

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ

© Зайцев А.А.<sup>1</sup>, Банин С.И.<sup>2</sup>, Сухомлинов Ю.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва;

<sup>2</sup> кафедра безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф

Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Москва;

<sup>3</sup> кафедра фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: [SukhomlinovA@kursksmu.net](mailto:SukhomlinovA@kursksmu.net)

Проанализировано 150 случаев острого бронхита у пациентов, получавших амбулаторное лечение в условиях поликлиники. Установлено, что практика амбулаторного лечения острого бронхита у взрослых в подавляющем числе случаев предполагает назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Использование препаратов интерферона в лечении острого бронхита сопровождается меньшими сроками купирования всех симптомов заболевания, сокращением сроков временной нетрудоспособности пациентов, хорошей переносимостью терапии, что ведет к снижению потребности в дополнительном назначении антибактериальных препаратов. После медикаментозного лечения в качестве восстановительной терапии целесообразно применение сборов лекарственных растений.

**Ключевые слова:** острый бронхит, амбулаторное лечение, интерферон.

### PHARMACOTHERAPEUTIC ASPECTS OF CASE MANAGEMENT WITH ACUTE BRONCHITIS

Zaytsev A.A.<sup>1</sup>, Banin S.I.<sup>2</sup>, Sukhomlinov Yu.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Burdenko Principal Military Clinical Hospital, Moscow; <sup>2</sup> Department of Personal and Social Safety and Disaster Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

<sup>3</sup> Department of Pharmacognosy and Botany of Kursk State Medical University, Kursk

One hundred and fifty cases of acute bronchitis treated in an outpatient clinic have been analyzed. It has been determined that in the majority of cases the ambulatory medical care of acute bronchitis in adults supposes that broad-spectrum antibacterial preparations should be used. Interferon administration for acute bronchitis treatment is accompanied with shorter periods of relieving all the symptoms, reduction of patients' temporary invalidity, and better therapeutic tolerance. All these reduce the need for additional antibacterial preparations. It is appropriate to use medicinal plants mixture afterwards as rehabilitation therapy.

**Keywords:** acute bronchitis, ambulatory medical care, interferon.

Острый бронхит (ОБ) относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, что связано с высокой заболеваемостью, достигающей 30 – 40% [5, 12]. ОБ до настоящего времени остается одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью [3, 4]. Так, по данным эпидемиологических исследований, около 5% жителей США в возрасте старше 18 лет хотя бы один раз в течение календарного года переносили ОБ [13]. По мнению других авторов, ОБ ежегодно становится причиной обращения к врачу более чем 2,5 млн американцев [6]. В Великобритании заболеваемость ОБ достигает 40% в год [11]. По официальным данным в России каждый год регистрируется порядка 27,3-41,2 млн случаев респираторных инфекций, на которые в структуре общей заболеваемости приходится до 40% дней нетрудоспособности. Какую долю в данном списке занимает ОБ, статистические данные не уточняют.

Этиологическим агентом развития ОБ у взрослых являются респираторные вирусы. Спектр возбудителей представлен вирусами гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-

синцитиальным вирусом, человеческим метапневмовирусом, значительно реже заболевание обусловлено коронавирусной, аденовирусной и риновирусной инфекцией [7, 8]. На долю *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma* и *Chlamydomphila pneumoniae* приходится не более 5% от всех случаев заболевания [10].

Однако до настоящего времени в подавляющем числе случаев установление диагноза ОБ ассоциируется у врача с необходимостью назначения антибиотикотерапии. Данная проблема привлекает пристальное внимание экспертов во всем мире, повсеместно разрабатываются программы, направленные на снижение частоты необоснованного широкого применения антимикробных препаратов. При этом российские данные, свидетельствующие об истинной частоте назначения антибактериальных препаратов при ОБ, отсутствуют. В то же время ситуация осложняется отсутствием эффективных средств для этиотропного противовирусного лечения. Так, имеющиеся в арсенале врача препараты из группы ингибиторов нейроминидазы – осельтамивир и занамивир эффективны в отношении только лишь вирусов

гриппа. В этой связи перспективы лечения респираторных инфекций вирусной этиологии в настоящее время связаны с применением препаратов, относящихся к группе интерферонов. Преимущества данных средств основаны на противовирусном действии интерферона (ИФН) вне зависимости от вида возбудителя инфекции, а также на иммуномодулирующих свойствах ИФН. В то же время, убедительных данных о терапевтической эффективности препаратов интерферона при лечении ОБ у взрослых недостаточно.

Цель исследования: изучить практику назначения антибактериальных препаратов при остром бронхите, исследовать клиническую эффективность применения препаратов интерферона в терапии острого бронхита у взрослых пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проанализировано 150 случаев ОБ у пациентов, получавших амбулаторное лечение. Для фармакоэпидемиологического исследования была создана индивидуальная регистрационная карта, в которой отражались демографические характеристики больного, наличие сопутствующих заболеваний, антибактериальная терапия, режимы дозирования, путь введения препаратов и длительность лечения.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1) возраст 18-55 лет (средний возраст составил  $39,8 \pm 5,7$  лет, из них большинство мужчин – 74%, женщин – 26%);

2) установленный диагноз острого бронхита на основании следующих критериев: а) кашель с отделением мокроты; б) наличие различной выраженности интоксикационного синдрома – слабость, снижение аппетита, субфебрильная или фебрильная температура тела, изменение лабораторных гематологических показателей – лейкоцитоз, повышение количества палочкоядерных нейтрофилов, увеличение СОЭ; в) наличие физических признаков – при аускультации сухие свистящие или жужжащие хрипы (бронхообструктивный синдром), жесткое дыхание при отсутствии изменений перкуторного звука, голосового дрожания и бронхофонии;

3) суммарная оценка по шкале тяжести симптомов бронхита (*Bronchitis Severity Score – BSS*) не менее 6 баллов;

4) отсутствие локальных рентгенологических изменений легочной ткани (инфильтративные изменения);

5) продолжительность заболевания – не более 48 часов.

Основным критерием исключения являлся прием иммуномодулирующих или противовирусных препаратов в течение одного предшествующего началу исследования месяца.

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы (с использованием рандомизационных кодов) на три группы по 50 человек в каждой. Пациенты первой группы получали суппозитории генферон в дозе 1 млн. МЕ ректально 2 раза в сутки (утром и на ночь) в течение 5 дней. Во второй группе проводилось лечение виферон-3 в дозе 1 млн МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 5 дней. Пациентам третьей группы назначалось только стандартное лечение, включающее бромгексин, витамины, обильное щелочное питье, по показаниям – жаропонижающие, антигистаминные препараты, антибактериальные средства, щелочные ингаляции. Пациенты I и II групп также получали стандартную терапию. После медикаментозного лечения пациентам рекомендовали в качестве восстановительной терапии сборы лекарственных растений (ромашка аптечная, чабрец ползучий, лапчатка прямостоячая, эвкалипт шаровидный и др.) [1, 2].

Перечень методов исследования включал в себя: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы; анализ крови на ВИЧ; женщинам проводился тест на беременность путем определения ХГЧ в моче; общий анализ мочи; рентгенография органов грудной клетки в задне-передней и боковой проекциях; электрокардиография (ЭКГ); исследование функции внешнего дыхания (ФВД) по показаниям.

Оценку клинической эффективности и безопасности исследуемых режимов фармакотерапии ОБ проводили на основании анализа сроков купирования всех симптомов острого бронхита в период наблюдения, динамики регресса клинических симптомов ОБ, в том числе в виде суммарной оценки по шкале BSS; продолжительности временной нетрудоспособности; частоты развития осложнений и нежелательных реакций.

Достоверность полученных результатов определяли с помощью критерия Стьюдента (t). Статистическую компьютерную обработку проводили с помощью программы Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе проводили анализ частоты назначения антибактериальной терапии при остром бронхите в амбулаторной практике.

Из 150 проанализированных случаев амбулаторного лечения ОБ антимикробные препараты (АМП) применялись в подавляющем числе случаев – 85,7%.

Наиболее часто использовались АМП следующих групп: макролиды в 45,8%, «кингибиторзащищенные» пенициллины у 43,7% больных, ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин) в 4,9%. Реже регистрировалось использование доксициклина – 1,6%, амоксициллина – 1,8%, ампициллина – 2,2%. Из макролидных антибиотиков наиболее часто назначался азитромицин – 33,7%, кларитромицин и эритромицин применялись значительно реже – 8,6% и 3,5% соответственно.

Таким образом, следует признать, что реальная практика амбулаторного лечения ОБ у взрослых в подавляющем числе случаев предполагает назначение антибиотиков. В большинстве случаев назначение АМП происходит эмпирически, без учета длительности заболевания, проведения каких-либо специфических методов обследования (микробиологического исследования мокроты, определения уровня прокальцитонина в крови и пр.). Стоит отметить, что указанная ситуация связана как с непониманием врачей преимущественно вирусной этиологии данного заболевания, так и сложившимися «стереотипами» лечения. В качестве аргументации широкого применения антибиотиков при вирусной инфекции, врачи рекомендуют их, предполагая, что назначение антибактериальных препаратов минимизирует риск развития бактериальных осложнений, в том числе пневмонии. В то же время такая практика не имеет под собой какой-либо доказательной базы, а приводит лишь к увеличению затрат на медицинскую помощь, повышает вероятность развития нежелательных реакций и является важным фактором формирования и распространения антибиотикорезистентности. Между тем подобная стереотипная реакция врача «приживается» в сознании больного, и при развитии сходных симптомов респираторной инфекции в будущем он уже, как ему кажется, обоснованно ожидает соответствующего назначения либо самостоятельно приобретает ранее назначенный врачом антибиотик. Для исправления ситуации, связанной с широким неоправданным назначением антибиотикотерапии при ОБ, необходимо проведение масштабных образовательных программ как среди врачей, так и пациентов. Целесообразно широкое внедрение в деятельность амбулаторно-поликлинических учреждений практики определения в крови уровня прокальцитонина, который повышается при бактериальных инфекциях ( $> 0,5$  нг/мл), но остается низким при вирусных заболеваниях (не превышает  $0,5$  нг/мл), что делает возможным его использование для определения показаний к назначению антибактериальной терапии [9]. Однако в настоящее время в РФ данный метод используется лишь в крупных стационарах, отделениях реанимации для диагностики сепсиса.

На втором этапе проводили анализ эффективности различных режимов фармакотерапии острого бронхита.

Повышение температуры тела, как правило, до субфебрильных значений наблюдалось у 98% больных I группы, в группах II и III в 96% и 90% соответственно. Продуктивный кашель отмечался в 92% в I группе, во II – 94% и 82% в группе стандартной терапии. Суммарный средний балл по шкале BSS в группе I составил  $9,3 \pm 1,9$ , в группе II –  $9,1 \pm 1,6$ , а в группе III –  $9,0 \pm 1,6$ .

Воспалительные изменения со стороны периферической крови (увеличение количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, ускорение СОЭ) наблюдались у 40% больных I группы, в группе II в 36% случаев, в группе III у 30% больных. В редких случаях (10%, 2% и 2% по группам I, II и III соответственно) выявлялись рентгенологические изменения по типу усиления легочного рисунка без клинических и лабораторных данных за наличие пневмонии. Утолщение слизистой оболочки придаточных пазух носа, по данным рентгенографии, наблюдалось в 6, 10 и 6% случаев соответственно по группам. Таким образом, исследуемые группы были сопоставимыми по анализируемым демографическим и клиническим показателям. При анализе эффективности терапии оказалось, что средняя продолжительность лихорадки в I группе составила  $4,9 \pm 1,5$  суток, во II группе  $5,2 \pm 1,8$  и в III группе  $6,2 \pm 1,9$  суток. Данные различия статистически не значимы, однако свидетельствуют о более быстром купировании гипертермии (в среднем на сутки) в группах больных, получающих интерфероны, по сравнению с группой стандартной терапии. Так, на третий день от начала лечения нормотермия наблюдалась у 30,6% больных I группы, в 28,9% во II группе и лишь у 17,8% пациентов, получающих стандартную терапию (рис. 1).

При анализе сроков купирования кашля оказалось, что наиболее интенсивно данный симптом регрессировал в I и II группах, начиная с 6-х суток лечения. Так, на 7-й день от начала терапии было отмечено, что в I группе жалобы на кашель предъявляли 17% больных ОБ, в группе II – 23% пациентов, а в III группе – 38% (рис. 2). Средняя длительность кашля в группе I составила  $6,5 \pm 0,9$  дня, для группы II и III данный показатель составил  $6,7 \pm 1,03$  и  $7,7 \pm 1,4$  дня соответственно.

Продуктивный кашель до начала лечения наблюдался у 92%, 94% и 82% больных ОБ по группам I, II и III соответственно. При анализе сроков купирования выделения мокроты больными на фоне лечения отмечено более раннее купирование данного признака в I и II группах по сравнению с группой стандартной терапии. Так, к 7-му дню лечения выделение мокроты присут-

ствовало у 3% пациентов I группы, у 11% во II группе и у 26% больных, получавших стандартную терапию. Средняя длительность выделения мокроты в группе I составила  $6,6 \pm 0,8$  дня, для группы II и III данный показатель составил  $6,8 \pm 0,8$  и  $7,4 \pm 1,1$  дня соответственно (рис. 3).

Полный регресс физических признаков заболевания («сухие» хрипы, выслушиваемые при аускультации легких) наблюдался к 9-ым суткам от начала лечения у всех пациентов в I и III группах, во II группе на 7-й день. В целом, в I и II группах (лечение с использованием интерферона) данный симптом начинал купироваться раньше, нежели в группе стандартной терапии (рис. 4). Так, на 6-й день от начала лечения хрипы выслушивались у 16%, 6%, 29% пациентов в I, II и III группах, соответственно. Средняя длительность до купирования физических признаков в I группе составила  $6,1 \pm 1,3$  дня, для группы II и III данный показатель составил  $5,4 \pm 1,3$  и  $6,6 \pm 1,1$  дня соответственно.

В ходе анализа динамики лабораторных показателей прослеживалось более выраженное снижение показателей крови (количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ) на 6-й день от начала лечения у пациентов, получающих ИФН (I и II группы), по сравнению с группой стандартной терапии. Так, в I группе число пациентов с воспалительными изменениями периферической крови уменьшилось с 40 до 22%, во II группе с 36 до 13%, а в III группе с 30 до 26%.

При анализе суммарного балла по шкале BSS (рис. 5) оказалось, что наиболее медленное его снижение отмечено в группе больных, получавших стандартное лечение. Так, в III группе к 6-му дню –  $4,9 \pm 0,7$  балла, в группе I –  $3,2 \pm 1,1$  и  $3,8 \pm 0,9$  балла в группе II ( $p < 0,05$ ).

Назначение дополнительной антибактериальной терапии потребовалось 12% больным из I и 24% больным из II группы, в группе получавших стандартное лечение антибиотики были назначены в 36% случаев ( $p < 0,05$ ). При сравнительном анализе эффективности режимов терапии оказалось, что в группах I и II длительность временной нетрудоспособности была в среднем на 2 дня меньше, чем в группе стандартной терапии

( $p < 0,05$ ). При лечении ОБ препаратами интерферона (I и II группы) временной период купирования симптомов заболевания в целом был на 1,5 суток меньше, чем в группе стандартной терапии (табл. 1). Во всех группах лечения осложнения острого бронхита отсутствовали.

При анализе комплаентности, отмечено, что двое пациентов из I группы (4%) и один пациент во II группе (2%) при использовании суппозитарных форм интерферона отметили пропуск одной дозы препарата. Таким образом, комплаентность лечения составила 96% и 98% в I и во II группе соответственно. В то же время 4 пациента (8%), получавших стандартное лечение, отметили пропуск нескольких доз антибактериального препарата. Таким образом, комплаентность лечения в III группе составила – 92%.

В процессе лечения в I группе у двух больных (4%) на фоне дополнительного приема азитромицина и амоксициллина соответственно наблюдались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, вздутие живота и послабление стула. Все нежелательные явления не потребовали отмены препарата. Во II группе у одного пациента (2%) зарегистрировано одно нежелательное явление на второй день лечения в виде гриппоподобного синдрома, которое носило легкий характер и не требовало медикаментозного вмешательства, еще у двух больных (4%) отмечалась тошнота на фоне приема амоксициллина. В группе больных, получавших стандартную терапию, у семи пациентов (14%) наблюдались различные нежелательные явления, как правило, на фоне приема антибактериальных препаратов. Так, три пациента предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области, у двух больных отмечались диспепсические явления в виде тошноты на фоне приема кларитромицина, жалобы на диарею предъявляли два пациента.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Реальная практика амбулаторного лечения острого бронхита у взрослых в подавляющем числе (85,7%) случаев предполагает назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Таблица 1

Анализ эффективности режимов фармакотерапии ОБ

Показатель	Группа I (генферон)	Группа II (виферон)	Группа III (стандартная терапия)	p
Длительность временной нетрудоспособности, дни	$7,1 \pm 0,9$	$7,2 \pm 1,2$	$9,7 \pm 1,3$	$< 0,05$
Сроки купирования всех симптомов ОБ, дни	$8,1 \pm 1,3$	$8,4 \pm 1,3$	$10,7 \pm 0,9$	$< 0,05$

2. Использование препаратов интерферона в лечении острого бронхита сопровождается:

– меньшими сроками купирования всех симптомов заболевания ( $8,1 \pm 1,3$  дня в I группе,  $8,4 \pm 1,3$  во II по сравнению с группой стандартной терапии –  $10,7 \pm 0,9$ ), более динамичным регрессом лихорадочного, интоксикационного синдромов, суммарного балла по шкале BSS;

– сокращением сроков временной нетрудоспособности пациентов (в группе I длительность временной нетрудоспособности составила  $7,1 \pm 0,9$  дня, в группе II –  $7,2 \pm 1,2$  дня, по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение –  $9,7 \pm 1,3$  дня);

– хорошей переносимостью терапии (частота нежелательных лекарственных реакций составила 4% и 6%, в I и II группах соответственно, по сравнению с группой стандартной терапии (14%) и высокой комплаентностью пациентов (96% и 98% в I и во II группах соответственно, в III группе комплаентность составила 92%).

3. Применение препаратов интерферона в терапии острого бронхита у взрослых ведет к снижению потребности в дополнительном назначении антибактериальных препаратов. В группах I и II антибиотики дополнительно назначались в 12% и 24% соответственно, напротив, в группе стандартной терапии антибиотики применялись в 36% случаев.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных бронхолегочными заболеваниями. – СПб : Изд-во Н-Л, 2008. – 304 с.
2. Протасеня М.И., Василенко Ю.В. Лекарственные сборы. – Симферополь : Таврида, 1992. – 352 с.
3. Синопальников А. И. Острый бронхит у взрослых // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 3. – С. 15-20.
4. Albert R. Diagnosis and treatment of acute bronchitis // Am. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 82, N 11. – P. 1345-1350.
5. Bartlett J., Dowell S., Mandell L. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults // Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. – 2000. – N. 31. – P. 347.
6. Knutson D., Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis // Am. Fam. Physician. – 2002. – Vol. 65, N. 10. – P. 2039-2044.
7. Muñoz F., Carvalho M. Effect of exposure time to PM (10) on emergency admissions for acute bronchitis // Cad. Saude Publica. – 2009. – Vol. 25, N. 3. – P. 529-539.
8. Ott S., Rohde G., Lepper P., Hauptmeier B., Bals R., Pletz M., Schumann C., Steininger C., Kleines M., Geerdes-Fenge H. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza // Pneumologie. – 2010. – Vol. 64, N. 1. – P. 18-27.
9. Schuetz P., Albrich W., Christ-Crain M., Chastre J., Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2010. – Vol. 8, N. 5. – P. 575-587.
10. Wadowsky R., Castilla E., Laus S. Evaluation of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults // Journal of Clin. Microbiol. – 2002. – N. 40. – P. 637.
11. Wark P. Bronchitis (acute) // Clin. Evid. – 2011. – pii: 1508.
12. Wenzel R., Fowler A. Acute Bronchitis. Clinical practice // N. Engl. Journal of Med. – 2006. – N. 355. – P. 2125-2130.
13. Worrall G. Acute bronchitis // Can. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 54, N. 2. – P. 238-2399.