

# КАК СНИЗИТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ?

Изобретение антибактериальных препаратов стало одним из величайших открытий прошлого столетия. Эффективное противодействие возбудителям инфекционных заболеваний позволило сохранить жизнь многим и многим больным. Однако в современной действительности мы сталкиваемся с оборотной стороной широкого использования данных лекарственных препаратов: с ростом резистентности к ним и увеличением количества побочных действий. Это не может не беспокоить медицинскую общественность. С одной стороны, остро данная проблема встала еще в конце 1990-х гг., когда в силу различных причин замедлился процесс разработки и внедрения новых антимикробных препаратов. С другой стороны, широкое бесконтрольное использование антибиотиков за счет их доступности и неадекватности назначения привело к усилению формирования резистентности к ним различных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, вирусные инфекции, антибиотикорезистентность, растительные препараты, Умкалор.

I.N. KHOLODOVA, MD, Prof., D.I. KHOLODOV

Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HOW TO REDUCE RESISTANCE TO ANTIBACTERIAL THERAPY?

Development of antibacterial agents became one of the greatest inventions of the previous century. The effective counteraction to infectious disease agents allowed saving lives of many patients. But in our day-to-day activities we face the reverse side of the widespread use of such drugs: growth of resistance to them and increase of side effects. This can't but cause concern of the medical community. On the one hand, this problem was urgent at the end of the 90s when due to various reasons a process of development and implementation of new antimicrobials reduced. On the other hand, wide uncontrolled use of antibiotics due to their availability and low adequacy of prescription led to increase of resistance development to them of various microorganisms.

**Keywords:** acute respiratory infections, antibiotic resistance, botanical origin drugs, Umcalor.

**В** 2001 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла документ «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности», в котором были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, признавая тем самым, что данная проблема приобретает особое значение. Однако в глобальном плане предпринятые меры оказались недостаточными. Ежегодно в Европе антимикробная резистентность приводит к 2 049 442 заболеваниям, которые заканчиваются летальностью в 25 тыс. случаев, требуют дополнительных 2,5 млн койко-дней, 900 млн дополнительных госпитальных затрат и 1,5 млрд дополнительных затрат на здравоохранение [1]. В 2015 г. на 1-м Евразийском экспертном совете по рациональному использованию антибиотиков в амбулаторной практике были приняты основополагающие решения для сдерживания антибиотикорезистентности [2]. Было отмечено, что антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социальное значение. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению антибиотикорезистентности и рационализации применения антибактериальных препаратов нужны усилия врачей различных специальностей из разных стран. В качестве первоочередной задачи рассматривается внедрение единых

Евразийских рекомендаций по рациональному использованию антибиотикотерапии в амбулаторных условиях. В 2016 г. на совещании Экспертного совета были приняты дополнения к существующей программе. В глобальном плане наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего для лечения острых респираторных инфекций (ОРИ). Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования [2]. Анализируя причины частого назначения данной группы препаратов при ОРИ, в документе перечисляются следующие [3]:

- Недостаточное обучение в медицинских вузах вопросам рационального использования антибиотиков и проблеме антибиотикорезистентности.
- Недостаточная осведомленность врачей об этиологии респираторных заболеваний.
- Переоценка эффективности антибактериальной терапии при острых инфекциях верхних дыхательных путей (ОИВДП), имеющих склонность к спонтанному разрешению.
- Настойчивость пациентов или родителей – более 90% при визите к врачу ожидают назначения антибиотиков.
- Недооценка нежелательных лекарственных реакций при применении антибиотиков.

### Рисунок 1. Побочные эффекты антибактериальной терапии

- ▶ **Макролиды** – удлинение интервала QT: 5-дневный курс азитромицина повышает риск сосудистой смерти в 2,88 раза
- ▶ **Пенициллины:** аллергические реакции в 5% случаев
- ▶ **Фторхинолоны:** хондро-и артротоксичность, гепато-токсичность
- ▶ **Ко-тримоксазол** – синдром Стивена – Джонсона
- ▶ Любые АБП – **антибиотикоассоциированные диареи, псевдомембранозный колит**, вызванный *S. difficile*
- ▶ Избыточное применение антибиотиков способствует возникновению **резистентных штаммов микроорганизмов**, в частности, к наиболее значимым патогенам: *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*

- Роль аптечных работников, способствующих приобретению пациентами антибиотиков.
- Безрецептурный отпуск данных средств в аптеке.
- Взаимодействие с врачами фармацевтических компаний.
- Недостаточное информирование населения об опасностях самолечения антибиотиками.

Каждый врач должен понимать, что в структуре ОРВИ чаще доминируют вирусные инфекции. Переоценка практичными врачами эффективности антибактериальной терапии при ОИВДП связана с ошибочным мнением многих врачей о том, что антибиотики способны остановить развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях [4]. 46% населения России убеждены в том, что антибиотики убивают вирусы так же, как и бактерии, поэтому назначают себе антибиотики при первых симптомах ОРВИ [5], что в совокупности приводит к избыточному неадекватному назначению антибактериальных препаратов.

Ряд плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов и детей с ОИВДП не выявил существенных преимуществ антибиотиков как в частоте выздоровления, так и в сроках исчезновения симптомов заболевания [6, 7]. Доказано, что антибиотики при вирусных инфекциях не предотвращают бактериальные осложнения, такие как пневмония или острый средний отит.

Если польза при лечении антибиотиками многих ОИВДП представляется сомнительной, то вот потенциальный вред от неоправданного их применения очевиден: чаще всего страдает желудочно-кишечный тракт (функциональные расстройства, влияние на микрофлору кишечника, развитие антибиотикоассоциированной диареи, токсическое повреждение печени, поджелудочной железы); могут развиваться различные аллергические реакции, особенно при применении группы пенициллинового ряда; для макролидов описаны сердечные нарушения (рис. 1, 2). Кроме того, возникают антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, которые являются основными возбудителями респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*). В то же время ограничение применения антибиотикотерапии при ОИВДП способствует уменьшению частоты образования антибиотикорезистентных штаммов респираторных аллергенов. Так, в

Японии наблюдали выраженное снижение частоты обнаружения резистентных эритромицину штаммов *S. pyogenes* с 61,8 до 1–3% после сокращения использования макролидов с 170 до 65–85 т ежегодно [8].

Большинство случаев неадекватного использования антибактериальных препаратов связано с назначением их без показаний в амбулаторной практике, в связи с чем одной из главных составляющих снижения глобальной резистентности к антибиотикам является ограничение их применения в амбулаторном звене здравоохранения и рационализация их назначения.

### Ряд плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов и детей с ОИВДП не выявил существенных преимуществ антибиотиков как в частоте выздоровления, так и в сроках исчезновения симптомов заболевания

Десять принципов рационального применения анти-микробных средств (АМС) в амбулаторной практике [2].

1. АМС следует назначать только при наличии обоснованных показаний: документированная или предполагаемая бактериальная инфекция (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима антибиотикотерапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.
3. При выборе АМС необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.

### Рисунок 2. Антибактериальная терапия ОРВИ

| Потенциальная польза   | Потенциальный вред  |
|--|---|
| ▶ Исчезновение симптомов и предупреждение осложнений у ряда пациентов        | ▶ Аллергические реакции   |
| ▶ Потенциальная эффективность у ряда пациентов                               | ▶ Нарушение в составе микробиоты, грибковые инфекции  |
| ▶ Более быстрое исчезновение симптомов и сроков выздоровления в ряде случаев | ▶ Диспепсические расстройства   |
|  | ▶ Селекция и распространение резистентных штаммов бактерий как у самого пациента, так и в целом в популяции |
|  | ▶ Повышенный риск формирования бронхиальной астмы   |
|  | ▶ Иммунодепрессивное действие   |
|  | ▶ Необоснованное увеличение стоимости лечения   |

4. Избегать назначения АМС низкого качества с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.
6. Первичную оценку эффективности АМС следует проводить в интервале 48–72 часа после начала лечения.
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибиотикотерапии и опасности самолечения.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения АМС (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.
10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.

**Показаниями к применению препарата Умкалор являются острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и лор-органов (синусит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит)**

Таким образом, строгое выполнение правил назначения АМС, снижение полипрагмазии, т.е. уменьшение количества назначаемых препаратов ребенку, должны будут способствовать уменьшению побочных действий от антибиотикотерапии. В случае отсутствия показаний для назначения антибиотиков при лечении ОИВДП необходимо шире использовать эффективные, проверенные временем препараты, применение которых не сопровождается развитием осложнений и нежелательных явлений.

Сегодня врачи все чаще и чаще обращают свое внимание на средства природного происхождения [9–11]. При использовании растительных средств необходим строжайший контроль сбора сырья, его хранения и способа приготовления. Безопасными и эффективными могут считаться только растения, выращенные в экологически чистых условиях, прошедшие специальную обработку при соблюдении технологии производства [12]. Одним из препаратов, который соответствует всем требованиям, предъявляемым сегодня к средствам природного происхождения, является растительный препарат Умкалор, экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs® 7630 (производство компании Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Германия). Умкалор является прекрасным примером стандартизированного и зарегистрированного фитопрепарата с доказанным на высоком уровне действием у детей и взрослых и может быть использован врачом в ежедневной практике.

Показаниями к применению препарата Умкалор являются острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и лор-органов (синусит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит).

Все эти заболевания имеют бактериальную и/или вирусную этиологию, вследствие чего терапия должна быть направлена в первую очередь на подавление соответствующей патогенной флоры.

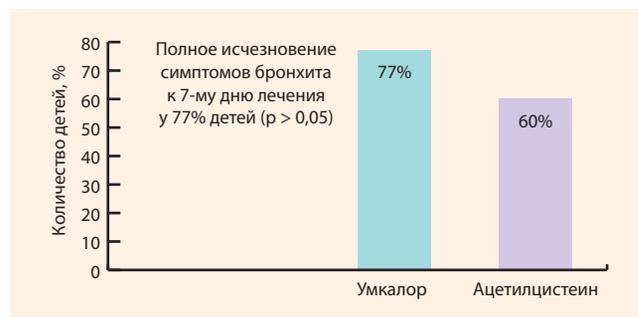
Благодаря компонентам, входящим в его состав (танины, кумарины, фенольные соединения, галловая кислота, флавоно-3-олы, микроэлементы: железо, цинк, марганец, медь, стронций), препарат обладает противовирусным, антибактериальным, секретомоторным эффектами. Противовирусное действие Умкалора проявляется в ингибировании репликации широкого спектра вирусов, вызывающих развитие инфекций респираторного тракта: *вирусы группа H1N1, H3N2; РС-вирус, парагрипп, вирус Коксаки, корона-вирус*. Это действие осуществляется за счет подавления жизненного цикла вирусов на ранних стадиях, взаимодействия с поверхностными белками вируса, снижения гемагглютинации, а также снижения активности нейраминидазы [13, 14]. Кроме этого, хотелось бы отметить, что препарат обладает и цитопротективным действием, т.е. способен защитить клетку от проникновения в нее вируса, тем самым снижая степень инвазии и тяжесть воспалительного процесса [14].

Есть у препарата и антибактериальное действие: он предупреждает присоединение вторичной инфекции [15, 16]. Умкалор действует в отношении следующих бактерий: грамположительных (*Staphylococcus aureus, Staphylococcus pneumoniae*, β-гемолитический *Streptococcus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E.Coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Hemophilus influenzae*). Антибактериальное действие препарата обусловлено:

- прямым бактериостатическим эффектом (меньше, чем у антибиотиков),
- ингибированием адгезии бактерий к здоровым клеткам слизистой,
- подавлением пенетрации бактерий в клетки слизистой (уменьшает рецидивы),
- увеличением адгезии бактерий к мертвым клеткам слизистой,
- усилением фагоцитоза, оксидативного взрыва и внутриклеточного лизиса [17].

Наличие у препарата секретомоторного действия [17, 18] обуславливает его применение при бронхитах и цилиарных дисфункциях. Причем отмечено, что действие Умкалора сопоставимо с действием препарата Ацетил-

**Рисунок 3. Умкалор сопоставим по эффективности с ацетилцистеином**



**Таблица 1. Эффективность при острых бронхитах. Постмаркетинговые исследования**

|   |  |  |                                       |  |
|---|--|--|---------------------------------------|--|
| Haidvogel and Heger 2007<br>Phytomedicine; 14 (Suppl. VI):<br>60-64   | 14 дней<br>742 ребенка<br>(0–12 лет)   | Параметр:<br>Шкала изменения<br>тяжести бронхита | Доза в<br>соответствии<br>с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести у 80%<br>пациентов, прекрасная переносимость как<br>при острых, так и при хронических бронхитах |
| Matthys et al. 2007<br>Phytomedicine; 14 (Suppl. VI):<br>69-73        | 14 дней<br>2 099 пациентов<br>(0–93 лет)<br><b>78 младенцев (возраст &lt; 3),<br/>420 детей (возраст 3–18)</b> | Параметр:<br>Шкала изменения<br>тяжести бронхита | Доза в<br>соответствии<br>с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести,<br>прекрасная переносимость во всех<br>возрастных группах                                      |
| Dome & Schuster, 1996<br>Ärzte Zeitschr Naturheilverf;<br>37: 216-222 | 14 дней<br>259 детей<br>(0–12 лет)   | Параметр:<br>Шкала изменения<br>тяжести бронхита | Доза в<br>соответствии<br>с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести в 80%<br>случаях, прекрасная переносимость  |
| Haidvogel et al. 1996<br>Phytoth; 17: 300-313                         | 14 дней<br>742 ребенка<br>(0–12 лет)   | Параметр:<br>Шкала изменения<br>тяжести бронхита | Доза в<br>соответствии<br>с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести в 80%<br>случаях, прекрасная переносимость  |
| König et al. 1995<br>Therapiewoche; 45: 1123-<br>1126                 | 7 дней<br>641 пациент<br>(средний: 35 лет)   | Параметр:<br>Шкала изменения<br>тяжести бронхита | Доза в<br>соответствии<br>с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести,<br>прекрасная переносимость  |

PD Dr. Andreas Schapoval, Moscow, 01.11.2014

цистеин, который часто используют при лечении бронхитов и кашля у детей и взрослых (рис. 3).

Совокупность антивирусного, иммуномодулирующего действия, антибактериального и секретомоторного действий обуславливает многофункциональность препарата Умкалор, которая способствует как подавлению и элиминации вирусов из органа-мишени и организма в целом, сдерживанию бактериального процесса, так и повышению его неспецифической врожденной резистентности.

Экстракт EPs® 7630 подвергался интенсивному изучению начиная с 1974 г. Проведено 27 клинических исследований по всему миру, более 10 000 пациентов приняло участие в исследованиях (65% взрослых и 35% детей до 12 лет), 180 млн доз экстракта EPs® 7630 было использовано. Исследования показали превосходный профиль безопасности препарата, что позволяет использовать Умкалор в течение длительного времени.

Проведенные многочисленные клинические исследования показали эффективность и безопасность данного препарата при лечении ОРВИ, бронхитов, нестрептококковых тонзиллитов, катаральных синуситов у взрослых и детей (табл. 1, 2, рис. 3–5). При этом побочных и нежелательных эффектов от назначения препарата отмечено не было.

Назначая фитотерапевтический препарат, врач, несомненно, опасается развития у ребенка аллергического процесса. Оказывается, что при назначении Умкалора не только не отмечается аллергических реакций на сам препарат, но и не обостряются те аллергические заболевания, которые есть у ребенка (атопический дерматит, респираторный аллергоз) [18]. В работах зарубежных авторов показано, что при назначении препарата для лечения ОРВИ детям, страдающим бронхиальной астмой, Умкалор снижает выраженность и длительность симптомов ОРВИ, а также предупреждает возникновение приступов бронхиальной астмы при ОРВИ [19].

Препарат имеет хорошие органолептические свойства и хорошую переносимость как у детей, так и у взрослых.

Препарат может назначаться на любой стадии ОРВИ. При первых признаках ОРВИ он борется с инфекцией и облегчает симптомы; совместно с симптоматическими противогриппозными средствами используется в качестве базовой терапии, предотвращает присоединение бактериальной инфекции; совместно с антибиотиками повышает эффективность лечения, сокращает сроки заболевания. Назначается детям с 1 года до 5 лет по 5–10 капель на прием; с 6 до 12 лет – по 10–20 капель; старше 12 лет – по 20–30 капель на прием 3 раза в день в небольшом количестве воды. Курс лечения 7–10 дней. При риносинуситах – 21 день.

Таким образом, комбинированное антивирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, муколитическое и секретомоторное дей-

**Таблица 2. Умкалор сопоставим по эффективности с ацетилцистеином. Плацебо-контролируемые рандомизированные двойные слепые исследования**

|   |                                     |               |
|---|-------------------------------------|---------------|
| Heger und Bereznoy 2002<br>In: Schulz et al. (ed.) Phytopharmaka VII.<br>Darmstadt: Steinkopff, S. 13-25<br><b>Нестрептококковый тонзиллофарингит</b> | 6 дней<br>143 ребенка<br>(6–10 лет) | 3 × 20 капель |
| Bachert et al. 2009<br>Rhinology; 47: 51-58<br><b>Острый риносинусит</b>  | 21 день<br>103 взрослых             | 3 × 60 капель |
| Lizogub et al. 2007<br>Explore 2007; 3: 573-584<br><b>ОРВИ</b>  | 10 дней<br>103 взрослых             | 3 × 30 капель |
| Matthys et al. 2013<br>Respir Med; 107: 691-701<br><b>ХОБЛ</b>  | 24 недели<br>200 взрослых           | 3 × 30 капель |

ствии Умкалор обуславливает его назначение для терапии проявлений ОРИ и его осложнений (бронхитов, тонзиллитов и риносинуситов), сдерживает развитие бактериального процесса, тем самым способствует уменьшению частоты назначения антибактериальной терапии, следствием чего будет снижение резистентности антибактериальных препаратов.

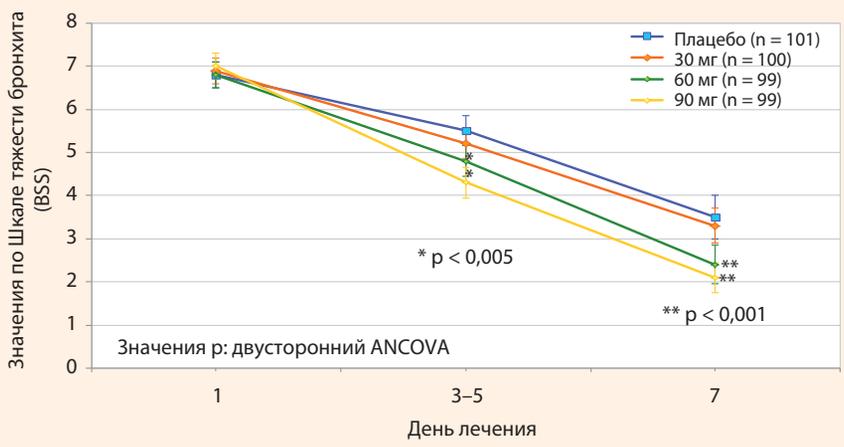
В заключение приводим клинический случай, который демонстрирует, как рациональное отношение к терапии ОРИ способствовало снижению частоты назначения антибактериальных препаратов.

Родители мальчика А., 5 лет, обратились с жалобами на частые респираторные заболевания у их ребенка, которые практически всегда сопровождались назначением антибактериальных препаратов. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от молодых здоровых родителей,

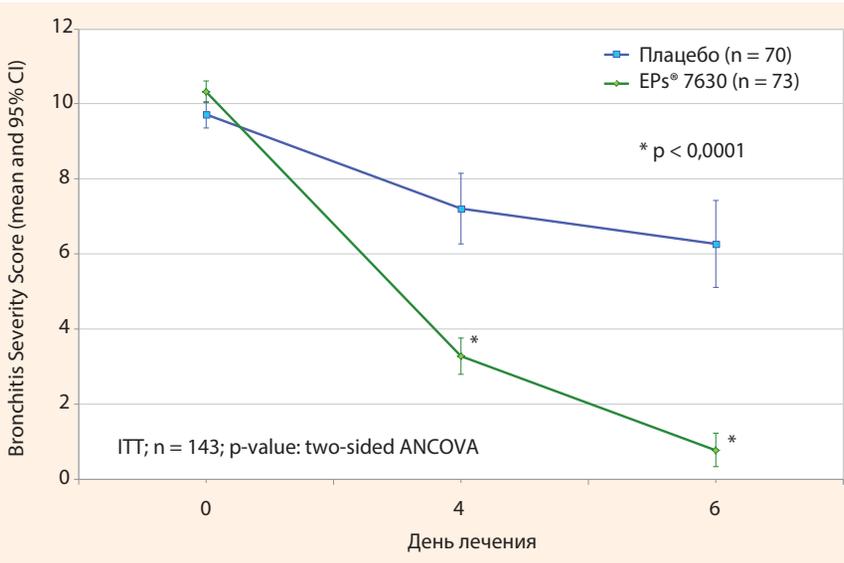
от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, при самостоятельных родах в срок родился с весом 3250 г, ростом 52 см. Грудное вскармливание – до 2 мес., далее в связи с гипогалактией у матери переведен на молочную смесь. Прикорм по возрасту. Прививался согласно национальному календарю. До 3 лет болел 1 раз ОРИ, легкое течение, был контакт с больным папой. В 3 года стал посещать детский сад и стал непрерывно болеть ОРИ, в связи с чем ребенка забрали из детского сада. В возрасте 4 лет и 3 месяца вновь стал посещать детский сад. ОРИ 1–2 раза в месяц, причем за период с сентября по март получил 5 курсов антибактериальной терапии по поводу бронхолита, обструктивного бронхита, отита. Лечился всегда амбулаторно. При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, выражены симптомы перенесенного рахита, признаки лимфатико-гипопластического типа конституции (избыток веса, пастозность, лимфоаденопатия). Вес 24 кг, рост 94 см. По органам и системам – без патологии. Общие анализы крови и мочи – без явной патологии. Учитывая, что родители обратились в июне (при этом планировалось, что ребенок будет 2 мес. находиться на даче), было рекомендовано проведение общеоздоровительных мероприятий и прием витаминов. В случае возникновения заболевания – повторный визит к врачу. Повторное обращение состоялось в августе, когда у ребенка поднялась температура до 38 °С и появился сухой кашель. Был рекомендован прием препарата Умкалор по 10 капель 3 раза в день. На третий день приема препарата мать заметила, что ребенок не дает дотронуться до левого уха. Осмотрен лор-врачом. Назначен амоксициллин на 7 дней. При осмотре на 12-й день болезни ребенок здоров, жалоб нет. Матери было рекомендовано давать ребенку Умкалор при первых признаках простуды (снижение активности, аппетита, капризность). Доза препарата была увеличена с учетом массы тела ребенка до 20 капель на один прием.

Следующий визит к врачу состоялся в сентябре, когда ребенок стал посещать детский сад, при этом мать уже в течение двух дней давала Умкалор. При осмотре ребенок активный, температура 37,6 °С, незначительное выделение из носа, кашля нет. По органам и системам – без грубой патологии. На 7-й день от начала приема препарата Умкалор состояние удовлетворительное,

**Рисунок 4.** Изменение значений Шкалы тяжести бронхита (BSS) (ITT – анализ; n = 399)



**Рисунок 5.** Снижение общего балла типичных симптомов тонзиллита на фоне EPs 7630 и плацебо (Heger and Bereznoy. In: Schulz et al. (ed.) Phytopharmaka VII. Darmstadt: Steinkopff. 2002: 13–25)



жалоб нет, лечение было закончено. Примерная картина отмечалась у ребенка 4 раза за период сентябрь – ноябрь. Однако мать сразу начала давать Умкалор, что способствовало быстрой ликвидации воспалительного процесса без назначения антибактериальной терапии. В декабре ребенок переносит острую кишечную инфекцию, по поводу чего участковый педиатр назначает ему фуразолидон, Бак-Сет Беби и Смекту. При катamnестическом наблюдении через 6 месяцев: 4 эпизода ОРИ и 1 раз кишечная инфекция. При этом антибактериальные препараты назначались всего 2 раза: 1 раз амоксициллин и 1 раз фуразолидон. Таким образом, назначение препарата Умкалор при первых признаках ОРИ способствовало снижению частоты и тяжести ОРИ, профилактировало наличие осложнений, следствием чего было снижение частоты назначения антибактериальных препаратов. 

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: Time to react, September, 2009.
2. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. *Consilium Medicum. Педиатрия (приложение)*, 2016, 4: 10-20.
3. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. *Consilium Medicum. Педиатрия (приложение)*, 2017, 1: 17-25.
4. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic polices. *Clin Microbiol Infect Dis*, 2001, 7 (Suppl.6): 5-8.
5. Рейтинг научных заблуждений Россиян, ВЦИОМ, 2011.
6. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratori tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*, 1997, 278: 901-4.
7. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern MED*, 2001, 134 (6): 498-505.
8. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Declin of eritromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13: 1075-8.
9. Захарова И.Н., Холодова И.Н. Новые технологии в лечении ОРИ у детей. *Медицинский Совет*, 2016, 7: 50-56.
10. Холодова И.Н., Сырвева Т.Н. Средства природного происхождения при лечении кашля у детей. ММА «МедиаМедика». *Участковый педиатр*, 2015, 4: 24.
11. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрина Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы современной медицины*, 2007, 6(4): 128-131.
12. Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). *Ethnopharmacol.*, 2008, 119: 420-433.
13. Kolodziej H, Kiderlen AF. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of Pelargonium reniforme, Pelargonium sidoides and related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine*, 2007, 14: 18-26.
14. Григорян С.С., Гаращенко Т.И., Исаева Е.К., Притчина Е.К., Бакалов В.В. Противовирусное действие препарата Умкалор на продукцию вируса *in vitro*. *Детская оториноларингология*, 2014, 2: 1-4.
15. Bereznoy V, Riley D, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Therapies*, 2003, 9(5): 68-79.
16. Conrad A et al. *Phytomedicine*, 2007, 14(Suppl. VI): 52-59.
17. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr. Res. Opin.*, 2007, 23: 323-331.
18. Ёлкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». *РМЖ*, 2008, 16(29).
19. Tahan F, Yaman M. *Phytomedicine*, 2013, 20(2): 148-50.

# УМКАЛОР

Первый выбор. Быстрое выздоровление

Клинически доказанная  
эффективность при  
респираторных  
инфекциях

## Тройной механизм действия:

противовирусный,  
антибактериальный  
и секретомоторный  
эффекты

Для взрослых и  
детей с 1 года



 УМКАЛОР



Представительство командитного товарищества  
«Доктор Вильмар Швабе ГмБХ & Ко. КГ»  
119435, Москва, Большой Саввинский пер, д.12, стр.16  
Тел.: +7 (495) 665-16-92/93  
Факс: +7 (495) 665-16-94  
www.schwabe.ru  
www.umkalor.ru

РЕКЛАМА