

О. Я. Дзюблик, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. О. Мухін,
Р. Є. Сухін, Г. Б. Капітан, В. Я. Клягін, О. В. Денисова

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

А. Я. Дзюблик, Н. Н. Недлинская, В. А. Ячник, А. А. Мухин,
Р. Е. Сухин, Г. Б. Капитан, В. Я. Клягин, О. В. Денисов

Резюме

Хронический бронхит является прогрессирующим заболеванием, при котором правильно подобранная, вовремя назначенная терапия и реабилитация могут значительно замедлить прогрессирование, уменьшить частоту и тяжесть обострений, предотвратить развитие осложнений и улучшить качество жизни больных.

В соответствии с современными международными консенсусами, основным принципом лечения больных с обострением хронического бронхита является муколитическая и антибактериальная терапия и, при необходимости, использование бронходилатирующих препаратов. В основе лечения пациентов с данной патологией — борьба с этиологическим фактором обострения, улучшение дренажной функции бронхов и снижение интоксикации.

При воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей перспективным является использование антисептического препарата декаметоксин через небулайзер, чем достигается максимальный терапевтический эффект в минимально короткие сроки. Данный препарат сочетает бактерицидное действие с противовирусным и обладает противовоспалительной активностью.

Также перспективным является использование в схемах лечения больных с инфекционным обострением хронического бронхита L-аргинина для повышения неспецифической реактивности организма, получения антиоксидантного и дезинтоксикационного эффекта.

Ключевые слова: хронический бронхит, обострение, лечение, декаметоксин, L-аргинин.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 4, С. 60–64.

Дзюблик Олександр Ярославович

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Завідувач відділення технологій лікування

Д. мед. н., професор

10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна

Тел., факс: 38044 270-35-61, olexandrd@pulm.kiev.ua

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF INFECTIOUS EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS

A. Ya. Dziublyk, N. N. Nedlinska, V. A. Iachnyk, A. A. Mukhin,
R. E. Sukhin, G. B. Kapitan, V. Ya. Kliagin, O. V. Denisova

Abstract

Chronic bronchitis is a progressive disease in which the properly administered and timely therapy and rehabilitation can significantly slow the progression of the disease, reduce the frequency and severity of exacerbations, prevent complications and improve the quality of life of patients.

In accordance with current international consensus, the basic principle of treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis is a mucolytic and antibacterial therapy and, if necessary, use of bronchodilators. The corner stone of therapy is the elimination of causative pathogen, improvement of sputum drainage function and de-toxication.

In inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract the use of nebulized antiseptic preparation decamethoxin is quite promising since the maximum effect is achieved in the shortest possible time. This formulation combines the bactericidal action with antiviral and anti-inflammatory effects.

Another perspective approach is the use of L-arginine in patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis to increase non-specific defense of the body by means of antioxidant and detoxification effects of this drug.

Key words: chronic bronchitis, exacerbation, treatment, decamethoxin, L-arginine.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 4: 60–64.

Olexandr Ya. Dziublyk

SI "National institute of phthiisology and Pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"

Chief of technologies of treatment of nonspecific lung diseases department

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel., fax: 38044 270-35-61, olexandrd@pulm.kiev.ua

Незважаючи на те, що хронічний бронхіт відноситься до категорії прогресуючих захворювань, правильно підібрана і вчасно призначена терапія та реабілітація може значно уповільнити прогресування захворювання, зменшити частоту і тяжкість загострень, запобігти розвитку ускладнень і покращити якість життя хворих [1, 2].

Відповідно до сучасних міжнародних консенсусів, основним принципом лікування загострення ХБ залишається муколітична та антибактеріальна терапія [1–4, 15, 17, 29] і при необхідності бронходилатуюча та протизапальна.

Призначаючи лікування хворим із загостренням хронічного бронхіту, слід передбачити комплекс заходів, який забезпечить відновлення дренажної функції бронхів, зниження інтоксикації, боротьбу з етіологічним чинником загострення і протизапальний ефект лікування [3, 4, 13, 14].

Враховуючи, що у більшості пацієнтів з ІЗ ХБ основним етіологічним чинником є бактеріальна інфекція, особлива увага приділяється антибактеріальній терапії [2, 3, 6–8, 17]. Головною метою антибактеріального лікування загострення ХБ є не тільки ліквідація симптомів гострого запалення, але й елімінація (ерадикація) основних збудників респіраторної інфекції. Саме досягнення ерадикації збудників запобігає подальшому прогресуванню ушкодження легень та розвитку вторинної бактеріальної інфекції, що зменшує частоту рецидивів та подовжує термін між загостреннями, тобто розриває хибне коло інфекційного процесу і поліпшує якість життя пацієнта [2].

Переваги адекватної антибактеріальної терапії у хворих з інфекційним загостренням ХБ переконливо доведені результатами численних досліджень [1–4, 5–9, 17, 23]. Відповідно до них основними показаннями для призначення антибактеріальної терапії є загострення ХБ за наявності гнійного мокротиння.

© Дзюблик . Я., Недлінська Н. М., Ячник В. А., Мухін О. О., Сухін Р. Є.,
Капітан Г. Б., Клягін В. Я., Денисова О. В., 2015

При проведенні антибіотикотерапії інфекційних загострень ХБ на сьогодні використовують головним чином три групи антибіотиків [1, 3–5]:

- β-лактами (пеніциліни та цефалоспорини);
- макроліди;
- респіраторні фторхінолони.

Вибір антибактеріального препарату повинен базуватися на декількох положеннях, які на сьогодні є загальноприйнятими [1, 3–8]:

- клінічна ситуація;
- активність антибактеріального препарату проти основних (найбільш вірогідних у даній ситуації) збудників інфекційного загострення ХБ;
- врахування ймовірної антибіотикорезистентності у даній ситуації;
- фармакокінетика (достатня проникність у тканини бронхів, бактерицидний механізм дії препарату);
- фармакодинаміка препарату;
- відсутність взаємодії з іншими медикаментами;
- оптимальний режим дозування;
- мінімальні побічні ефекти;
- цінові показники.

У клінічній практиці антибактеріальна терапія при інфекційних загостреннях ХБ носить емпіричний характер, тому розроблені орієнтири, що дозволяють обґрунтувати вибір конкретного препарату. Найбільш практичними у цьому відношенні є ознаки, що характеризують клінічну ситуацію та дозволяють диференціювати різні варіанти загострень ХБ.

β-лактами залишаються основною групою антибіотиків у лікуванні загострень ХБ. Основною проблемою застосування β-лактамів при респіраторних інфекціях є розвиток резистентності до *S. pneumoniae* та руйнівна дія β-лактамаз, які продукують *H. influenzae* та *M. catarrhalis* — ключові мікроорганізми при загостреннях ХБ [4]. Проблема призначення амінопеніцилінів, зокрема, амоксициліну може виникати у регіонах з високим рівнем пеніцилінорезистентності *S. pneumoniae*, з чим, ймовірно, пов'язана відсутність або недостатня ефективність даного препарату в ряді випадків при лікуванні ХБ. Захищені пеніциліни (амоксицилін/клавуланат) мають цілий ряд переваг у хворих із загостреннями ХБ. Це, перш за все, стосується випадків наявності штамів *H. influenzae* та *M. catarrhalis* які продукують β-лактамазу [2, 3, 7, 8]. Враховуючи те, що *H. influenzae* та *M. catarrhalis* є основними збудниками при загостренні ХБ, призначення захищених пеніцилінів вважається достатньо обґрунтованим та доцільним. Поряд із активністю проти резистентних штамів *H. influenzae* амоксицилін/клавуланат є ефективним у відношенні *S. pneumoniae* з низькою чутливістю до пеніциліну. Така активність обумовлена оптимальними фармакокінетичними та фармакодинамічними параметрами препарату, які дозволяють створювати високу максимальну пікову концентрацію для резистентного *S. pneumoniae* [4–6, 8, 17].

Більшість цефалоспоринів першого покоління (цефалексин, цефрадин) не придатні для лікування загострень ХБ. Також було проведено кілька досліджень, що визначили недоліки пероральних форм цефуроксиму аксетилу та цефтриаксону, що обмежили їх використання при лікуванні інфекційних загострень ХБ. Крім того, цефалоспорини не активні проти атипових збудників [3, 7, 8].

Макроліди й досі зберігають свої позиції у лікуванні бронхолегеневої інфекції. Макроліди займають друге місце за кіль-

кістю споживання серед антибіотиків, що використовуються в амбулаторній практиці, поступаючись лише пеніцилінам [3]. Еритроміцин у порівнянні із новими макролідами є менш активним проти *H. influenzae*. Цей аспект поряд із поганою переносимістю та частими випадками побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту виключає можливість використання еритроміцину при загостренні ХБ. Сучасні макроліди (klarитроміцин та азитроміцин) більш активні *in vitro* проти *H. influenzae*. Також завдяки їм забезпечується: досягнення більш високих концентрацій препарату у тканинах, зниження частоти прийому антибіотика, краща переносимість у порівнянні із еритроміцином. Klarитроміцин має високу активність у відношенні *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*, його активність у відношенні *H. influenzae* пов'язана із синергією з його 14-гідрокси метаболітом. Приблизно такою ж є активність азитроміцину *in vitro* проти цих трьох основних патогенів. Резистентні до еритроміцину мікроорганізми можуть також мати перехресну резистентність до klarитроміцину, азитроміцину та пеніциліну. Підвищення рівня використання макролідів призводить до збільшення ризику розвитку резистентності до них *S. pneumoniae*, тому, на сьогодні, вони не рекомендуються при лікуванні середньотяжких та тяжких загострень ХБ. Рівень резистентності до макролідів з боку *S. pneumoniae* складає 30–50 %, з боку *H. influenzae* — 20–30 % [3, 7, 8]. Крім загальних слід також враховувати й регіональні тенденції розвитку резистентності до макролідів. Також макроліди мають високу активність у відношенні атипових збудників (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* та *Legionella spp.*) і стійких штамів поки до них не виявлено. Досліджена також протизапальна активність макролідів. Крім того деякі автори підкреслюють здатність макролідів пригнічувати продукцію цитокінів, стимульовану риновірусною інфекцією у нижніх дихальних шляхах [2–4, 6–8, 17].

Усі фторхінолони мають високу активність по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів, особливо проти продукуючих β-лактамазу *H. influenzae* та *M. catarrhalis* [3, 20]. На сьогодні, основна увага приділяється респіраторним фторхінолонам, що володіють оптимальним спектром антибактеріальної активності щодо основних етіологічно значущих збудників загострень ХБ. Це стосується як грампозитивних, так і грамнегативних збудників і, так званих, атипових мікроорганізмів. На відміну від старих фторхінолонів I-II покоління (ципрофлоксацину та ін.), респіраторні фторхінолони високоактивні проти *S. pneumoniae*. Призначення респіраторних фторхінолонів слід вважати доцільним у випадках із високим ризиком пеніцилінорезистентності *S. pneumoniae* та продукції β-лактамаз. Якщо руйнівна дія β-лактамаз, які продукує *H. influenzae*, може бути подолана призначенням захищених пеніцилінів (амоксицилін/клавуланової кислоти), то резистентні *S. pneumoniae* виявляються нечутливими до захищених пеніцилінів. У подібних клінічних випадках препаратами вибору можуть бути респіраторні фторхінолони (моксифлоксацин, левофлоксацин та ін.) через те, що до цих антибіотиків на теперішній час реєструється невисокий рівень резистентності. Респіраторні фторхінолони мають оптимальні фармакокінетичні властивості, зокрема, вони мають практично повну біодоступність при пероральному прийомі, зручний режим дозування (один раз на добу) та відсутність клінічно значущих лікарських взаємодій [1–3, 6, 8, 20, 21].

Питання тривалості антибіотикотерапії при інфекційному загостренні й досі залишається суперечливим. За даними попе-

редніх плацебо-контрольованих досліджень, так і при прямому порівнянні різних антибіотиків тривалість лікування складала від 5 до 14 днів [1]. За результатами аналізу останніх клінічних досліджень рекомендована тривалість антибактеріальної терапії інфекційних загострень ХБ складає 3–7 днів. [3, 7, 8].

У хворих із загостренням, яке викликане саме бактеріальною флорою, як правило, слід очікувати, позитивних результатів від призначення антибіотикотерапії, в інших же випадках, а саме при вірусній інфекції, застосування антибіотиків вважається недоцільним. З іншого боку відомо, що респіраторна вірусна інфекція порушує різні ланки місцевого захисту легень, сприяючи тим самим посиленій колонізації бактерій на слизових та підвищує при цьому ризик бактеріальної інфекції. Це наводить на думку про доцільність призначення антибіотиків при загостренні ХБ на фоні вірусної інфекції. Однак, на сьогодні не доведено перевага призначення таким пацієнтам антибіотиків для попередження бактеріальної інфекції [4, 5, 7]. Що ж стосується медикаментозної терапії вірусного загострення ХБ, а також змішаного вірусно-бактеріального загострення, то на теперішній час однозначних даних у відношенні ефективності призначення певних противірусних препаратів в літературі немає [9, 16].

Як відомо, основними методами лікування і профілактики гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) вважають вакцинацію, етіотропну антивірусну терапію та стимуляцію неспецифічної резистентності організму хворого [9]. Нажаль, на сьогодні, не розроблено ефективних схем лікування ГРВІ у хворих на ХБ, про що свідчать подальше збільшення частоти та тяжкості загострень ХБ, які потребують госпіталізації та проведення інтенсивної терапії, зростання кількості ускладнень.

Значною мірою це пов'язано із змішаним спектром етіопатогенів у хворих з інфекційним загостренням ХБ, певними труднощами етіологічної діагностики респіраторної вірусної інфекції та поліетіологічністю її збудників, швидкоюплинністю і тяжкістю недуги, та наявністю у хворих вторинного імунodefіциту, відсутністю вакцин (за винятком грипу) для специфічної профілактики, мінливостю антигенних властивостей вірусів та розвитком їх резистентності, а також нерациональним використанням противірусних препаратів та розвитком небажаних явищ тощо [9, 16].

У зв'язку із збільшенням порушень мукоциліарного кліренсу (МЦК) при ІЗ ХБ є патогенетично обгрунтованим застосування муколітичних лікарських засобів в комплексі з антибактеріальними препаратами при лікуванні таких пацієнтів. Муколітики, підвищуючи ефективність циліарного і кашльового кліренсу, полегшуючи експекторацію мокротиння і знижуючи мукостаз, сприяють усуненню факторів бронхіальної обструкції [2, 4, 24].

На сьогодні найбільш поширеними муколітичними препаратами є ацетилцистеїн та амброксол.

Ацетилцистеїн — муколітичний препарат з прямою дією на молекулярну структуру слизу. У молекулі ацетилцистеїну містяться сульфгідрильні групи, які розривають дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, при цьому відбувається деполімеризація макромолекул і мокрота стає менш в'язкою і адгезивною, легше відділяється при кашлі. До розрідження мокротиння призводить також стимуляція мукозних клітин, секрет яких має здатність до лізису гною, фібрину і кров'яних згустків. Препарат ефективний як при гнійному, так і при слизовому мокротинні [1, 24]. Ацетилцистеїн має неспецифічну активність, що спрямована на нейтраліза-

цію різних вільнорадикальних груп — є потужним антиоксидантом як прямої, так і непрямой дії навіть у дуже низьких концентраціях [15, 24]. Пряма антиоксидантна дія препарату зумовлена наявністю вільної тіолової групи, яка взаємодіє з електрофільними групами вільних радикалів і реактивних кисневих метаболітів. Препарат інактивує практично всі різновиди активних метаболітів кисню, в тому числі найбільш реакційноздатні форми. Одним зі сприятливих наслідків цього ефекту є захист антипротеаз (α 1-антитрипсин та ін.) від руйнівного впливу вільних радикалів, що з'являються у великій кількості при розвитку оксидативного стресу, і завдяки цьому уповільнює еластолітичну деструкцію легеневої тканини, розвиток і прогресування емфіземи легень [13, 15, 24]. Непряма антиоксидантна дія препарату зумовлена цистеїном (амінокислота, що утворюється при розпаді ацетилцистеїну) — попередник глутатіону, який бере участь у процесах детоксикації організму, захисті слизової бронхів від зовнішніх і внутрішніх пошкоджуючих впливів. Таким чином, ацетилцистеїн збільшує синтез глутатіону. Ця властивість ацетилцистеїну широко використовується при лікуванні передозування парацетамолу. Антиоксидантна дія ацетилцистеїну побічно впливає на продукцію бронхіального слизу, тобто має мукорегуляторний ефект [1, 13]. Амброксол являє собою активний метаболіт бромгексину. У терапевтичній практиці використовуються похідні амброксолу хлориду і гідрохлориду. Амброксол має муколітичну та мукокінетичну дію, що пов'язано з деполімеризацією і руйнуванням кислих мукополісахаридів бронхіального секрету; посиленням секреції глікопротеїнів, до складу яких входять нейтральні мукополісахариди; активацією руху війок миготливого епітелію [1, 24].

Амброксол призводить до збільшення швидкості пасивної дифузії антибіотиків з плазми крові в легеневу тканину без змін концентрацій антибіотиків у плазмі крові, підвищення в бронхіальному секреті концентрації антибіотиків групи β -лактамів і макролідів, зменшенню вираженості кашлю і поліпшенню відходження мокротиння [24]. Відмінною особливістю амброксолу і його похідних є здатність збільшувати продукцію сурфактанту за рахунок підвищення його синтезу, секреції та гальмування його розпаду. Будучи одним з компонентів системи місцевого захисту легень, сурфактант перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів. Сурфактант також посилює активність війок миготливого епітелію, що в поєднанні з поліпшенням реологічних властивостей бронхіального секрету призводить до вираженого відхаркувального ефекту [1, 3, 24].

Перспективним є використання у схемах лікування хворих з інфекційним загостренням ХБ препарату декасан, який поєднує антисептичну активність із противірусними властивостями [10–13].

Останнім часом в літературних джерелах з'явилися дані щодо використання при інфекційних захворюваннях дихальних шляхів вітчизняного антисептика Декасан («Юрія-Фарм», Україна), діючою речовиною якого є декаметоксин у концентрації 0,02 %. Декаметоксин є поверхнево-активною речовиною. Унікальною його властивістю є відсутність взаємодії з клітинами людини, завдяки чому він не всмоктується з поверхні слизових оболонок, у зв'язку із чим, відсутній ризик системних побічних ефектів. Також він не викликає подразнення слизових оболонок, а отже і місцевих побічних ефектів. Експериментальні дослідження показали, що даний антисептик має виражену бактерицидну дію відносно грампозитивної,

грамнегативної і анаеробної мікрофлори. Також зазначено його фунгіцидну, вірусцидну, спороцидну дію [10, 12]. Декасан чинить протизапальну дію механізмом якої пояснюється пригніченням продукції серотоніну клітинами і зменшенням ексудації [11]. Препарат має десенсибілізуючу та спазмолітичну дію. Позитивною властивістю Декасана є його здатність підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків [4]. Декасан ефективно застосовувався в якості місцевої терапії при абсцесах, карбункулах, флегмонах м'яких тканин [10], в комплексному лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень, при гнійно-деструктивних процесах легень [10]. У літературних даних є відомості про ефективність інгаляційного застосування Декасана при лікуванні хворих з пневмонією [10]. В даний час подача лікарських засобів через небулайзер займає одне із провідних місць в лікуванні хворих не тільки з обструктивними захворюваннями органів дихання [10], але і при будь-яких запальних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів. При такому методі введення антисептик у вигляді аерозолу безпосередньо потрапляє в органи мішень, в результаті чого досягається максимальний терапевтичний ефект в мінімально короткі терміни.

Крім того, привертає на себе увагу використання в схемах лікування хворих на інфекційне загострення ХБ не тільки препаратів, які впливають на етіологічний чинник захворювання, а і засоби, що сприяють підвищенню неспецифічної реактивності організму хворого, мають загальнозміцнюючу дію. Одним із найважливіших медіаторів дихальної системи є оксид азоту [15, 18]. Його механізм дії при захворюваннях легень активно вивчається [18]. Оксид азоту синтезується з L-аргініну під впливом NO-синтази (NOS) за участю кальцію і кальмедуліну. Відомо три форми NOS: ендотеліальна, макрофагальна і нейронна, які ведуть до локального синтезу NO і визначають його вплив на респіраторну систему. NO, що виділяється ендотеліальними клітинами, має судинорозширювальну дію на рівні дрібних артерій і артеріол, регулюючи судинний опір. При цьому встановлено, що гіпоксія знижує синтез NO. NO інгібує адгезію, активацію та агрегацію тромбоцитів, перешкоджаючи внутрішньо-судинному тромбоутворенню; має пряму бронходилатуючу дію; нейтралізує бронхо-констрикторний вплив ацетилхоліну [18]. Важливим аспектом дії оксиду азоту є вплив його на стан хворих із гіпоксією і метаболічним ацидозом при захворюваннях дихальної системи. Розвитку метаболічного ацидозу

перешкоджають легені та нирки, вони приймають участь у виведенні іонів водню і збереженні бікарбонатів. При цьому регуляція постійності рН здійснюється за участі екскреції водних іонів тубулярним апаратом нирок [18]. Обмін NO залежить від вмісту L-аргініну. L-аргінін — це амінокислота, яка відноситься до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Незамінним донатором оксиду азоту є вітчизняний препарат Тівортін («Юрія-Фарм», Україна). Тівортін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозбереження.

Принципами бронхолітичної терапії у хворих із загостренням ХБ є застосування β_2 -агоністів короткої дії, м-холінолітиків та їх комбінацій [24].

Бронходилататори призначаються для полегшення симптоматики (полегшення відхаркування) та покращання фізіологічного стану хворих й попередження розвитку дихальної недостатності. Навіть незначне підвищення прохідності дихальних шляхів у хворих із ХБ може призвести до зниження опору дихальних шляхів та значного поліпшення клінічної симптоматики [1, 24]. Однак декілька питань стосовно застосування бронходилататорів при лікуванні загострень ХБ залишаються до кінця невизначеними. Застосування інгаляційних симпатоміметиків може бути обмежене зростанням побічних ефектів, що розвиваються внаслідок системної абсорбції препаратів. Найбільш часті ускладнення при терапії β_2 -агоністами — це тріада симптомів: тахікардія, гіпоксемія та гіпокаліємія. Основним механізмом зростання гіпоксемії є β_2 -індукована легенева вазодилатація, в тому числі і в регіонах з низьким співвідношенням вентиляція/перфузія, що призводить до подальшого погіршення вентиляційноперфузійного співвідношення та зростання гіпоксемії [1, 11].

Отже залишаються невизначеними питання комплексної терапії загострення ХБ вірусної і бактеріальної природи, в тому числі із застосуванням таких нових препаратів, як декасан і тівортін. Недостатньо, а іноді і зовсім не вивчена динаміка клінічних, функціональних і лабораторних показників при різних схемах лікування хворих на ІЗ ХБ. Майже відсутні або вкрай обмежені літературні дані і про сумарні результати комплексної терапії інфекційного загострення ХБ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] : руководство для практикующих врачей / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин, В. В. Архипов ; под общ. ред. А. Г. Чучалина ; М-во образования РФ. — М. : ЛитТерра, 2004. — 874 с.
2. Авдеев, С. Н. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Consilium. — 2000. — № 2. — С. 418–426.
3. Антибактериальная терапия [Текст] : практическое руководство / под ред. Л. С. Стрauchного, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М. : ЛитТерра, 2000. — 190 с.
4. Антимикробная резистентность *S. pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта PeGAS-1) [Текст] / Р. С. Козлов [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2002. — № 46. — С. 267–277.
5. Дворецкий, Л. И. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита. Какой антибиотик является оптимальным? [Текст] / Л. И. Дворецкий, А. Ю. Стречачев // Пульмонология. — 2004. — № 4. — С. 117–123.
6. Дворецкий, Л. И. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита [Текст] / Л. И. Дворецкий, Н. В. Дубровская // Справочник поликлинического врача. — 2004. — № 3. — С. 23–27.
7. Дворецкий, Л. И. Антибактериальная терапия обострения хронического бронхита. Клинические рекомендации [Текст] / Л. И. Дворецкий // Рус. мед. журн. — 2003. — № 28. — С. 1580–1583.
8. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [Текст] : пер. с англ. / ред. А. Г. Чучалина, Л. С. Стрauchного. — Смоленск : Ампипресс, 1996. — 320 с.

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Avdeyev SN, Arkhipov VV. *Ratsionalnaya farmakoterapiya zabolovaniya organov dykaniya: rukovodstvo dlya praktikuyishchikh vrachev* (Rational pharmacotherapy of respiratory diseases: a guide for medical practitioners). M: LitTerra. 2004;874 p.
2. Chuchalin AG, Avdeyev SN. *Rol bakterialnoy infektsii i vybor antibiotikov pri obostrenii khronicheskogo bronkhita* (The role of bacterial infection and the choice of antibiotics in exacerbations of chronic bronchitis). Consilium. 2000;No 2:418–426.
3. Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. *Antibakterialnaya terapiya: prakticheskoye rukovodstvo* (Antibiotic therapy: practical guidelines). M: LitTerra. 2000;190 p.
4. Kozlov RS, et al. *Antimikrobnaya rezistentnost S. pneumoniae v Rosii: rezultaty prospektivnogo mnogotsentrovogo issledovaniya (faza A proekta PeGAS-1)* (Antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* in Russia: results of a prospective multicenter study (Phase A project of Pegasus-1)). *Klin. mikrobiol. i antimikrob. khimioter.* 2002;No 46: 267–277.
5. Dvoretzkiy LI, Strechachev AYU. *Antibakterialnaya terapiya obostreniy khronicheskogo bronkhita. Kakoy antibiotik yavlyetsya optimalnym* (Antibiotic treatment of chronic bronchitis exacerbation. What is the best antibiotic?) *Pulmonologiya.* 2004;No 4:117–123.
6. Dvoretzkiy LI, Dubrovskaya NV. *Antibakterialnaya terapiya obostreniy khronicheskogo bronkhita* (Antibiotic treatment of chronic bronchitis exacerbation). *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2004;No 3:23–27.
7. Dvoretzkiy LI. *Antibakterialnaya terapiya obostreniy khronicheskogo bronkhita. Klinicheskiye rekomendatsii* (Antibiotic treatment of chronic bronchitis exacerbation. Clinical recommendations). *Rus. med. zhurn.* 2003;No 28:1580–1583.
8. Chuchalin AG, Strachunskiy LS. *Evropeyskoye rukovodstvo po klinicheskoy otsenke protivoinfektsionnykh lekarstvennykh sredstv* (European Guidelines for the clinical assessment

9. Ершов, Ф. И. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций [Текст] / Ф. И. Ершов, Н. Н. Касьянова // *Consilium medicum*. — 2004. — № 1. — С. 51–57.
10. Игнатъева, В. И. Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с инфекционным обострением хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / В. И. Игнатъева, [и др.] // *Український пульмонологічний журнал*. — 2008. — № 3. Додаток. — С. 125.
11. Мороз, В. М. Порівняльне дослідження протимікробних властивостей антисептиків [Текст] / В. М. Мороз [та ін.] // *Вісник Вінницького державного медичного університету*. — 2002. — № 2. — С. 315–320.
12. Нові властивості декаметоксину: антигрипозна і протигерпетична дія in vitro та in vivo / Т. Л. Грідіна, [та ін.] // *Вісник морфології*. — 2004. — №10 (1). — С. 166–169.
13. Овсянникова, Л. Антиоксидантные препараты: проблема выбора [Текст] / Л. Овсянникова, Е. Носок // *Доктор*. — 2003. — №1 — С. 74–76.
14. Протівірусна дія біс-четвертинних солей амонію у відношенні збудників масових захворювань людей та птиці з групи міксовірусів [Текст] / В. П. Лоцицький [та ін.] // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. — 2004. — №8 (2). — С.437–440.
15. Чучалин, А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции [Текст] / А. Г. Чучалин // *Пульмонология*. — 2004. — № 3. — С. 111–116.
16. Яковлев, В. П. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций. Рациональная антимикробная фармакотерапия [Текст] / В. П. Яковлев, С. В. Яковлев ; под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. — М. : Медицина, 2003. — 201 с.
17. Albertson, T. E. Antibiotic therapy in elderly patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [Text] / T. E. Albertson, A. L. Chan // *Expert. Rev. Respir. Med.* — 2009. — № 3, Vol. 5. — P. 539–548.
18. Anngard, E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicime [Text] / E. Anngard // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 1199–1206.
19. Anti-influenza and anti-herpetic activity of decametoxin [Text] / A. Fedchuk [et al.] // *Antiviral Research*. — 2003. — № 57(3) — P. 82.
20. Bronchopulmonary pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of levofloxacin 750 mg once daily in adults undergoing treatment for acute exacerbation of chronic bronchitis [Text] / D. P. Nicolau [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2012. — № 25, Vol. 1. — P. 94–98.
21. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / L. Zhang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. — 2012. — № 125, Vol. 4. — P. 687–695.
22. High frequency of β -lactamase-negative, ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* in patients with chronic bronchitis in Japan [Text] / Inoue S. [et al.] // *J. Infect. Chemother.* — 2010. — № 16, Vol. 1. — P. 72–75.
23. Martinez, F. J. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis [Text] / F. J. Martinez, A. Anzueto // *Am J Med.* — 2005. — № 118, Vol. 7A. — P. 39–44.
24. Poole, P. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. Poole, P. N. Black // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — № 17, Vol. 2. — 48–53 p.
25. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / M. Niederman [et al.] // *Clin. Ther.* — 1999. — №3. — Vol. 21. — P. 576–591.
- of antiinfectious drugs). Smolensk: Amipress. 1996;320 p.
9. Yershov FI, Kasyanova NN. *Sovremennyye sredstva terapii naibolee rasprostranennykh virusnykh infetsiy* (Modern means of therapy, the most common viral infections). *Consilium medicum*. 2004;No 1:51–57.
10. Ignatyeva VI, et al. *Effektivnost antiseptika dekasana v kompleksnom lechenii bolnykh s infektsionnym obostreniyem khronicheskogo obstruktivnogo zabolovaniya legkikh* (The effectiveness of antiseptic dekasana in complex treatment of patients with infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2008;No 3(Supp.):125.
11. Moroz VM, et al. *Porivnyalne doslidzhennya protymikrobnnykh vlastyvostey antyseptykiv* (Comparative study of antimicrobial antiseptic properties). *Visnyk Vinnytskogo derzhavnogo medychnogo universytetu*. 2002;No 2:315–320.
12. Grydina TL, et al. *Novi vlastyvosti dekametoksynu: antyrypnozna i protypiretychna diya in vitro ta in vivo* (New features decametoxine: anti-flu and antiherpetic action in vitro and in vivo). *Visnyk morfologiyi*. 2004;No 10(1):166–169.
13. Ovsyannikova L, Nosok Ye. *Antioksidantnyye preparaty: problema vybora* (Antioxidant drugs: the problem of choice). *Doktor*. 2003;No 1:74–76.
14. Lozyskyy VP, et al. *Protivirusna diya bis-chetvertynnykh soley amoniyu u vidnoshenni zbudnykiv massovykh zakhvoryuvan lyudey ta ptytsi z grupy miksovirusiv* (Antiviral effect of bis-quaternary ammonium salts against pathogens mass diseases in humans and birds from the group mixed viruses). *Visnyk Vinnytskogo derzhavnogo medychnogo universytetu*. 2002;No 2:315–320.
15. Chuchalin AG. *Sistema oksidantny-antioksidantny i puti medikamentoznoy korrektsii* (System oxidants and antioxidants and the ways of medical correction). *Pulmonologiya*. 2004;No 3:111–116.
16. Yakovlev VP, Yakovlev SV. *Lekarstvennyye sredstva dlya lecheniya virusnykh infetsiy. Ratsionalnaya antimikrobnaya farmakoterapiya* (Medicines for the treatment of viral infections. Rational antibacterial pharmacotherapy). M: Meditsina. 2003;201 p.
17. Albertson TE, Chan AL. Antibiotic therapy in elderly patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2009;3(5):539–548.
18. Anngard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicime. *Lancet*. 1994;343:1199–1206.
19. Fedchuk A, et al. Anti-influenza and anti-herpetic activity of decametoxin. *Antiviral Research*. 2003;57(3):82.
20. Nicolau DP, et al. Bronchopulmonary pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of levofloxacin 750 mg once daily in adults undergoing treatment for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012;25(1):94–98.
21. Zhang L, et al. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2012;125(4):687–695.
22. Inoue S, et al. High frequency of β -lactamase-negative, ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* in patients with chronic bronchitis in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2010;16(1):72–75.
23. Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med.* 2005;118(7A):39–44.
24. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;17(2):48–53.
25. Niederman M, et al. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 1999;3(21):576–591.