздействие аэрополлютантов), так и бактериальные возбудители, которых не удастся обнаружить в силу известных ограничений традиционных методов микробиологического исследования респираторных образцов [5].

При выборе оптимального препарата основными ориентирами для практического врача являются:

- спектр антимикробной активности препарата;
- фармакокинетика/фармакодинамика;
- уровень региональной резистентности микроорганизмов;
- тяжесть обострения ХОЗЛ;
- данные об эффективности различных антибактериальных препаратов с позиций доказательной медицины и адекватной оценки;
- безопасность и хорошая переносимость;
- удобный режим дозирования.

Назначение АБ больным с обострением ХОЗЛ осуществляется эмпирически без идентификации возбудителя. С учетом этого выбранный препарат должен обладать достаточной активностью против указанных возбудителей. На основании клинической ситуации при обострениях ХОЗЛ возможно ориентировочное определение микробного спектра. Так, у больных с выраженной бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) ниже 50 %) более вероятна этиологическая роль грамотрицательной флоры [9], что позволяет обосновать выбор соответствующего антибактериального препарата. Следует иметь в виду, что результаты лечения зависят при прочих равных условиях от своевременности начатой АБ терапии: чем раньше она назначается, тем быстрее купируется обострение, снижается риск госпитализаций [8].

В настоящее время для лечения обострений ХОЗЛ обычно рекомендуются 3 группы препаратов:

- бета-лактамы – амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор),
- макролиды (klarитромицин, азитромицин, спирамицин),

• фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), что предписано в приказе МЗ Украины №128 от 19.03.2007.

С учётом факторов риска, возраста, функциональных особенностей больных был предложен ряд классификационных схем, предназначенных для выбора эмпирической антибактериальной химиотерапии. Классификация позволяет с наибольшей вероятностью предположить этиологический фактор и снизить вероятность неэффективности терапии.

С целью выбора оптимального АБ пациенты стратифицированы в зависимости от тяжести обострения.

При нетяжелом обострении у пациентов моложе 65 лет с частотой обострений меньше 4 раз в год, при отсутствии сопутствующих заболеваний и ОФВ<sub>1</sub> больше 50 % от должных, наиболее значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* или атипичная флора. Препаратами выбора у этой группы больных считаются аминопенициллины (амоксциллин) или современные макролиды (klarитромицин, азитромицин). При неэффективности бета-лактамов или аллергии на них в качестве альтернативных препаратов назначаются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

При ХОЗЛ легкого течения, (что значительно чаще встречается в амбулаторных условиях) препаратами выбора являются макролиды последней генерации (klarитромицин, азитромицин) или амоксициллин. Почему макролиды? Эти препараты обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошо проникают в клетки, накапливаются в легочной ткани. Все макролиды, за исключением эритромицина, характеризуются быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Отличительной особенностью макролидов среди других антибактериальных препаратов является хорошее проникновение внутрь клеток, в которых создаются высокие концентрации препаратов. Спектр этих препаратов достаточно широк, кроме того в лечении респираторной патологии особое место занимает 14-членный макролид klarитромицин, обладающий стабильно высокой биодоступностью, достигающий терапевтических концентраций в сыворотке, а также создающий высокие внутриклеточные и внеклеточные концентрации. Концентрации klarитромицина в легочной ткани, бронхиальном секрете, экссудате среднего уха, миндалинах и мокроте в несколько раз превышают сывороточные и более длительно сохраняются на терапевтическом уровне. Klarитромицин в очень высоких концентрациях накапливается в клетках: концентрации препарата в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза, а в мононуклеарных клетках – в 20 раз [11]. Новые макролиды, накапливаясь в клетках ткани, обладают пролонгированным действием, при этом в терапевтических концентрациях оказывают бактерицидное действие. При пероральном приеме происходит частичное разрушение макролидов под действием соляной кислоты желудка. Из всех препаратов этой группы klarитромицин является наименее чувствительным к соляной кислоте. При этом не обладает кумулятивными свойствами, имеет низкие ингибирующие кон-

центрации в отношении грамположительных бактерий, низкий потенциал развития резистентности [10].

Kларитромицин оказывает преимущественно бактериостатическое действие, но в высоких дозах препарат может оказывать бактерицидное действие на ряд возбудителей — *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila* и *M. avium*. Klarитромицин превосходит другие макролиды, (включая эритромицин, азитромицин и рокситромицин) по действию на атипичные возбудители и грамположительные микроорганизмы [11]. Помимо основного антибактериального эффекта, обусловленного нарушением синтеза белка на рибосомах бактерий, у klarитромицина имеются выраженные дополнительные антимикробные свойства:

- постантибиотический эффект в отношении некоторых возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*);
- подавление факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* – klarитромицин может подавлять у данного возбудителя двигательную активность и способность к формированию биопленок [12].

Установлено, что klarитромицин способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Так, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин и джозамицин. Выявлен синергидный бактерицидный эффект при сочетании klarитромицина с компонентом сыворотки. Кроме того, в присутствии klarитромицина увеличивается активность T-киллеров, что является благоприятным фактором в условиях хронического воспалительного процесса [9].

По данным ряда исследований klarитромицин обладает собственным противовоспалительным действием за счет снижения продукции медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, молекул межклеточной адгезии и др. При этом, по данным G. Zhanel и соавт., противовоспалительный эффект klarитромицина сопоставим с действием нестероидных противовоспалительных препаратов [10].

Нельзя не вспомнить о мукорегуляторных возможностях klarитромицина. Он снижает влияние липополисахарида (бактериального эндотоксина) на бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей, что ведет к уменьшению гиперсекреции слизи, а также тормозит гиперплазию бокаловидных клеток в дыхательных путях, индуцируемой ИЛ-13 и уменьшает выделение слизи. Это позволяет рекомендовать klarитромицин при респираторной патологии, сопровождающейся гиперсекрецией.

Фармакокинетика klarитромицина хорошо изучена. Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 52–55 % и превосходит по этому показателю все имеющиеся на сегодняшний день макролиды, при этом пища не снижает этот показатель. Максимальная концентрация препарата в крови после приема внутрь наблюдается в среднем через 2–3 часа. Klarитромицин активно метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 с образованием различных метаболитов, прежде всего 14-гидроксикаларитромицина (14-ГОКМ), который также обладает антибактериальной активностью. В отношении чувствительных возбудителей у klarитромицина

и его активного метаболита наблюдается аддитивный или синергический эффект. В связи с этим эффект антибиотика *in vivo* может быть выше, чем *in vitro*. В частности, активность самого кларитромицина против гемофильной палочки *in vitro* невелика, однако она усиливается *in vivo* за счет действия 14-ГОКМ [1, 2].

Связывание препарата с белками плазмы составляет от 42 % до 70 %, что зависит от концентрации в крови. Важные данные были получены при исследовании внутрилегочной фармакокинетики кларитромицина в сравнении с азитромицином, ципрофлоксацином и цефуроксимом у 68 добровольцев. Через 6 часов после однократного приема стандартной дозы препаратов (500 мг для каждого) у кларитромицина и 14-ГОКМ отмечались очень высокие концентрации в альвеолярных клетках (азитромицин был обнаружен в них только через 12 часов). При этом высокие концентрации кларитромицина и 14-ГОКМ сохранялись и в сыворотке крови (в сумме они превышали концентрации всех остальных антибиотиков). Кроме того, кларитромицин был единственным антибиотиком, обнаруженным в жидкости, выстилающей легочный эпителий.

Одной из проблем хронического воспаления является существование микроорганизмов в составе биопленок, состоящих из полисахаридных структур (гликокаликса), напоминающих капсулу бактерий, которые также делают традиционную терапию  $\beta$ -лактамами неэффективной ввиду невозможности проникновения данных препаратов в структуру биопленки. Макролиды же с этим успешно справляются.

Преимуществом кларитромицина перед  $\beta$ -лактамами АБ является активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Положительным фактором является и то, что макролиды не обладают перекрестными аллергическими реакциями с препаратами, содержащими в своем составе  $\beta$ -лактаманное кольцо (аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), что позволяет использовать их у лиц с аллергией на  $\beta$ -лактамы препараты.

Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов. Нежелательные явления при их приеме встречаются редко. Наиболее частыми побочными эффектами являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, тяжесть в эпигастральной области, диарея), которые, как правило, выражены умеренно и быстро проходят при приеме лекарств после еды.

Наличие пролонгированной формы кларитромицина (Фромилид уно) позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Как правило, курс терапии при инфекционном нетяжелом обострении ХОЗЛ составляет 5–7 дней. Коротким курсам АБ терапии в настоящее время уделяется большое внимание (они имеют преимущества перед 10–14-дневными курсами), так как позволяют улучшить приверженность пациентов к лечению. Короткие курсы АБ терапии снижают стоимость лечения, уменьшают риск побочных реакций и риск развития резистентности [12].

У пациентов старше 65 лет при частоте обострения 4 и более в течение года при наличии сопутствующих забо-

леваний и ОФВ<sub>1</sub> в пределах 30–50 % от должных величин основными возбудителями являются *H. influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, а также *S. pneumoniae*. Поэтому в качестве препаратов первого выбора должны применяться защищенные аминопенициллины или цефалоспорины II поколения, или респираторные фторхинолоны для перорального приема.

При тяжелом течении ХОЗЛ у больных с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) возрастает этиологическая роль грамотрицательных микроорганизмов: семейство *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Эти возбудители часто встречаются на поздних стадиях заболевания. Фактором, имеющим достоверную связь с инфекцией синегнойной палочки является показатель ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 секунду) менее 50 % [13].

При снижении ОФВ<sub>1</sub> ниже 30 % от должных величин, частых приемах антибиотиков (чаще 4 раз в году), приеме глюкокортикостероидов, декомпенсации сопутствующей патологии удельный вес вышеназванных бактерий снижается и увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*. В данной ситуации рекомендовано использовать фторхинолон II поколения ципрофлоксацин или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин в больших дозах), можно применить бета-лактамы с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) в комбинации с аминогликозидом (лучше – амикацином).

Следует обратить внимание, что при ИО ХОЗЛ крайне тяжелого течения препаратом выбора является ципрофлоксацин [14]. Это фторхинолон II поколения с двойным механизмом действия. Он ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы (полная блокада ДНК-гиразы), суперспирализующую участки хромосомных молекул ДНК (необходимо для считывания генетической информации), нарушает биосинтез ДНК, рост и деление бактерий. Препарат обладает бактерицидным эффектом. Это самое быстродействующее антибактериальное средство, *in vitro* убивающее бактерии за 19 минут, самый мощный из имеющихся препаратов, действующих на «проблемных» возбудителей типа *Staph. aureus* (включая некоторые метициллиноустойчивые штаммы) и *Pseudomonas aeruginosa* (включая полирезистентные штаммы). Ципрофлоксацин – самый мощный антисинегнойный препарат, активность которого в 8 раз превышает активность цефтазидима (самого эффективного антисинегнойного препарата среди цефалоспоринов третьей генерации). Эффективен в отношении чувствительных возбудителей внутри фагоцитов, проникает глубоко в клетки создавая внутриклеточные концентрации, пятикратно превышающие таковые для  $\beta$ -лактамов, включая цефтазидим. Ципрофлоксацин (Ципринол) является фторхинолоном с наименьшим потенциалом удлинения интервала QT, поэтому риск внезапной коронарной смерти минимальный. Это дает возможность назначать его пожилым пациентам [15]. Препарат оказывает минимальное воздействие на микрофлору кишечника в сравнении с другими ФХ, поэтому антибиотик-ассоциированная диарея встречается редко. Кроме того, ципро-

флоксацин обладает высоким профилем безопасности, поэтому может быть рекомендован пациентам с почечной и печеночной безопасностью. Это может оказаться весьма кстати у пациентов с тяжелой степенью ХОЗЛ.

Таким образом, согласно приказу № 128 от 19.03.2007 г., для лечения инфекционного обострения ХОЗЛ рекомендовано использовать препараты трех групп (бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны). Для лечения инфекционного обострения ХОЗЛ используются АБ препараты, что зависит от стадии заболевания (меняется спектр возбудителей). АБ препараты наиболее эффективны у пациентов с I типом обострения ХОЗЛ. Препаратами выбора для лечения больных ХОЗЛ нетяжелого течения является амоксициллин или современные макролиды (это может быть Фромилид уно). Макролиды эффективны в отношении основных респи-

раторных патогенов, обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами (создают высокие концентрации в мокроте, легочной ткани, аккумулируются в альвеолярных макрофагах), хорошо переносятся, удобны в применении. Дополнительными свойствами макролидов являются их иммуномодулирующая и противовоспалительная активность. При отсутствии эффекта от препаратов первого ряда используются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

При инфекционном обострении ХОЗЛ тяжелой степени тяжести и наличии факторов риска колонизации *P. aeruginosa* назначается ципрофлоксацин (Ципринол), являющийся мощным антисинегнойным препаратом (по своей эффективности превосходит другие фторхинолоны по воздействию на *P. aeruginosa*), левофлоксацин или цефалоспорины с антисинегнойной активностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин, А. Г. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. – Москва, 2005. – 37 с.
2. Дворецкий, Л. И. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита [Текст] / Л. И. Дворецкий // Врач. – 2007. – № 5. – С. 19–21.
3. Дворецкий, Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ [Текст] / Л. И. Дворецкий. – Москва: Литтерра, 2005. – 216 с.
4. Дворецкий, Л. И. Инфекционное обострение ХОБЛ [Электронный ресурс] / Л. И. Дворецкий // Лечащий врач. – 2007. – № 3. Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2007/03/4534931/>
5. Синопальников, А. И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [Текст] / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, А. Г. Романовских, С. А. Рачина // Рос. Мед. Вести. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 4–18.
6. Sethi, S. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review [Text] / S. Sethi, T. F. Murphy // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 336–363.
7. Anthonisen, N. R. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. R. Anthonisen, J. Manfreda, C. P. W. Warren et al. // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.
8. Wilkinson, T. M. Early Therapy Improves Outcomes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / T. M. Wilkinson // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 1298–1303.
9. Страчунский, Л. С. Макролиды в современной клинической практике [Электронный ресурс] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/intro.shtml>
10. Гуров, А. В. Макролидо-терапия в лечении хронической тонзиллярной патологии как фактор предотвращения развития сопряженных заболеваний [Текст] / А. В. Гуров, О. А. Гусева // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 30–33.
11. Александрова, М. А. Роль макролидов в лечении внебольничной пневмонии [Текст] / М. А. Александрова, С. В. Яковлев // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 27. – С. 1832–1837.
12. Reyers, H. Antibiotic noncompliance and waste in respiratory tract infections and acute diarrhea [Text] / H. Reyers, H. Guiscafere, O. Munoz // Clin. Epidemiol. – 1997. – Vol. 50. – P. 1297–1304.
13. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва, 2003.
14. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». Наказ № 128 від 19.03.2007 р. – К.: Велес. – 2007. – 146 с.
15. Козлов, С. Н. Современная антимикробная химиотерапия [Текст] / С. Н. Козлов, Л. С. Страчунский. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 448 с.

## REFERENCES

1. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS. *Infektsionnoye obostreniye KHOBBL: prakticheskiye rekomendatsii po diagnostiky, lecheniyu i profilaktiky* (Infectious exacerbation of COPD: guidelines for diagnosis, treatment and prevention). Moscow, 2005. 37 p.
2. Dvoretzkiy LI. *Antibakterialnaya terapiya obostreniy khronicheskogo bronkhita* (Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis). *Vrach*. 2007; No 5: 19–21.
3. Dvoretzkiy LI. *Vedeniye pozhilogo bolnogo KHOBBL* (Maintaining of elderly patient with KHOBBL). Moscow: Litterra, 2005. 216 p.
4. Dvoretzkiy LI. *Infektsionnoye obostreniye KHOBBL* (Infectious exacerbation of COPD). *Lechashchiy vrach*. 2007; No5. Available at: <http://www.lvrach.ru/2007/03/4534931/>
5. Sinopalnikov AI, Kozlov RS, Romanovskikh AG, Rachina SA. *Infektsionnoye obostreniye khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih. Prakticheskiye rekomendatsii po diagnostiky, lecheniyu i profilaktiky* (Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: guidelines for diagnosis, treatment and prevention). *Ros. Med. Vesti*. 2006; 11(1):4–18.
6. Sethi S, Murphy TF. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review. *Clin. Microbiol. Rev*. 2001;14(2):336–363.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 106:196–204.
8. Wilkinson TM. Early Therapy Improves Outcomes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2004;169:1298–1303.
9. Strachunskiy LS, Kozlov SN. Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike (Macrolides in modern clinical practice). Available at: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/intro.shtml>
10. Gurov AV, Guseva OA. *Makrolidoterpiya v lechenii khronicheskoi onzillyarnoi patologii kak faktor predotvrashcheniya razvitiya sopryazhennykh zabozevany* (Macrolide therapy in the treatment of chronic tonsillar disease as a factor in preventing the development of conjugate diseases). *Consilium Medicum*. 2012;14(3):30–33.
11. Aleksandrova MA, Yakovlev SV. *Rol makrolidov v lechenii vnebolnichnoy pnevmonii* (The role of macrolides in the treatment of community-acquired pneumonia). *RMZH*. 2005;13(27):1832–1837.
12. Reyers H, Guiscafere H, Munoz O. Antibiotic noncompliance and waste in respiratory tract infections and acute diarrhea. *Clin. Epidemiol*. 1997;50:1297–1304.
13. Chuchalin AG. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih. Federalnaya programma* (Chronic obstructive pulmonary disease. Federal Program). Moscow, 2003.
14. *Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennyya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoy dopomogiza spetsialnistyu "Pulmonologiya"*. *Nakaz № 128 vid 19.03.2007*. Kyiv: Veles. 2007;146 s. (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care. Decree # 128 dated 19.03.2007).
15. Kozlov SN, Strachunskiy LS. *Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya* (Modern antimicrobial chemotherapy). Moscow, Ltd. "Medical Information Agency", 2009. 448 p.

**Фромилид /Фромилид уно**

**Форма выпуска и состав.** Фромилид. Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит 250 мг или 500 мг кларитромицина. Фромилид уно. Таблетки с модифицированным высвобождением, 1 таблетка содержит 500 мг кларитромицина.

**Фармакологические свойства.** Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов, взаимодействует с 50S рибосомальной субъединицей бактерий, таким образом подавляя синтез белка. В основном, оказывает бактериостатическое, а в некоторых случаях – также бактерицидное действие (относительно *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*). Благодаря меняющейся структуре рибосом клеток человека, макролиды не связываются с рибосомальными единицами человеческой клетки, что и является причиной низкой токсичности макролидов у людей.

**Фармакокинетика.** Кларитромицин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет примерно 55% после перорального приема дозы. Кларитромицин хорошо проникает в жидкости и ткани организма, где достигает концентраций в 10 раз больших, чем в плазме.

**Показания.** Инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.), инфекции верхних дыхательных путей (острый синусит, тонзиллофарингит), инфекции кожи и мягких тканей.

**Способ применения и дозы. Фромилид уно.** Принимают внутрь во время еды, не разжевывая, запивая водой; рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг (1 таблетка) каждые 24 часа, при тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг (2 таблетки) каждые 24 часов. Фромилид. Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 250 мг дважды в сутки, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг два раза в сутки.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам или к компонентам препарата, тяжелая печеночная или почечная недостаточность; одновременное применение с терфенадином, цизапридом, пимозидом, астемизолом или алкалоидами спорыньи; порфирия; период кормления грудью, возраст до 12 лет.

**Побочные реакции.** Побочные эффекты, которые могут возникнуть при терапии кларитромицином, классифицированы по такой частоте: • очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10,000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10,000$ ); включая отдельные случаи (нельзя подсчитать из имеющихся данных). Со стороны ЖКТ: часто: тошнота, снижение аппетита, боль в животе; рвота, диарея, временные изменения вкуса; нечасто: стоматит, глоссит, временные изменения запаха, редко: временное окрашивание зубов и языка, очень редко: панкреатит, псевдомембранозный колит. Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: крапивница, очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек. Со стороны иммунной системы: очень редко: анафилаксия. Со стороны нервной системы: часто: головная боль, очень редко: вертиго, головокружение, парестезии, нарушения сна, ночные бред, спутанность сознания, чувство страха, галлюцинации, психотические реакции и судороги. Со стороны слухового аппарата: очень редко: звон в ушах, временные расстройства слуха. Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко: пидвищення уровня ферментов печени, холестатическая желтуха, гепатит (о печеночной недостаточности с летальным исходом сообщили у пациентов с тяжелой формой указанной болезни, сопутствующей принимали другие препараты). Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко: повышение уровня креатинина, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность. Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень редко: артралгия и миалгия. Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко: тромбоцитопения. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко: удлинение QT интервала, желудочковая тахикардия, «пируэтной» желудочковая тахикардия. Со стороны метаболизма и пищеварения: редко: гипогликемия, часто у пациентов, принимающих препараты для снижения уровня сахара в крови.

**Упаковка.** 5 таблеток с модифицированным высвобождением в блистере, 1 блистер в картонной коробке. 7 таблеток с модифицированным высвобождением в блистере, 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

*Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.*

*Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.*

**Ципринол**

**Состав.** Действующее вещество: 1 таблетка, покрытая оболочкой, 250 мг, 500 мг или 750 мг ципрофлоксацина в виде ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата.

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства для системного применения.

**Показания.** Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные возбудителями, чувствительными к ципрофлоксацину.

**Способ применения и дозы.** Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести заболевания и возбудителя) от 500 мг до 750 мг дважды в сутки. Инфекции мочевыводящих путей: острые, неосложненные – от 250 мг до 500 мг дважды в сутки; цистит у женщин (до менопаузы) – разовая доза 500 мг; осложненные от 500 мг до 750 мг дважды в сутки.

**Противопоказания.** Ципрофлоксацин не следует применять при повышенной чувствительности к активному веществу препарата или к другим компонентам препарата или к другим препаратам группы фторхинолонов. Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано из-за клинически значимых побочных эффектов (артериальная гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови.

**Побочные реакции.** Нежелательные побочные реакции, которые идентифицированы только во время постмаркетингового исследования и частота которых не может быть определена, представлены обозначением «неизвестно». Побочные реакции могут наблюдаться со стороны: кроветворной и лимфатической систем; иммунной системы; расстройства питания и нарушения обмена веществ, психические расстройства, со стороны нервной системы; органов зрения; органов слуха и равновесия; сердечно-сосудистой системы; дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, желудочно-кишечного тракта печени и желчевыводящих путей; кожи и подкожно-жировой ткани; костно-мышечной системы и соединительной ткани; почек и мочевыделительной системы; организма в целом, реакции в месте введения.

**Фармакологические свойства.** Механизм действия. Ципрофлоксацин *in vitro* проявляет высокую эффективность в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Механизм антибактериального действия обусловлен способностью ципрофлоксацина подавлять топоизомеразу II типа (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV, необходимы во многих процессах, связанных с ДНК, таких как репликация, транскрипция, репарация и рекомбинация.

**Упаковка.** Таблетки по 250 мг и 500 мг: 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в картонной коробке. Таблетки по 750 мг: 10 таблеток в блистере; по 1 или 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

*Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.*

*Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.*