



# Эффективные решения нестандартных задач при респираторных инфекциях

По оценкам, на долю гнойных заболеваний в структуре общей патологии ЛОР-органов приходится от 68 до 89%. Эксперты представили данные о наиболее распространенных возбудителях гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, рассмотрели вопросы рациональной антибактериальной терапии с учетом чувствительности к ней основных патогенов.

## Клинико-микробиологические особенности гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов

По словам Александра Владимировича ГУРОВА, д.м.н., профессора кафедры оториноларингологии лечебного факультета и кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, проблема гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов не утрачивает актуальности из-за высокой распространенности данной патологии в оториноларингологической практике и опасности развития гнойных осложнений. Не случайно именно в оториноларингологии было сформировано учение об очаговой инфекции, в основе которого лежит локальный инфекционный процесс и реакции на него в отдаленных органах и системах. Современная концепция бактериального воспаления подразумевает наличие микроорганизма-возбудителя с патогенными свойствами. При этом патофизиологической основой гнойно-воспалительных процессов являются биологические свойства самих возбудителей. Таким образом, свойства микрофлоры влияют на характер течения воспаления, что наравне с состоянием макроорганизма определяет характер и тяжесть процесса.

К основным возбудителям гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов относят прежде всего *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, высеваемые у большинства пациентов. Картина гнойно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, вызываемых данными возбудителями, имеет свои особенности, поскольку биологические свойства этих двух микроорганизмов радикально отличаются. Пневмококковая инфекция часто встречается при острой гнойной патологии ЛОР-органов, сопровождается повышением температуры тела, интоксикацией, наличием гнойного экссудата в очаге поражения. Основным фактором патогенности пневмококков является токсин пневмолизин, блокирующий фагоцитарные функции и обуславливающий воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух и полости среднего уха. В начале 2000-х гг. именно пневмококк занимал лидирующую позицию среди основных возбудителей острых гнойно-воспалительных инфекций ЛОР-органов. Это продолжалось до 2018 г., когда гемофильная палочка также вышла на первое место по частоте встречаемости и заняла равнозначную с пневмококком

позицию<sup>1</sup>. По мнению докладчика, именно с этим связан патоморфоз острых гнойно-воспалительных процессов, наблюдаемый сегодня в клинической практике. Дело в том, что гемофильная палочка не продуцирует экзотоксин. Ее патогенность обусловлена эндотоксином, выделяемым при разрушении бактериальных клеток. Попадая на мерцательный эпителий, он оказывает прямое цитотоксическое воздействие и изменяет структуру эпителия. Инфекция, вызванная *H. influenzae*, часто имеет субклинические формы, характеризуется рецидивирующим течением и развитием осложнений. Кроме того, гемофильная палочка обладает способностью к продуцированию бета-лактамаз, чем и обусловлена устойчивость к ряду бета-лактамовых антибиотиков. Не следует забывать и о таком важном возбудителе гнойной патологии ЛОР-органов, как *S. pyogenes*, или бета-гемолитический стрептококк серогруппы А (БГСА). В основе патогенеза стрептококковой инфекции лежит антигенная структура самого возбудителя, а также вырабатываемые им экзотоксины – стрептолизины О и S. При этом стрептолизин S действует непосредственно в очаге поражения, стрептолизин О воздействует на организм в целом, вызывая массивную сенсибилизацию и опосредуя развитие иммунокомплексной патологии.

<sup>1</sup> Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Колбанова И.Г., Шурно В.И. Носогубная киста в практике оториноларинголога // Вестник оториноларингологии. 2016. Т. 81. № 5. С. 77–80.



## Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

Спектр микроорганизмов, вызывающих хронические заболевания верхних дыхательных путей, чрезвычайно разнообразен. Он представлен различными видами стрептококков и стафилококков, энтеробактериями, синегнойной палочкой, *H. influenzae*, нейссериями, грибами и др. Спектр возбудителей носит, как правило, смешанный характер, чаще выделяют микробные ассоциации.

Значительную роль в этиологии воспаления слизистой оболочки придаточных пазух носа играют анаэробные бактерии. Именно облигатно-анаэробные микроорганизмы с биологическими свойствами формируют характер патологических изменений слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи. Наличие ассоциаций грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов способствует развитию смешанной формы хронического воспаления при одонтогенном синусите. Длительный, стойкий характер персистенции бактерий связывают с наличием микробных биопленок на поверхности слизистых оболочек. В организме человека все бактерии существуют преимущественно в составе биопленок, изолированных от окружающей среды оболочкой, с образованием матрикса, наличием межбактериальных контактов, взаимодействий и дифференциальных признаков у корпорации клеток, образующих биопленку<sup>2</sup>.

К сожалению, одна из ведущих причин хронизации и частого рецидивирования гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов – устойчивость возбудителей инфекции, в частности пневмококков и гемофильной палочки,

к большинству применяемых антимикробных средств, что существенно усложняет задачу их полной эрадикации.

Безусловно, залогом благоприятного исхода острого гнойного воспаления и профилактики хронического течения заболеваний служит рациональная антибактериальная терапия, проводимая с учетом предполагаемого возбудителя и его антибиотикорезистентности.

Широкое распространение в оториноларингологии получили препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, макролиды и фторхинолоны.

Между тем на современном этапе клиническое применение пенициллинов ограничено высоким уровнем циркулирующих штаммов и развитием аллергической реакции.

Согласно клиническим рекомендациям Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, цефалоспорины являются вторыми после аминопенициллинов препаратами выбора, обеспечивающими хороший клинический результат. Следует отметить, что цефалоспорины третьего поколения более активны по сравнению с представителями первого и второго поколений в отношении грамотрицательной флоры – *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, представителей рода *Enterobacteriaceae*. Кроме того, цефалоспорины третьего поколения высокоэффективны в отношении грамположительных бактерий, в том числе *S. pneumoniae*, БГСА.

Мишенью для цефалоспоринов служат пенициллинсвязывающие белки – транспептидазы прокари-

отических клеток, обуславливающие процесс поперечного сшивания гетерополимерных цепей пептидогликана, считающегося важнейшим структурным компонентом клеточной стенки прокариот. Вследствие инактивации транспептидаз становится невозможной сборка полноценной клеточной стенки, и клетка лизируется под избыточным осмотическим давлением цитоплазмы. Таким образом, цефалоспорины оказывают быстрое бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий.

Цефалоспорины третьего поколения при назначении с пенициллинами характеризуются низким риском развития перекрестной аллергии. Так, вероятность перекрестной гиперреактивности между пенициллинами и молекулами цефалоспоринов третьего поколения менее 2%, а между пенициллинами и молекулой цефиксима – менее 0,5%. Замещающая боковая цепь в 7-й позиции обеспечивает цефиксиму высокую стабильность к бета-лактамазам широкого спектра действия грамотрицательных бактерий.

Цефиксим считается первым пероральным цефалоспорином третьего поколения, который был синтезирован в 1987 г. и в настоящее время используется более чем в 80 странах мира. Он является активным веществом препарата Панцеф®. Препарат Панцеф® (цефиксим) характеризуется высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Чувствительность *S. pneumoniae* к цефиксиму составляет 93,2%, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 100%<sup>3-5</sup>.

<sup>2</sup> Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 4. С. 60–64.

<sup>3</sup> Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12. № 4. С. 329–341.

<sup>4</sup> Jansen W.T.M., Verel A., Beitsma M. et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58. № 4. P. 873–877.

<sup>5</sup> Harrison C.J., Woods C., Stout G. et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. 2009. Vol. 63. № 3. P. 511–519.



Международное исследование The Alexander Project, в котором принимала участие и наша страна, продемонстрировало, что чувствительность 161 российского изолята пневмококков к цефиксиму составляет 93,8%, а чувствительность 143 изолятов гемофильной палочки и 874 изолятов *M. catarrhalis* к цефиксиму – 100%<sup>6</sup>. Доказано, что бета-лактамазо-негативные амоксициллинрезистентные штаммы гемофильной палочки устойчивы к амоксициллина клавуланату, цефаклору и цефуроксиму. В то же время все типы гемофильных патогенов, циркулирующих на нашей планете, подпадают под действие цефиксима. Следовательно, Панцеф® (цефиксим) активен в отношении всех штаммов гемофильной палочки. Панцеф® характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с защищенными аминопеницилинами. Частота нежелательных явлений (рвота, диарея) на фоне приема цефиксима в два-три раза ниже, чем при использовании амоксициллина клавуланата. Как известно, эффективность лечения во многом зависит от комплаенса пациента. Несомненно, однократный прием препарата Панцеф® обеспечивает лучший комплаенс по сравнению с двух- и трехкратным приемом амоксициллина клавуланата. К преимуществу препарата безусловно относится возможность применения при беременности и в период лактации. У цефиксима не выявлено тератогенного и эмбриотоксического эффектов. Использование цефиксима во время беременности не увеличивает риск развития врожденных аномалий, концентрации препарата в грудном молоке не являются клинически значимыми для ново-

рожденных, находящихся на грудном вскармливании.

Препарат Панцеф® выпускается в разных формах. Стандартные упаковки содержат Панцеф® в форме таблеток 400 мг № 6 и в форме суспензии 32 мг (60 мл), уникальные упаковки – Панцеф® в форме таблеток 400 мг № 10 и в форме суспензии 53 мг (100 мл). Появилась и новая упаковка – Панцеф® в форме таблеток 400 мг № 7. По словам докладчика, наличие разных форм выпуска препарата, адаптированных для взрослых и детей, способствует его широкому применению в оториноларингологии.

Клиническое применение препаратов группы макролидов в оториноларингологии подверглось существенному пересмотру вследствие резистентности к ним основных патогенов. Прежде всего это касается азитромицина, прирост резистентности к которому только за последний год в столице составил 3,8%. Не случайно макролиды из-за их низкой активности в отношении ведущих возбудителей (пневмококк, гемофильная палочка) считаются лишь альтернативными препаратами выбора в случае IgE-опосредованных реакций непереносимости бета-лактамов. Азитромицин и вовсе не рекомендован к применению.

Фторхинолоны считаются препаратами выбора при неэффективности предыдущей антибиотикотерапии, поражениях с высоким риском развития осложнений, анаэробных инфекциях, хронических и рецидивирующих процессах, полисинусите. Группа фторхинолонов неоднородна и представлена препаратами четырех поколений. Поистине революционными признаны фторхинолоны четвертого поколения (моксифлоксацин, гемифлоксацин), которые демон-

стрируют высокую активность в отношении пенициллинрезистентных и полирезистентных пневмококков, атипичных микроорганизмов и широкого спектра анаэробов. Из-за высокой активности в отношении возбудителей респираторных инфекций и анаэробов они получили название респираторных антианаэробных фторхинолонов.

К представителям фторхинолонов четвертого поколения относится препарат Кимокс®, содержащий в качестве активного вещества моксифлоксацин. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено блокированием двух ферментов со строго определенными функциями одновременно – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Их ингибирование приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток<sup>7,8</sup>.

Моксифлоксацин активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.), а также бактерий, резистентных к бета-лактамам и макролидным антибиотикам. Активность моксифлоксацина *in vitro* в отношении ключевых патогенов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* выше, чем у пенициллина, амоксициллина, амоксициллина клавуланата, цефуроксима, кларитромицина, азитромицина и других фторхинолонов, а также остается высокой в случае их резистентности к бета-лактамам, макролидам, тетрациклам и триметоприм-сульфаметоксазолу.

<sup>6</sup> Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J. Antimicrob. Chemother. 2003. Vol. 52. № 2. P. 229–246.

<sup>7</sup> Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action // Curr. Opin. Microbiol. 1999. Vol. 2. № 5. P. 504–508.

<sup>8</sup> Hwang D.G. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones // Surv. Ophthalmol. 2004. Vol. 49. Suppl. 2. P. S79–S83.



## Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

Условием эффективности фторхинолонов является показатель минимальной подавляющей концентрации (МПК): чем он ниже, тем выше активность препарата в отношении значимых микроорганизмов. Моксифлоксацин имеет преимущество перед ципрофлоксацином и левофлоксацином по показателю МПК – 0,25 мг/л против 2 и 1 мг/л соответственно.

В исследованиях сравнивали скорость бактерицидного действия моксифлоксацина и левофлоксацина в отношении пневмококка, гемофильной палочки<sup>9</sup>. Показано, что моксифлоксацин обладает более быстрой и выраженной бактерицидной эффективностью по сравнению с левофлоксацином: на фоне терапии моксифлоксацином через два часа погибает 99,9% пневмококковых бактерий, через три часа – 99,9% бактерий гемофильной палочки.

На протяжении почти 20 лет клинического применения резистентность к моксифлоксацину остается крайне низкой, поэтому и доза препарата стабильна. В то же время доза левофлоксацина

на протяжении последних 15 лет постоянно увеличивается<sup>10</sup>.

Моксифлоксацин быстро проникает в ткани (дыхательной системы, мочеполовой системы и др.), избирательно накапливаясь в них: концентрация препарата в ткани синусов даже в отсутствие воспаления в несколько раз превышает концентрацию препарата в плазме, а концентрация внутри макрофагов в 8–12 раз выше плазменной.

Препарат Кимокс<sup>®</sup> можно применять независимо от приема пищи. Кимокс<sup>®</sup> на 60% метаболизируется в печени, не задействуя систему цитохрома P450, что снижает вероятность лекарственного взаимодействия. Кроме того, 40% выводится через почки и желудочно-кишечный тракт в неизменном виде и в виде неактивных метаболитов.

Результаты постмаркетинговых исследований с участием свыше 92 000 пациентов, метаанализ клинического применения с участием 15 000 пациентов, данные реальной клинической практики, согласно которым более 100 млн пациентов уже получали лечение

моксифлоксацином, подтверждают хороший профиль безопасности препарата Кимокс<sup>®11, 12</sup>.

Доказано, что моксифлоксацин характеризуется минимальной гепатотоксичностью по сравнению с другими фторхинолонами и антибиотиками иных групп. На фоне применения моксифлоксацина не увеличивается риск клинически значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, что подтверждает его низкую кардиотоксичность по сравнению с другими антимикробными препаратами<sup>13</sup>.

Завершая выступление, профессор А.В. Гуров напомнил высказывание Эрика Ходжинса о том, что чудодейственное лекарство – это любое лекарство, которое действует так, как указано на этикетке. «Препараты Панцеф<sup>®</sup> и Кимокс<sup>®</sup> демонстрируют все свойства, обозначенные в инструкции. Это именно те молекулы, которые при правильном подходе позволяют достичь очень хорошего результата в условиях оториноларингологической практики», – резюмировал А.В. Гуров.

### Риносинуситы. Современные подходы к старой проблеме

По словам Нины Александровны МИРОШНИЧЕНКО, д.м.н., профессора кафедры оториноларингологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, входными воротами для острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) служит слизи-

стая оболочка верхних дыхательных путей. К особенностям ОРВИ можно отнести активную мутацию вирусов, их способность вырабатывать резистентность к ряду препаратов. Зачастую лечение проводится при неуточненном возбудителе или микст-инфекции. Риносинусит по-прежнему остается одним из распространенных за-

болеваний. Согласно Европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальным полипам (EPOS) 2020 г., риносинусит подразделяют на острый вирусный (длительность симптомов менее десяти дней), острый поствирусный (усиление симптомов после пяти дней или сохранение симптомов более десяти дней, но менее 12 недель), острый бактериальный и хронический (длительность – 12 недель и более)<sup>14</sup>.

<sup>9</sup> Lister P.D., Sanders C.C. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against Streptococcus pneumoniae // J. Antimicrob. Chemother. 2001. Vol. 47. № 6. P. 811–818.

<sup>10</sup> Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Мирошниченко Н.А. и др. 15-летний опыт применения моксифлоксацина при лечении больных бактериальным риносинуситом // Вестник оториноларингологии. 2015. Т. 80. № 3. С. 75–79.

<sup>11</sup> Tulkens P.M., Arvis P., Kruesmann F. et al. Moxifloxacin safety: an analysis of 14 years of clinical data // Drugs RD. 2012. Vol. 12. № 2. P. 71–100.

<sup>12</sup> Burkhardt O., Welte T. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin // Exp. Rev. Anti. Infect. Ther. 2009. Vol. 7. № 6. P. 645–668.

<sup>13</sup> Van Bambeke F., Tulkens P.M. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes // Drug. Saf. 2009. Vol. 32. № 5. P. 359–378.

<sup>14</sup> Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. 2020. Vol. 58. Suppl. S29. P. 1–464.



Хронический риносинусит схож с острым, воспаление длится более трех месяцев, однако симптоматика неярко выражена. Использование адекватной комплексной терапии при гнойном риносинусите позволяет не только добиться эрадикации возбудителя, но и в ряде случаев отказаться от пункционной тактики лечения. Данные Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л.И. Свержевского по оценке заболеваемости острым и хроническим риносинуситом в Москве в 2016–2019 гг. демонстрируют тенденцию к снижению частоты пункций верхнечелюстных пазух в амбулаторном звене.

Докладчик поделилась результатами исследования, проведенного специалистами кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Под наблюдением находилось 109 пациентов (68 женщин и 41 мужчина) (средний возраст –  $42,3 \pm 9,4$  года) с диагностированным острым бактериальным риносинуситом (ОБР), подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных исследований. 55 пациентов с ОБР проходили лечение в стационаре, 54 пациента – в поликлинике. В работе использовали опросник SNOT-20, позволяющий оценить результаты лечения пациентов с ОБР. Оценка состояния по SNOT-20 в динамике показала более быстрое и выраженное улучшение клинической картины заболевания и самочувствия в целом у пациентов на фоне лечения в поликлинике по сравнению со стационарным лечением. По мнению профессора Н.А. Мирошниченко, это можно объяснить обязательным проведением больным ОБР в стационаре пункции гайморовой пазухи, ограниченным арсеналом препаратов и наличием внутрибольничной инфекции.

Безусловно, пациенты с тяжелым риносинуситом должны получать лечение в условиях стационара. В то же время пациенты с легким и среднетяжелым риносинуситом могут успешно лечиться в амбулаторных условиях. Показаниями для госпитализации пациента со среднетяжелым синуситом являются усугубление симптоматики на фоне антибактериальной терапии, тягелая сопутствующая патология, периорбитальный отек/гиперемия, дислокация глазного яблока, офтальмоплегия, отек лобной области, менингеальные или очаговые симптомы.

Лечение острого бактериального синусита подразделяют на консервативное (системная и местная антибактериальная терапия, элиминационно-ирригационная терапия, глюкокортикостероиды, муколитическая и антигистаминная терапия) и хирургическое (пункция пазухи, вскрытие пазух).

К сожалению, в рутинной практике диагностика бактериального риносинусита сопряжена с определенными трудностями. В частности, отсутствуют унифицированные диагностические критерии, сложно получить адекватный материал для установления этиологии заболевания. Неверный диагноз и требования пациента – основные причины неадекватного применения антибиотикотерапии.

Между тем антибиотикотерапия является важнейшим компонентом лечения при остром бактериальном синусите. На фоне применения антибиотиков уменьшаются продолжительность клинического течения болезни, риск развития осложнений. Поскольку этиологическая диагностика заболевания в ежедневной практике оториноларинголога затруднена, антибиотикотерапия в большинстве случаев назначается эмпирически. Следовательно, антимикробный

препарат используется до получения сведений о возбудителе инфекции и его чувствительности к препарату<sup>15</sup>. В связи с этим к антибиотикотерапии предъявляются следующие требования:

- ✓ активность в отношении наиболее вероятных возбудителей;
- ✓ преодоление значимых механизмов вторичной резистентности;
- ✓ создание адекватных концентраций в очаге инфекции;
- ✓ подтвержденные в клинических исследованиях эффективность и безопасность;
- ✓ удобство применения.

Для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей в арсенале отоларингологов имеются три основных класса антибиотиков – бета-лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны<sup>16</sup>. К сожалению, в последнее время макролиды практически утратили свою значимость. Увеличивается устойчивость пневмококка к азитромицину, кларитромицину, джозамицину. Макролиды не только вызывают рост перекрестной резистентности пневмококка к препаратам своего класса, но и потенцируют рост его устойчивости к аминопенициллинам. Невысок уровень активности макролидов и к гемофильной палочке.

Практически все штаммы гемофильной палочки проявляли хорошую чувствительность к цефксиму и фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин). Однако, по данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС V (2014–2017 гг.), чувствительность гемофильной палочки снижается даже к левофлоксацину, уровень резистентности к которому составляет 5,4%. В настоящее время высокую активность к гемофильной палочке сохраняет моксифлоксацин. Моксифлоксацин (Кимокс®) активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грампозитивных

<sup>15</sup> Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.

<sup>16</sup> Ferech M., Coenen S., Dvorakova K. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58. № 2. P. 408–412.



## Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

ложительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий, атипичных бактерий, бактерий, резистентных к бета-лактамам и макролидным антибиотикам<sup>17</sup>.

Активность моксифлоксацина *in vitro* в отношении ключевых патогенов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* выше, чем у пенициллина, амоксициллина, клавуланата, цефуроксима, кларитромицина, азитромицина и других фторхинолонов. Она остается высокой в случае их резистентности к бета-лактамам, макролидам, тетрациклинам и триметоприм-сульфаметоксазолу.

Моксифлоксацин (Кимокс®) характеризуется высокой биодоступностью при пероральном приеме – свыше 91%. Воздействие препарата эквивалентно для перорального и внутривенного введения моксифлоксацина, что делает возможным переход с одного режима на другой без изменения препарата или дозы.

При остром синусите препарат Кимокс® назначают внутрь в дозе 400 мг один раз в сутки. Длительность лечения – 5–7 дней.

К одним из наиболее многочисленных классов антибиотиков относятся цефалоспорины, способные оказывать бактерицидное действие, аналогичное таковому антибиотиков группы пенициллинов. Среди цефалоспоринов наибольший интерес представляют препараты третьего поколения. Их пероральные формы не уступают по эффективности парентеральным цефалоспорином первого, второго и третьего поколений.

Как уже отмечалось, цефалоспорины третьего поколения обладают более высокой активностью по сравнению с представителями первого и второго поколений в отношении грамотрицательной флоры – *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, представителей рода *Enterobacteriaceae*.

Кроме того, цефалоспорины третьего поколения высокоэффективны в отношении грамположительных бактерий, в том числе *S. pneumoniae*, БГСА и др.

Пероральные цефалоспорины третьего поколения, к которым относится цефиксим (Панцеф®), назначают в качестве терапии инфекций нижних и верхних дыхательных путей (синусит, отит, тонзиллит и др.). Противопоказаниями к назначению препарата Панцеф® служат повышенная чувствительность к цефалоспорином, пенициллинам и другим бета-лактамам антибактериальным препаратам, возраст до 12 лет. Препарат с осторожностью назначают пожилым людям, пациентам с хронической почечной недостаточностью или колитом (в анамнезе).

Доказано, что перекрестная аллергия у аминопенициллинов и цефиксима встречается только в 0,6% случаев. Именно поэтому цефиксим считается препаратом выбора при аллергии на пенициллины.

Панцеф® предпочтительно назначать пациентам с непереносимостью пенициллинов, нежелательными реакциями на препараты первой линии (диарея, диспепсия и т.д.), сопутствующими заболеваниями и при беременности. Панцеф® является препаратом выбора при наличии факторов риска инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами. Речь идет о хроническом инфекционном заболевании, приеме антибиотиков в предшествующие три месяца, часто болеющих детях, пребывании в учреждениях закрытого типа (дом ребенка, дом престарелых).

На сегодняшний день у цефиксима не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия<sup>18</sup>. Использование цефиксима во время беременности не увеличивает риск развития врожденных аномалий, концентрации препарата в грудном молоке не являются кли-

нически значимыми для новорожденных, находящихся на грудном вскармливании.

Пациент-ориентированный подход к лечению легкого бактериального риносинусита предусматривает назначение амоксициллина или амоксициллина клавуланата, в отсутствие эффекта – цефиксима (Панцеф®). При неудаче стартовой терапии назначают моксифлоксацин, например Кимокс®.

Высокая приверженность лечению препаратом Панцеф® обусловлена его однократным приемом в течение суток.

Международное исследование The Alexander Project с участием 26 стран мира, включая Россию, показало высокую чувствительность 161 российского изолята пневмококков к цефиксиму – 93,8%. Чувствительность 143 изолятов гемофильной палочки и 874 изолятов моракселлы к цефиксиму составила 100%<sup>6</sup>. Был сделан вывод, что антимикробный препарат для эмпирического назначения должен быть активен и микробиологически эффективен в отношении всех трех основных респираторных патогенов. Основываясь на этом выводе и данных региональной чувствительности трех наиболее часто встречающихся респираторных патогенов (пневмококка, гемофильной палочки, моракселлы), можно с уверенностью рассматривать цефиксим (Панцеф®) как препарат выбора для лечения внебольничных респираторных инфекций. Сегодня цефиксим включен в Евразийское руководство и клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по лечению инфекций ЛОР-органов.

Препарат Панцеф® производится компанией «Алкалоид». Производство препарата Панцеф® сертифицировано по стандартам GMP России, Евросоюза, Великобритании и ряда других стран.

<sup>17</sup> Клинические рекомендации. Внебольничные инфекции у взрослых. Российское респираторное общество, 2019.

<sup>18</sup> Ozyüncü O., Beksac M.S., Emirhan N. et al. Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2010. Vol. 36. № 3. P. 484–487.



### Обеспечение безопасности пациента и врача в условиях пандемии COVID-19

**Д**оклад Сергея Александровича КЛИМАНЦЕВА, к.м.н., доцента кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного университета им. И.И. Мечникова, был посвящен правовым аспектам обеспечения безопасности пациента и врача в условиях пандемии COVID-19.

Оказание медицинской помощи – непрерывный медико-правовой процесс, и проблема безопасности участников правоотношений, таких как предоставление и получение медицинской помощи, всегда актуальна.

В Федеральном законе от 28 декабря 2010 г. № 390-ФЗ «О безопасности» понятие «безопасность» трактуется как состояние защищенности жизненно важных интересов личности, общества и государства от внутренних и внешних угроз. Безопасность медицинской деятельности является частным разделом общей безопасности.

Угроза безопасности для медицинской деятельности оценивается по следующим направлениям: кадры, подготовка медицинского персонала, финансирование, нормативное регулирование, система правовой защиты, социум, материально-техническое и лекарственное обеспечение.

Профессионально подготовленные кадры – один из важнейших элементов безопасности организации здравоохранения. По данным анализа регулирования медицинской деятельности, в России наблюдается дефицит медицинских кадров. До 20% выпускников медицинских вузов не работают по специальности. Профессиональная переподготовка осуществляется по системе непрерывного медицинского образования врачей. Отметим, что в сентябре 2020 г. Минздравом России был снят мораторий на получение свидетельств об аккредитации и сертификатов, введенный в связи с пандемией COVID-19. В системе финансирования медицинских

учреждений для повышения мотивации медицинских работников в последние годы вводится эффективный контракт, который отличается от стандартного трудового договора структурой поощрительных выплат и иных стимулирующих мер. Что касается выполнения врачами «формального плана» по количеству обслуженного населения, в условиях пандемии объем и структура деятельности медицинских работников значительно изменились. При этом обязанностью работодателя остается повышение заработной платы с учетом инфляции. Современное состояние нормативного регулирования медицинской деятельности также имеет свои особенности и часто характеризуется повышенными требованиями к медицинскому персоналу при недостатке материально-технического обеспечения. В свою очередь система правовой защиты отличается формальным характером для медицинских работников и абсолютным – для пациента. Например, при анализе такого сегмента медицинской деятельности, как социум, отмечается выраженный потребительский экстремизм. Его рост напрямую связан со злоупотреблением правом (статья 10 Гражданского кодекса РФ), поскольку населению предоставлена возможность предъявлять жалобы к медицинским работникам даже в электронном виде. По данным докладчика, в первое полугодие 2019 г. в Следственном комитете РФ было рассмотрено 223 959 обращений граждан, по Санкт-Петербургу – 7495 обращений.

В качестве субъекта и одновременно объекта безопасности может выступать отдельный человек, общество, государство или сообщество государств. Выделяют личную (индивидуальную) безопасность, общественную, национальную (безопасность государства) и международную (всемирную, глобальную).

В соответствии с общей концепцией безопасности, субъектом и одновременно объектом безопасности может быть специальный субъект права, общество и государство. Таким образом, при предоставлении/получении медицинской услуги субъекты права (медицинские работники, пациенты, их законные представители, социум, государственные органы) участвуют во взаимоотношениях вокруг объектов права (правоотношения). Взаимоотношения между государством и обществом регулируются законом.

В Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» установлено, что в отношении качества медицинской помощи проводится экспертиза, а в отношении безопасности – контроль. При этом содержание понятия услуги в гражданском и медицинском праве не тождественно по конечному результату, продолжительности и правовым последствиям.

Государственная система управления качеством и безопасностью медицинской деятельности включает информационную систему оказания медицинской деятельности и персонифицированного учета оказываемых медицинских услуг, систему оценки деятельности медицинских работников, систему контроля качества и безопасности. Государственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется органами государственного контроля исходя из их полномочий, Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, Федеральной службой по труду и занятости, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Повышение качества и безопасности медицинской деятельности обеспечивается за счет:

- ✓ соблюдения требований к медицинской деятельности;
- ✓ определения показателей качества деятельности медицинских организаций;



## Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

- ✓ выполнения объема, сроков, условий оказания медицинской помощи и контроля качества фондов обязательного медицинского страхования и страховых медицинских организаций;
- ✓ оценки деятельности медицинских работников;
- ✓ создания информационных систем персонализированного учета.

Приказ Минздрава России от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении Порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» устанавливает общие организационные и методические принципы организации и проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях. Кроме того, приказ Минздрава России от 7 июня 2019 г. № 381н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» также направлен на обеспечение внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

В Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ сказано, что медицинская помощь оказывается медицинскими организациями, а также врачами, занимающимися частной медицинской практикой, в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи, на основании клинических рекомендаций. В сложных клинических случаях на помощь врачам приходит статья 48 указанного закона о возможности создания врачебной комиссии и проведения консилиума врачей.

Важной частью системы контроля качества и безопасности медицинской деятельности является экспертиза качества медицинской помощи. Экспертиза направлена на выявление нарушений при оказании медицинской помощи, оценку методов диагностики и лечения, профилактики и реабилитации, степени достижения запланированного результата. При выявлении

нарушений к медицинским организациям применяют штрафные санкции. При необходимости проводится специальная судебно-медицинская экспертиза качества оказания медицинской помощи.

Итак, действующие нормативно-правовые акты служат правовым основанием для предоставления и получения медицинской помощи. Но следует помнить, что правами наделяются все субъекты – участники правоотношений, как врачи, так и пациенты. В государстве взаимоотношения между физическими и юридическими лицами строятся на взаимодействии их правовых статусов. Права и обязанности медицинского персонала и пациентов (их законных представителей) определены в законах и подзаконных актах, договорах, заключенных субъектом. Взаимодействие сторон основано на принципе корреспонденции прав и обязанностей.

Пациент – физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за медицинской помощью, независимо от его состояния и наличия заболевания. Интересы пациента могут представлять третьи лица: родители, опекуны, усыновители, органы опеки и др. Пациент имеет права в сфере охраны здоровья, прежде всего на качественную, безопасную и своевременную медицинскую помощь. Конечно, у пациента есть и обязанности. Согласно статье 27 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ, граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья, проходить медицинские осмотры. Лица, находящиеся на лечении, должны соблюдать режим лечения, в том числе определенный на период их временной нетрудоспособности, и правила поведения в медицинских организациях.

Права пациента защищают такие инстанции, как Роспотребнадзор, отдел по защите прав потребителей, прокуратура, Следственный комитет, суд, Роскомнадзор, Росздравнадзор, территориальные фонды обязательного медицинского страхования.

Медицинский работник – физическое лицо, имеющее медицинское или иное образование, работающее в медицинской организации. В его профессиональные обязанности входит осуществление медицинской деятельности. На медицинского работника возложены функции по организации и непосредственному оказанию помощи. Правовой статус медицинских и фармацевтических работников составляют их права и обязанности, социальные гарантии и ограничения, ответственность, установленная действующим законодательством РФ.

Медицинский персонал относится к субъектам со специальным статусом – имеет специальную подготовку, удостоверенную дипломом, и допуск к осуществлению лицензируемого вида деятельности. И это накладывает на него определенные обязательства, за неисполнение или ненадлежащее исполнение которых предусмотрена ответственность. При этом медицинский работник как субъект права имеет такие же гражданские права, как и остальные лица.

В приказе Министерства труда и социальной защиты РФ от 4 августа 2017 г. № 612н «Об утверждении профессионального стандарта „Врач-оториноларинголог“» прописаны функции специалистов, в частности подразумевающие юридическую ответственность.

Врач-оториноларинголог должен разрабатывать план лечения пациентов, назначать лекарственные препараты, понимать механизм их действия, оценивать эффективность и безопасность лекарственных средств, а также знать способы предотвращения или устранения осложнений, побочные действия, нежелательные явления, в том числе серьезные и непредвиденные, возникшие в результате диагностических или лечебных манипуляций.

При ведении пациентов практикующему врачу необходимо помнить о фармакологической безопасности назначаемой терапии. Не секрет, что в медицинской практике существуют риски – жалобы, претензии па-





циента, третьих лиц или негативные результаты проверки надзорных органов. Кроме того, риски могут быть связаны с ятрогенными причинами. Безопасность лечения напрямую зависит от подтвержденного качества и безопасности лекарственного средства.

В условиях пандемии коронавируса особое внимание специалисты уделяют проблеме инфицирования. Последние данные свидетельствуют о том, что системные последствия воспаления слизистой оболочки носа, околоносовых пазух, слуховой трубы приводят к хронизации воспалительного процесса, нарушению проходимости воздушной струи и развитию патохимических реакций гипоксии. При присоединении инфекции у пациентов могут развиваться бронхит, пневмония, кардиопатия, нефропатия, менингоэнцефалит.

Сегодня широко обсуждается применение антибактериальных препаратов у больных COVID-19. Как отметил С.А. Климанцев, в реальной клинической практике в стационаре больным с диагностированной коронавирусной инфекцией, осложненной ангиной, синуситом, пневмонией, назначали левофлоксацин и азитромицин. Азитромицин продемонстрировал более выраженный эффект по сравнению с левофлоксацином. Следует отметить, что во время первой волны пандемии большинство пациентов с COVID-19 относились к возрастной группе 55 лет и старше, имели артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости, цереброваскулярные заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую печеночную, почечную недостаточность, депрессию. Это были коморбидные пациенты с диагностированной коронавирусной инфекцией. Таких

пациентов лечить очень сложно, поскольку высок риск осложнений и лекарственных взаимодействий.

Сегодня для лечения инфекций дыхательных путей рекомендуется применение препарата нового поколения фторхинолонов моксифлоксацина (Кимокс®). Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и ее гибели<sup>19,20</sup>.

Кроме того, механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. Моксифлоксацин отличается высокой биодоступностью при пероральном приеме – более 91%, высокие концентрации в очагах воспаления, легочной ткани, слизистой оболочке бронхов. Кимокс® на 60% метаболизируется в печени, не задействуя систему цитохрома P450, что снижает вероятность лекарственного взаимодействия, и в 40% выводится через почки и желудочно-кишечный тракт как в неизменном виде, так и в виде неактивных метаболитов.

Показания для применения препарата Кимокс®: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, включая пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам, неосложненные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, неосложненные воспа-

лительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ).

Результаты клинических исследований показали хорошую переносимость моксифлоксацина. При использовании моксифлоксацина зарегистрировано минимальное по сравнению с другими фторхинолонами количество кардиотоксических реакций. Именно поэтому моксифлоксацин часто используется в клинических исследованиях I фазы в качестве эталонного препарата для контроля за удлинением интервала QT<sup>21</sup>.

Моксифлоксацин характеризуется высокой клинической эффективностью при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, ВЗОМТ.

В исследованиях установлено, что резистентность микроорганизмов к моксифлоксацину на протяжении почти 20 лет клинического применения остается крайне низкой и стабильной. Доза препарата со временем не меняется.

В заключение С.А. Климанцев подчеркнул, что пандемия COVID-19 стала беспрецедентным вызовом для мирового медицинского сообщества. В этот период безопасность и эффективность медицинской помощи пациенту, а также профессиональная и личная безопасность медицинского работника напрямую зависят от их взаимодействия, правомерного поведения и ответственного отношения к лечению. Немаловажную роль играют применение лекарственных средств с учетом принципов клинической фармакологии, обеспечение контроля и безопасности на всех этапах медицинской деятельности, включая внутренний контроль качества. Только строгое соблюдение этих принципов способно гарантировать здоровье, безопасность и благополучие пациента и медицинского работника. ☺

<sup>19</sup> Hwang D.G. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones // *Surv. Ophthalmol.* 2004. Vol. 49. Suppl. 2. P. S79–S83.

<sup>20</sup> Zhanel G.G., Walkty A., Vercaigne L. et al. The new fluoroquinolones: a critical review // *Can. J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 10. № 3. P. 207–238.

<sup>21</sup> Van Bambeke F., Tulkens P.M. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes // *Drug. Saf.* 2009. Vol. 32. № 5. P. 359–378.



ОПТИМАЛЬНЫЙ  
ВЫБОР

УДОБСТВО  
1 раз в день  
ПРИЕМА

# ПАНЦЕФ®

цефаксим

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ,  
РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА И ЛОР-ОРГАНОВ¹



**Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Панцеф®.** Регистрационный номер: ЛСП-001308/09. Международное непатентованное наименование: цефаксим. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания для применения: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефаксиму микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит); средний отит; инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, трахеобронхит); инфекции мочевых путей (цистит, цистourethritis, неосложненный пиелонефрит, уретрит); острая неосложненная гонорея (мочеиспускательного канала и шейки матки). Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефаксиму, какому-либо компоненту препарата, цефалоспорином, пенициллинам и другим бета-лактимным антибактериальным препаратам. Детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: внутрь. Для взрослых и детей старше 12 лет массой тела более 50 кг рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг (1 раз/сут). Однократно или по 200 мг два раза в сутки. При острой неосложненной гонорее – 400 мг однократно. Средняя продолжительность лечения – 7–10 дней. При инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, курс лечения должен составлять не менее 10 дней. При нарушении функции почек дозу устанавливают в зависимости от показателя клиренса креатинина в сыворотке крови: при клиренсе креатинина 21–60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить на 25%; при клиренсе креатинина 20 мл/мин и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза. Условия хранения. При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

**Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Панцеф®.** Регистрационный номер: ЛСП-009444/09. Международное непатентованное наименование: цефаксим. Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Показания для применения: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефаксиму микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит); средний отит; инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, трахеобронхит); инфекции мочевых путей (цистит, цистourethritis, неосложненный пиелонефрит, уретрит); острая неосложненная гонорея (мочеиспускательного канала и шейки матки). Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефаксиму, какому-либо компоненту препарата, цефалоспорином; тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на другие бета-лактимные антибиотики и пенициллины в анамнезе (см. раздел «Особые указания»), наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы-изомальтазы. Детский возраст до 6 лет. Способ применения и дозы: внутрь. Для взрослых и детей старше 12 лет массой тела более 50 кг рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг 1 раз/сутки или по 200 мг 2 раза в сутки. При острой неосложненной гонорее – 400 мг однократно. Детям в возрасте от 6 мес до 12 лет массой тела менее 50 кг препарат назначают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз/сут или по 4 мг/кг каждые 12 ч. Средняя продолжительность лечения – 7–10 дней. При инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, курс лечения должен составлять не менее 10 дней. Из-за разности в биодоступности суспензии не рекомендуется заменять таблетками. При нарушении функции почек дозу устанавливают в зависимости от показателя клиренса креатинина в сыворотке крови: при клиренсе креатинина 21–60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить на 25%; при клиренсе креатинина 20 мл/мин и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза. (С подробной информацией по приготовлению суспензии можно ознакомиться в полной версии инструкции по медицинскому применению). Условия хранения. Гранулы для приготовления суспензии хранить при температуре не выше 25 °С. Приготовленную суспензию хранить не более 14 дней при температуре не выше 25 °С или в холодильнике. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «АЛКАЛОИД-РУС» 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 2, тел./факс: (495) 502-92-97.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

  
ALKALOID