

Сравнительный анализ данных о нежелательных реакциях показывает, что наиболее хорошей переносимостью характеризуется рокситромицин: у 96% (35 больных) не было побочного эффекта, у 4% (2 больных) наблюдался побочный эффект, но отмены применения препарата не потребовалось, а только изменение дозировки. Курс лечения составлял 4-14 дней. Не применялся препарат больным с печеночной недостаточностью, также больным старше 65 лет и больным с хронической почечной недостаточностью.

**Выводы**

1. Удобный режим дозирования (1-2 раза в сутки).
2. Доказанная безопасность.
3. Наименьшая частота развития побочных эффектов.
4. Эффективная альтернатива при лечении пациентов с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином.
5. Хорошее распределение в органах и тканях без кумулятивных эффектов.
6. Современный макролидный антибиотик.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Scaglione F., Rossoni G. Сравнительная противовоспалительная активность рокситромицина, азитромицина, кларитромицина // Клин. фармакол. тер. – 1998
- 2 Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998
- 3 Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние антибиотикорезистентности в России. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – Москва: РЦ Фармединфо, 2000
- 4 Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // Терапевтический вестник. – 2004 – №3

УДК 616.36-002.2-085-052

**В.С. РАХМЕТОВА, И.В. ТИМЧЕНКО**

*Гепатологический центр, г. Астана*

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

*В статье освещены актуальная проблема хронического вирусного гепатита С в Казахстане и стандартные методы лечения. Проведена оценка эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии пегилированным интерфероном α-2b и рибавирином у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.*

**Ключевые слова:** *вирусный гепатит, пегилированный интерферон, вирусологический ответ, противовирусная терапия.*

**Х**ронические вирусные гепатиты представляют серьезную проблему для здравоохранения вследствие широкой распространенности HBV-, HCV-инфекций, значительного хронического потенциала, высокой частоты развития цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Во всем мире в ближайшие десятилетия ожидается дальнейшее увеличение числа больных с поздними последствиями вирусных гепатитов, увеличением смертности и расходов, связанных с лечением терминальных форм поражения печени, обусловленных инфицированием вирусами [1, 2].

На сегодняшний день результаты многочисленных клинических исследований эффективности и безопасности терапии ХГ легли в основу практических реко-

**Т Ы Ж Ы Р Ы М**  
**М.Б. РАХЫМБАЕВА**  
*ҚР Президент Істері Басқармасының*  
*Орталық клиникалық ауруханасы*  
**РОКСИТРОМИЦИН ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖІ-**  
**РИБЕСІ**

Барлық макролидтік антибиотиктер, микробқа қарсы белсенділіктің жақын спектріне ие. Біздің арсеналымызда тиімді және қауіпсіз макролидтік рокситромицин антибиотигі бар. Оның қасиетіне жеке дәрігерлік тәжірибеде көзіміз жетті. Рокситромициннің микробқа қарсы белсенділік спектрінің, эритромицинмен салыстырғанда маңызды айырмашылықтары бар. Рокситромициннің белсенділігі, протип препараттарға қарағанда жоғары. Басқа макролидтерге қарағанда, рокситромициннің басты ерекшелігі жақсартылған фармакокинетикасында болып отыр. Ол асқазанның тұз қышқылының әрекетіне барынша төзімді, жақсы және жеңіл сіңеді.

**S U M M A R Y**

**M.B. RAHIMBAYEVA**  
*Central Clinical Hospital of the Medical Center*  
*of the Presidential Affairs Administration*  
*of the Republic of Kazakhstan*

**EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE MEDICINE ROXITHROMYCIN**

All macrolide antibiotics have similar spectra of antimicrobial activity. There is an effective and safe macrolide antibiotic “Roxithromycin” in our arsenal. We have seen its advantages in our medical experience. The spectrum of antimicrobial activity of roxithromycin does not have significant differences in comparison with erythromycin. The activity of roxithromycin is higher, than that of the product prototype. The main difference of roxithromycin from other macrolides is in the improved pharmacokinetics. It is more resistant to gastric hydrochloric acid, and is better and faster absorbed.

мендаций ведущих мировых ассоциаций по изучению печени. Наиболее удобными в практическом применении являются рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени, согласно которым целью лечения является улучшение качества и продолжительности жизни за счет предотвращения прогрессирования болезни в декомпенсированный цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному вследствие устойчивого подавления вирусной репликации [3, 4].

На сегодняшний день общепризнанным «золотым стандартом» лечения хронической HCV-инфекции остается комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном и синтетическим аналогом нуклеозида – рибавирином. В мире уже накоплен большой клинический опыт применения подобной ком-

бинации, подтвердивший высокую частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с вирусным гепатитом С, в том числе при наличии у них морфологических признаков фиброза печени. Интерферонотерапия признается сегодня основным направлением лечения больных хроническими вирусными гепатитами, поскольку одной из причин хронизации вирусной инфекции является дефицит эндогенных интерферонов. Интерфероны действуют как многофункциональные цитокины, запускающие цепь иммуномодулирующих реакций, что, в конечном итоге, позволяет рассматривать их в качестве препаратов с опосредованной противовирусной активностью [4, 5, 6].

Предикторами благоприятного прогноза лечения хронического вирусного гепатита считаются молодой возраст, относительно малый срок заболевания, отсутствие микст-инфекции и цирроза печени, повышенная активность АлАТ, низкий уровень РНК, отсутствие холестаза, низкий уровень сывороточного железа. Однако, при прочих равных условиях, эффективность противовирусной терапии может существенно варьировать в зависимости от генотипа HCV, а нежелательные эффекты могут ограничивать применение того или иного препарата. Так, лечение пегилированными интерферонами может вызвать умеренные или тяжелые нежелательные явления, требующие уменьшения дозы, временного прерывания или полного прекращения терапии [7, 8].

Цель исследования – комплексная оценка эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

#### Материал и методы

В условиях Гепатологического центра г. Астаны выполнено исследование эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии пациентам с ХВГ С пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином в 2011 г.

В исследование включены больные ХВГ С (32 пациента), из них с 1 генотипом – 16 пациентов, с 2, 3 генотипами – 16 пациентов, преимущественно женщины (52%), в возрасте от 18 до 60 лет.

Все больные получали противовирусную терапию в течение от 24 до 48 недель в зависимости от формы гепатита и генотипа HCV-РНК. Выполнялись необходимые клинико-лабораторные, биохимические и иммунологические исследования в динамике. Антитела к вирусам HCV определялись методом ИФА, а РНК HCV, вирусная нагрузка, генотипирование вируса гепатита С – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследовательские точки для оценки эффективности ПВТ: до начала лечения, через 4, 12, 24, и 48 недель от начала противовирусной терапии; для биохимических показателей – до начала лечения и далее 1 раз в месяц; гематологические показатели: первый месяц еженедельно, второй месяц – раз в две недели, с третьего – раз в месяц.

Основным критерием эффективности лечения служило исчезновение репликативных маркеров в крови пациентов. Учитывали вирусологические показатели эффективности ПВТ: быстрый вирусологический ответ (БВО) – отсутствие HCV-РНК через 4 недели от начала лечения, ранний вирусологический ответ (РВО) – отсутствие HCV-РНК или снижение на 2log через 12 недель от начала лечения, непосредственный вирусологический ответ (НВО) – отсутствие HCV-РНК и HBV-ДНК в конце 24 или 48 недель терапии. Ранний вирусологический ответ (РВО), под которым подразумевается отсутствие в крови пациента РНК HCV через 12 недель лечения, считается первичным критерием эффективности те-

рапии, поскольку четко коррелирует с показателем устойчивого вирусологического ответа – исчезновением РНК HCV через 24 или 48 недель после завершения лечения [3, 9].

Для оценки побочных эффектов учитывали данные анамнеза и периодических клинико-лабораторных обследований (развитие тромбоцитопении, лейкопении, гемолитической анемии, печеночно-клеточной недостаточности). Особое внимание уделяли оценке психического статуса пациентов, поскольку у больных, получающих интерфероны, могут развиваться тяжелые психические побочные реакции, в том числе депрессия, суицидальная настроенность и суицидальные попытки, а также показателям функций щитовидной железы (развитие гипо- и гипертиреозов, аутоиммунных тиреоидитов). Все пациенты были информированы о возможности развития этих и других побочных эффектов интерферонов до начала терапии.

#### Результаты и обсуждение

До начала ПВТ у больных определялись астенический и диспепсический синдромы, дискомфорт в правом подреберье, гепатомегалия (у 28%). Активность АЛТ до начала терапии превышала норму в 1,5–10 раз у 35%, незначительное увеличение уровня билирубина плазмы крови наблюдалось у 10% пациентов. Выраженных нарушений белково-синтетической функции печени и в системе свертывания крови выявлено не было.

До проведения ПВТ вирусная нагрузка у пациентов с ХВГ С колебалась от 100 000 до 10<sup>8</sup>МЕ HCV/мл, активность заболевания была оценена как умеренная у 35% больных, у 65% – как минимальная.

Большая часть пациентов субъективно перенесла лечение удовлетворительно. Побочные реакции включали: астению, сонливость, гриппоподобный синдром, недомогание, приливы, зябкость, нарушение вкусовых ощущений, слабость, дерматит, усиление потливости, сухость кожи, сухость во рту, выпадение волос, кровоточивость десен, тревогу, изменения настроения, снижение либидо, нервозность, кашель, одышку, боли в грудной клетке, боли в горле, явления назофарингита, сердцебиение.

Гриппоподобный синдром с субфебрильной лихорадкой продолжительностью до 2 недель от начала терапии регистрировался у 90% пациентов. Долше сохранялись головная боль, боль в мышцах и суставах, а слабость и низкая работоспособность оставались практически у всех пациентов до окончания терапии. Из других жалоб в первые 6 месяцев лечения следует отметить тошноту, снижение аппетита, боли в животе, диарею. У 3 пациентов в разное время отмечались высыпания на коже и зуд различной интенсивности (от умеренного до выраженного). Позже, в основном к третьему месяцу лечения, практически все пациенты отметили выпадение волос, уменьшение веса от 3 до 25 кг. Часто отмечались такие симптомы, как чувство тревоги, раздражительность и бессонница.

Клинически выраженные психические побочные реакции, в том числе депрессия с суицидальной настроенностью и суицидальные попытки, выявлены не были. Клинически значимые изменения лабораторных показателей функции щитовидной железы, требовавших клинических мероприятий, были зарегистрированы у 15% пациентов.

Лечение сопровождалось снижением значений гематологических показателей, которые, как правило, возвращались к исходному уровню через 4–8 недель после прекращения терапии. Анемия легкой степени регистрировалась у большинства пациентов к концу первого месяца лечения и сохранялась до конца терапии. Лейкопения

(нейтропения) различной выраженности выявлялась у 100% больных, при этом наиболее низкие значения показателя регистрировались через 2 месяца от начала лечения. Снижение абсолютного числа нейтрофилов до уровня менее 1000 клеток в 1 мкл отмечалось у 3,2% (1 пациент). Снижение числа тромбоцитов в единице объема крови регистрировалось также у 100% больных. Наиболее низкие значения регистрировались через 1 месяц от начала лечения. Снижение числа тромбоцитов до уровня менее 50000 клеток в 1 мкл отмечалось у 3,2% (1 пациент). В большинстве случаев коррекции дозы препарата в связи с развитием анемии, тромбоцитопении, лейкопении не требовалось. Противовирусная терапия была отменена 2 пациентам, из них: в связи с развитием выраженной тромбоцитопении и лейкопении – 1 пациент, что составило 3,2%; в связи с развитием острой почечной недостаточности – 1 пациент, в анамнезе трансплантация почки – 3,2%.

Эффективность ПВТ может быть измерена биохимически (нормализация активности сывороточной АЛТ), вирусологически (отсутствие РНК HCV в сыворотке крови, определяемой с помощью чувствительной тест-системы на основе ПЦР), и гистологически (уменьшение степени некровоспалительной активности до 2 баллов при отсутствии утяжеления степени фиброза). Так, через месяц от начала терапии у большинства больных нормализовались значения показателя АЛТ. Средние значения показателей АСТ, тимоловой пробы, щелочной фосфатазы, амилазы, креатинина и глюкозы плазмы крови оставались нормальными в период всего наблюдения. Лабораторные признаки холестаза были зарегистрированы у одного пациента (3,2%).

Закончили ПВТ 30 пациентов, УВО отмечался у 22 пациентов, что составило 73,3% от общего числа, закончивших ПВТ: с 1 генотипом – 8 пациентов из 16 (50%), с 2,3 генотипом – 14 пациентов из 16 (87,5%). Из 22 пациентов, получивших УВО, 14 имели генотип HCV 2 и 3, что составило 63,6%. Пол, возраст и исходная величина вирусной нагрузки не оказывали значимого влияния на частоту достижения УВО.

**Выводы**

– Субъективная переносимость больными ХВГ С противовирусной терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином характеризуется как удовлетворительная;

– В 95,7% случаев развитие побочных эффектов на фоне комбинированного применения пегилированного интерферона  $\alpha$ -2b и рибавирина у больных ХВГ С не требует отмены лечения;

– Наиболее частыми и значимыми побочными эффектами явились нейтропения и тромбоцитопения;

– Значимое влияние на эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином у больных ХВГ С оказывал только генотип HCV;

– При проведении стандартной противовирусной терапии УВО достигнут в 73,3% случаев;

– Частота УВО при применении стандартной противовирусной терапии пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином выше у пациентов с ХВГ С с 3 и 2 генотипом (87,5%), чем при 1 генотипе вируса (50%).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Современные аспекты рациональной диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов. Методические рекомендации для практических врачей, г. Астана, 2011

2 Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень

3 Руководство клинической практики, EASL // журнал гепатологии, 2011

4 Диагностика и лечение гепатита С. Рекомендации Американской гепатологической ассоциации // СММ Гепатология, 2004

5 Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: ТЕЗА, 1998

6 Жданов К.В. Вирусные гепатиты. – Санкт-Петербург, 2012

7 Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – Санкт-Петербург, 2006

8 Жданов К.В. Последние достижения в лечении хронического гепатита. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург // Журнал инфектологии. – 2011. – №4

9 Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // РЖГН. – 2010. – №6

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**В.С. РАХМЕТОВА, И.В. ТИМЧЕНКО**

*Гепатологиялық орталық, Астана қ.*

**СОЗЫЛМАЛЫ С ВИРУСТЫ ГЕПАТИТИМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУ**

Бүгінгі таңда интерферонотерапия созылмалы вирусты гепатитті емдеудегі негізгі бағыттардың бірі болып табылады, өйткені, вирусты инфекцияның себебінің бірі эндогендік интерферондардың тапшылығы болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты**

Созылмалы С вирусты гепатитпен ауыратын пациенттерді жасалған  $\alpha$ -2b пегилирленген интерферонмен және рибавириннің құрамдастырылған терапиясының тиімділігін, қауіпсіздігін және көндігу қабілеттілігін кешенді бағалау.

**Материалдары және әдістері**

Астана қаласының Гепатологиялық орталығы жағдайында 2011 жылы созылмалы С вирусты гепатитпен ауыратын пациенттерді  $\alpha$ -2b пегилирленген интерферонмен және рибавириннің құрамдастырылған терапиясының тиімділігін, қауіпсіздігін және көндігу қабілеттілігін е тексеру жүргізілді.

**Нәтижелері және талқылау:**

30 пациентте ПВТ аяқталды, УВО 22 пациентте анықталды, бұл ПВТ аяқтағандардың жалпы санының 73,3% құрады: 1 генотиппен – 16 ішіндегі 8 пациент 16 (50%), 2,3 генотипімен -16 ішіндегі 14 пациент (87,5%). УВО алған 22 пациенттің ішінен, 14 -де HCV 2 және 3 генотипі болды, бұл 63,6% құрады.

**Қорытынды:**

Стандартты вирусқа қарсы терапияны жүргізген кезде, УВО 73,3% жағдайда қол жеткізілді.  $\alpha$ -2b пегилирленген интерферонмен және рибавиринмен стандартты вирусқа қарсы терапияны қолданған кезде УВО жиілігі, вирустың 1 генотипіне (50%) қарағанда, 3 және 2 генотиптегі (87,5%) созылмалы С вирусты гепатитпен ауыратын пациенттерде жоғары.

**S U M M A R Y**

**V.S. RAKHMETOVA, I.V. TIMCHENKO**

*Hepatology Center, Astana c.*

**TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

Interferon therapy is recognized today as the main focus of treatment for patients with chronic viral hepatitis because a cause of chronic viral infection is the lack of endogenous interferon.

**Aim of the study.**

Comprehensive assessment of the efficacy, safety and tolerability of the combination therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C.

**Materials and methods.**

A study of the efficacy, safety and tolerability of the

combination therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b and Ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C was conducted in the conditions of the Hepatological center of Astana in 2011.

**Results and discussion:** 30 patients completed the antiviral therapy; the sustained viral response was observed in 22 patients, accounting for 73.3% of the total number who completed the antiviral therapy: genotype 1 – 8 of 16 patients (50%), genotype 2,3 -14 of 16 patients (87, 5%). Of the 22

patients who achieved the sustained viral response, 14 had HCV genotype 2 and 3, which was 63.6%.

#### Conclusion:

During the standard antiviral therapy, the sustained viral response was achieved in 73,3% of cases. The frequency of sustained viral response in the application of the antiviral therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin is higher in patients with chronic viral hepatitis C with genotype 3 and 2 (87.5%) than with genotype 1 of virus (50%).

616-053.2/.5

**Н.Б. АХВАТКИНА**

*Городская детская поликлиника, г. Петропавловск*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕГАСЕФ В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

*В статье представлен обзор по эффективности и безопасности применения препарата Мегасеф при лечении бактериальных инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторных условиях.*

**Ключевые слова:** дети, детская поликлиника, лечение, Мегасеф.

**В** настоящее время антибактериальная терапия занимает особое место при лечении бактериальных инфекций респираторного тракта у детей. В педиатрии назначение любого медикаментозного средства сопряжено с целым рядом важных условий. Учитываются следующие параметры: 1) спектр антимикробного действия; 2) фармакокинетические свойства; 3) эффективность при клинических исследованиях; 4) переносимость; 5) токсичность; 6) побочные действия; 7) стоимость [1].

В такой ситуации врачу для назначения антибактериального средства ребёнку необходимо одновременно учитывать множество составляющих – топику патологического очага, предполагаемую (или установленную) причинно значимую микрофлору, возраст пациента, его преморбидный фон, сопутствующую терапию, путь введения, оптимальную дозу и длительность приёма препарата, но прежде всего – параметры безопасности, основанные на фармакокинетике и фармакодинамике антибиотика [2]. Учитывая данный подход, сформирована группа антибактериальных средств, имеющих приемлемый профиль безопасности и переносимости, рекомендованных в качестве стартовых препаратов. К ним относятся цефалоспорины 2-го поколения Мегасеф (цефуросим натрия), применяемый парентерально и в таблетированной форме (цефуросим аксетил).

Цефуросим – это представитель семейства оксимино-цефалоспоринов, особенностью которых является высокая устойчивость к  $\beta$ -лактамазам бактерий [3]. Оказывает бактерицидное действие за счёт ингибирования синтеза клеточной стенки бактерии. Он ацетилирует мембраносвязанные транспептидазы, нарушая, таким образом, перекрёстную сшивку пептидо-гликанов, необходимую для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки.

Мегасеф обладает высокой активностью как в отношении грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Он поступает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в виде пролекарства, что снижает вероятность развития побочных гастроинтестинальных явлений, в том числе дисбиоза кишечника и антибиотик-ассоциированных диарей. Это происходит благодаря ли-

пофильности молекулы аксетила, которая способствует приёму препарата как натощак, так и во время еды. После попадания в ЖКТ цефуросима аксетил быстро (менее чем за 3 минуты) преобразуется в активный фрагмент – цефуросим. Пик сывороточной концентрации достигается через 2,1 часа после перорального приёма 250 мг антибиотика во время еды. Выводится в неизменённом виде с мочой. Период полувыведения увеличивается при снижении функции почек [4].

Наиболее предпочтительный режим приёма – каждые 12 часов. Практическое удобство препарата дополняется возможностью использовать его в формате ступенчатой терапии – парентеральный цефуросим с переводом на пероральный цефуросима аксетил, что сопровождается хорошей переносимостью всего курса антибактериальной терапии [5].

Цефуросима аксетил, как химическое вещество, отличается низкой токсичностью, что принципиально важно при назначении детям. Интегральным показателем и одним из главных критериев высокой безопасности является возможность его назначения беременным, матерям, кормящим грудью и детям раннего возраста. В отношении цефуросима аксетила было доказано, что он не влияет негативно на плод [6]. В исследовании Л.Н. Боярской, Ю.В. Котловой и соавтор. (2007) было показано, что энтеральное применение Цефуросима у детей не сопровождается клинико-лабораторными признаками и экзокринной дисфункцией поджелудочной железы и гепатобилиарной системы в процессе и после окончания лечения. Интересен опыт коллег из Украины, где Цефуросим применялся для лечения внебольничной пневмонии. Цефуросим назначался внутрь по 125 мг 2 раза в день детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет и по 250 мг – детям старше 2 лет, препарат принимался после еды. Длительность курса лечения определялась достижением стойкой нормализации температуры тела, положительной динамикой физических данных и составила в среднем  $8,2 \pm 1,7$  дня [7].

#### Материал и методы

Основываясь на вышеприведённых данных, на участие для лечения бактериальной инфекции был применён антибактериальный препарат Мегасеф. Препарат назначался в инъекционной форме, таблетированной форме, и