

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Наследственный
ангионевротический отек**

**Бронхиальная астма:
нужны ли антибиотики
при обострении
заболевания?**

**Идиопатический
легочный фиброз**

**Вопросы сочетания
хронической обструктивной
болезни легких
и остеопороза (обзор)**

**Комплексный
подход к профилактике
и лечению ОРВИ**

**Приверженность
пациентов к ингаляционной
терапии и ее влияние
на течение хронического
обструктивного заболевания
легких**



№ 2 (129), 2020

**Пульмонология
Аллергология**



Амбробене®

от 2 лет



5 действий против кашля!

Амбробене®. МНН: Амброксол. **Состав:** амброксола гидрохлорид. **Показания к применению:** секретолитическая терапия острых и хронических бронхолегочных заболеваний, характеризующихся нарушением секреции и затрудненным отхождением мокроты. **Способ применения и дозы:** Амбробене® сироп принимают внутрь после еды с достаточным количеством теплой жидкости (например, вода) с помощью прилагаемого мерного стаканчика. Взрослые и дети старше 12 лет: в первые 2-3 дня по 10 мл 3 раза в сутки, затем по 10 мл 2 раза или по 5 мл 3 раза в сутки. Дети с 6 до 12 лет: по 5 мл 2-3 раза в сутки. Дети с 2 до 5 лет: по 2,5 мл 3 раза в сутки. Длительность лечения зависит от особенностей течения заболевания. Не рекомендуется применять Амбробене® сироп без врачебного назначения более 4-5 дней. **Побочные действия:** Часто - тошнота, изменение вкуса, снижение чувствительности в полости рта и глотке (оральная и фарингеальная гипостезия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амброксолу и/или другим компонентам препарата, редкая наследственная непереносимость фруктозы, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, I триместр беременности, детский возраст до 2-х лет. Не рекомендуется применять Амбробене® в период I триместра беременности. Использование препарата во II и III триместрах беременности и в период лактации возможно после тщательного анализа соотношения польза/риск лечащим врачом. Условия отпуска из аптек: без рецепта РК-ЛС-5-№004012 от 14.06.2016 г. Без ограничения срока действия. За дополнительной информацией о препаратах компании Тева, для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь: ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, Web site: www.teva.kz. Заключение НЦЭЛС №2715 от 06.11.2019г. AMBR-KZ-00205.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИИ

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абseitова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Рахметова Айгуль, Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 2 (129), 2020

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором мы будем рассматривать такой раздел медицины, как пульмонология.

На первых страницах представлены Клинический протокол диагностики и лечения. Наследственный ангионевротический отек.

В рубрике обзоры рассмотрены особенности остеопороза при ХОБЛ: его распространенность, клинические проявления, факторы риска и лабораторные маркеры. Представление механизмов развития, ранняя диагностика остеопороза у больных ХОБЛ позволят подобрать максимально эффективную терапевтическую тактику, которая будет соответствовать современной концепции персонализированной медицины.

В связи с высокой актуальностью проблемы антибиотикорезистентности, а также ограниченной разработкой новых антибиотиков для амбулаторной практики, особенно актуальным становится вопрос оптимизации режимов дозирования антибактериальных препаратов. Применение антибиотиков в диспергируемых таблетках может способствовать повышению эффективности, переносимости и удобства проводимой терапии, снижению затрат на лечение, а также сдерживанию роста антибиотикорезистентности. В рубрике Актуальная тема рассматривается эта проблема, а также обсуждаются вопросы, возникающие у практикующих врачей в отношении применения ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения в подходах к диагностике и лечению ИЛФ. В Клубе пульмологов содержатся современные данные об эпидемиологии идиопатического легочного фиброза, приведены результаты новых исследований о патогенезе, освещены основные подходы к диагностике заболевания. Кроме того, представлены новые данные о терапии ИЛФ.

На сегодняшний день существует множество методик лечения болезней легких и дыхательных путей. Поэтому мы постарались подобрать ряд статей, в которых охвачены наиболее острые проблемы оказания помощи пациентам, страдающим заболеваниями органов дыхания, обсуждены проблемы новейших технологий и фармакологического обеспечения современной респираторной медицины и терапии социально значимых заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Наследственный ангионевротический отек 6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова 16

Бронхиальная астма: нужны ли антибиотики при обострении заболевания? Результаты Кокрейновского обзора. О.О. Мартышин..... 29

Иммуномодулирующая терапия: вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ-85). Н.С. Татаурищикова 31

Приступ бронхиальной астмы: обосновано ли внутримышечное введение кортикостероидов? М.С. Марчук 37

ОБЗОРЫ

Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор). В.В. Гайнитдинова, А.А. Бурдунина, С.Н. Авдеев 39

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты международного когортного наблюдательного исследования FLU-EE). В.Х. Фазылов, И.Г. Ситников, Н.А. Малышев, Е.В. Силина, С.Б. Шевченко, Г.А. Еганян, Б.М. Корсантия, Л.Г. Гропта 44

GINA 2019: обновленные рекомендации 55

Сравнительная оценка частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи при применении цефprozила и амоксициллина/клавуланата у детей. Ж.Н. Изимова 61

Приверженность пациентов к ингаляционной терапии и ее влияние на течение хронического обструктивного заболевания легких. М. Humenberger, A. Horner, A. Labeck и др. 64

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Комплексный подход к профилактике и лечению ОРВИ. Э.В. Супрун 68

Клинический случай успешного лечения тяжелой внебольничной пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа ВН3N2. Е.Н. Клизуненко, В.Г. Корпусенко, С.В. Болтянский, С.В. Рудейченко, А.М. Матушак, В.И. Олейник, Е.В. Корнеева, А.А. Медведев, Е.П. Новгородцева 78

Кашель у детей: причины, диагностические подходы, лечение. Н.А. Ильенкова..... 81

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Идиопатический легочный фиброз. С.Н. Авдеев 89

Обзор рекомендаций Европейского респираторного общества/Американского торакального общества: Ведение пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких. Jadwiga A. Wedzicha, Marc Miravittles, John R. Hurst et al. 98

Трудности диагностики и лечения кистозной гипоплазии легких у взрослого пациента (описание клинического случая). Д.К. Сайланова, К.А. Зординова, Д.С. Джаркенбекова, Г.М. Гуламова, Г.С. Есназарова 108

НОВОСТИ..... 112

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XIII Национальный конгресс – 2020 «Человек и Лекарство – Казахстан»

30 сентября



Усть-Каменогорск

2 октября



Семей

7 октября



Павлодар

9 октября



Караганда

14 октября



Петропавловск

16 октября



Костанай

21 октября



Уральск

23 октября



Актобе

28 октября



Кызылорда

30 октября



Атырау

За обновленной
информацией следите
на сайте
www.chil.kz

 t.me/chelovekilekarstvokz

Присоединяйтесь к группе
«Человек и Лекарство
Казахстан» в Telegram

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
эндокринология,
гастроэнтерология,
неврология, терапия,
педиатрия

Конгресс-оператор:

КОМПАНИЯ
 **MASTERS
TRADE**

Клинический протокол диагностики и лечения. Наследственный ангионевротический отек

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «18» апреля 2019 года
Протокол №62

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
T78.3	Ангионевротический отек
D84.1	Дефект в системе комплемента

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АТ – антитела
АТ к С1-ингибитору – антитела к С1-ингибитору
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИНГ – ингибитор
ГКС – глюкокортикостероиды
ЛС – лекарственные средства
НАО – наследственный ангионевротический отек
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
С1-ингибитор – ингибитор первого компонента комплемента
С1-ШИ95 Kd – С1-ингибитор низкомолекулярной массы с весом 95 килодальтон
С1q – фактор первого компонента комплемента
С4 – компонент комплемента
IgE – иммуноглобулин класса E
IgG – иммуноглобулин класса G
IgM – иммуноглобулин класса M
Ф XII – коагуляционный фактор XII

1.4 Пользователи протокола: аллергологи-иммунологи, врачи общей практики, педиатры, терапевты, хирурги, реаниматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые, дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследование случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

1.8 Определение [2, 6–8]: Наследственный ангионевротический отек (НАО) – первичный иммунодефицит, развивающийся в результате генетически опосредованного количественного дефицита ингибитора С1 или снижения его активности.

1.9 Классификация:

Форма		Характеристика
АО, связанный с патологией системы комплемента (D84.1)	НАО 1-го типа (85% случаев)	Дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30% от нормального. Аутосомно-доминантный тип наследования.
	НАО 2-го типа (15% случаев)	Нормальной или повышенной выработкой С1-ингибитора, но снижена его функциональная активность. Аутосомно-доминантный тип наследования.

АО, связанный с патологией системы комплемента (D84.1)	НАО 3-го типа	Недавно описанное эстрогензависимое заболевание, которым болеют преимущественно женщины. Считается, что он связан с генетическим нарушением контроля XII фактора свертывания крови, отличительной особенностью НАО 3 типа является нормальный уровень С1-ингибитора и его функциональной активности. При эстрогензависимом НАО клинические симптомы идентичны таковым при первых двух типах наследственных комплементзависимых отеков. Его особенностью является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов и, соответственно, для него характерны обострения во время беременности, при применении пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома.
АО, не связанный с патологией в системе комплемента (T78.3)		АО, вызванный высвобождением вазоактивных медиаторов из тучных клеток, в 50% случаев сопровождаются крапивницей; в этом случае крапивница и АО имеют общую этиологию, патогенез, лечение и прогноз.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1, 4–9]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы:

- рецидивирующие беспричинные приступы отека рук, ног, лица, гортани, половых органов при отсутствии крапивницы (хотя последняя может наблюдаться у 25% пациентов, но без зуда, характерного для аллергических реакций);
- повторяющиеся эпизоды беспричинных болей в животе;
- осиплость голоса и затруднение дыхания в случае отека гортани;
- связь возникновения приступов с воспалительными заболеваниями, стрессовыми ситуациями; длительность приступов, как правило, от 1 до 4 суток;
- нарушение мочеотделения, головные боли, приступы удушья при отеке лица, языка;
- похожие симптомы у кого-либо из родственников (у 75% пациентов);
- отсутствие адекватного ответа во время приступа на прием антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, адреналина (эпинефрина), норадреналина, антибиотиков, противопаразитарных, ферментов, вегетопротекторов.

Анамнез:

В пользу наследственного ангионевротического отека свидетельствуют следующие данные:

- семейный анамнез отеков различной локализации, особенно случаи гибели родственников от отека гортани;
- частые госпитализации с клиникой «острого живота» без подтверждения этого диагноза (боли вызывает отек стенки кишки);
- связь отеков с механическим воздействием (ударом, уколом, травмой). В таких случаях удар в живот может вызвать клиническую картину «острого живота» без повреждения внутренних органов. Отек гортани часто возникает при стоматологических манипуляциях. Связь с травмой, физическим и эмоциональным напряжением, острыми ре-

спираторными заболеваниями позволяют в первую очередь думать о наличии НАО;

- ухудшение течения заболевания во время беременности (особенно при плоде женского пола) на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов.

Наличие лихорадки, потери массы тела, миалгий, артралгий у больных с приобретенным дефицитом С1-ингибитора требует исключения лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний (УД – С).

Важнейшим аспектом является пищевой, лекарственный и общий медицинский анамнез:

- многие случаи крапивницы, вызванные пищевыми продуктами, пищевыми добавками, ЛС или инфекцией, сопровождаются АО;
- прием ингибиторов АПФ (С) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (С) может быть причиной развития АО [4, 6];
- АО, не связанный с врожденной или приобретенной патологией комплемента, сопровождается крапивницей в 50% случаев.

Важным диагностическим критерием является характер отека (цвет, наличие зуда или жжения, плотность, время развития, сроки купирования симптомов).

Физикальное обследование:

- характеристика особенностей отека (локализация, размер, плотность, цвет, температура отека и окружающих тканей), характер дермографизма;
- тщательный общий осмотр для выявления лимфоаденопатии, спленомегалии, артропатии и другой патологии, возможно, являющейся причиной АО;
- осмотр верхних дыхательных путей, оценка звучности голоса, возможности глотания для исключения развивающегося и угрожающего жизни отека ротоглоточной области;
- измерение АД, ЧСС;
- измерение температуры тела.

Особенности АО, связанные с участием в формировании симптомов медиатора-брадикинина:

- доступный осмотру отек бледный и незудящий, плотный, при надавливании на него не остается ямки;

- возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека;
- в ряде случаев характерно наличие «предвестников» отеков;
- отеки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток;
- при оперативном вмешательстве по поводу диагноза «острый живот» у больного выявляют отек участка кишки и асцитический выпот;
- при отеке мочевыводящей путей возникает задержка мочи;
- сильные головные боли наблюдаются при отеке мозговых оболочек;
- возможен потенциально фатальный отек гортани (УД – С);
- крапивница, как правило, отсутствует;
- неэффективно введение ГКС, антигистаминных препаратов.

Для АО, основным медиатором которых является гистамин, характерно:

- в 50% случаев АО сопровождается крапивницей^D;
- отек горячий, гиперемированный;
- отек редко развивается быстро, не бывает фатальным;
- симптомы могут сохраняться от нескольких часов до суток;
- как правило, отмечается хороший эффект от введения системных ГКС, антигистаминных средств;
- сочетание отека с резким снижением АД, крапивницей, бронхоспазмом, болями в животе, дефекацией, мочеиспусканием, кровянистыми выделениями из влагалища является признаками анафилактической реакции [1, 6, 7, 9].

Лабораторные исследования:

АО, не связанный с патологией системы комплемента, требуют следующего обследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- обследования для исключения возможной причины АО по показаниям.

VIII. Дефекты системы комплемента



Для исключения АО, связанного с патологией системы комплемента, необходимо:

- Исследовать уровни C4 компонента системы комплемента;
- Определить уровень и функциональную активность C1-ингибитора;
- Определить наличие антител к C1-ингибитору.
- Определение уровня C1q.
- C1-INH95 Kd.

Объем обследования и его целесообразность определяет врач аллерголог-иммунолог.

- Уровень C1q. Содержание C4 компонента снижено при НАО^D [3, 4, 7].
- Если концентрация C4 компонента и C1-ингибитора нормальны, вероятны НАО типа ШВ, пищевая аллергия, АО, вызванный ингибиторами АПФ, или идиопатический АО^D [3, 5, 7].
- Нормальное содержание C1-ингибитора при снижении его функциональной активности и концентрации C4 компонента является признаком НАО типа II^D [6, 8, 9].
- Если содержание C4 компонента и C1-ингибитора снижены, а концентрация C1q компонента нормальная или повышена, то речь идет о НАО типа I.

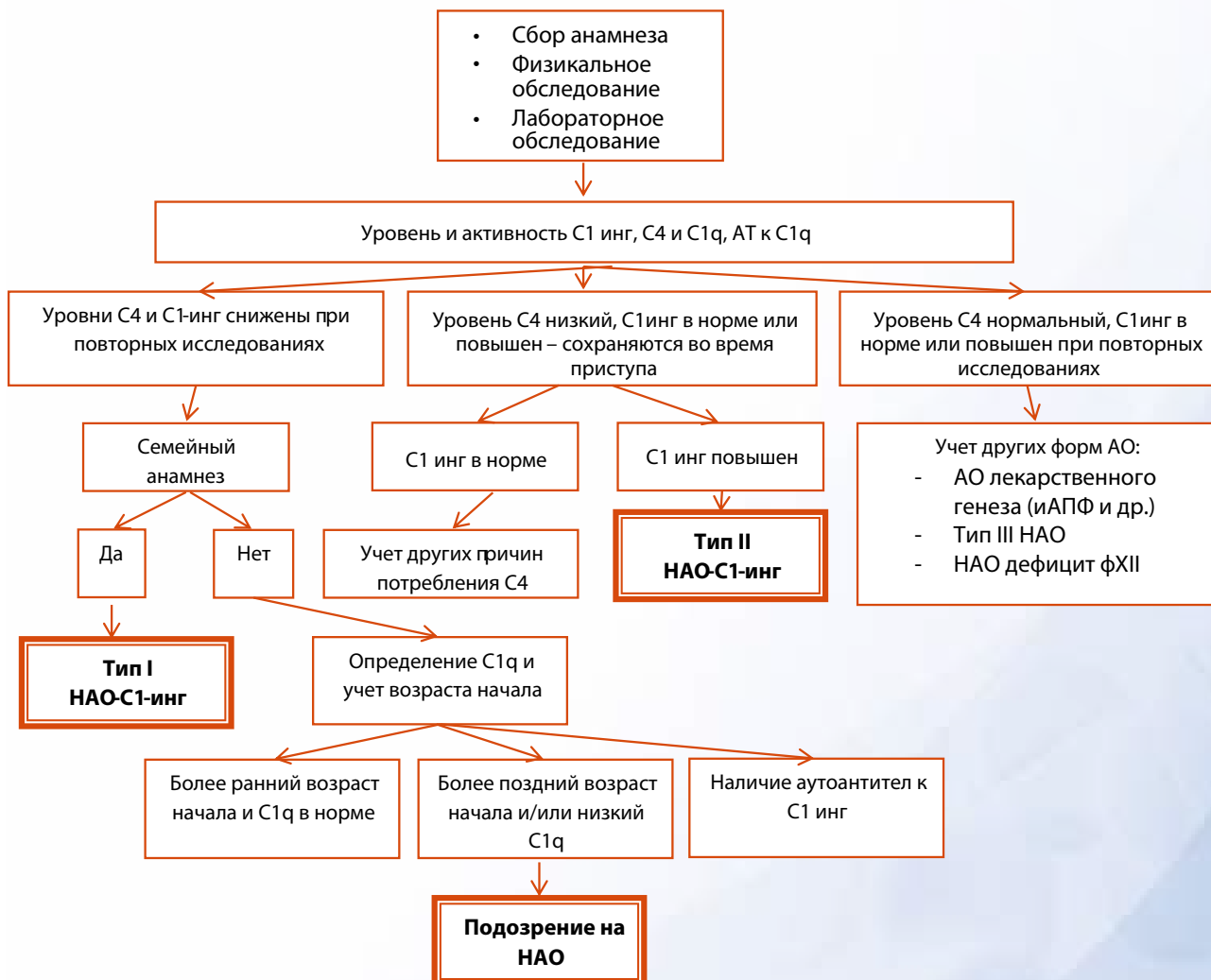
■ Выявление антител к C1-ингибитору может быть при НАО II типа.

■ Снижение содержания C4, нарастание уровня C1q компонента, а также снижение качественных и количественных показателей C1-ингибитора, характерно для НАО типа 1 и 2 [6–9].

Показания для консультации специалистов:

- консультация аллерголога – для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО, для определения возможностей обследования и тактики лечения;
- консультация ревматолога, гематолога, кардиолога – при подозрении на аутоиммунное заболевание, лимфому, при необходимости изменения гипотензивной терапии при АО, вызванном ингибиторами АПФ;
- консультация хирурга – при абдоминальном синдроме;
- консультации узких специалистов (онколог, паразитолог, эндокринолог) – в тех случаях, когда АО возникает на фоне онкологических заболеваний, паразитарных инфекций, эндокринной патологии.

2.2 Диагностический алгоритм:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Дифференциальный диагноз АО проводится со следующими заболеваниями:

Гипотиреоз:

- Слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, уменьшение потоотделения, сухость кожи, снижение тембра голоса. Перiorбитальный отек, макроглоссия, отек рук.
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4 и С1q компонентов^В.
- Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение свободного Т4 при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного Т4 при субклинической форме.

Уртикарный васкулит:

- Сохранение элементов в течение более 24 часов.
- Наличие остаточной пигментации.
- Жалобы на жжение и боль в области поражения.
- Повышение СОЭ, концентрации СРБ свидетельствуют в пользу уртикарного васкулита.
- Могут быть признаки системной патологии (артралгии, миалгии).
- Возможно сочетание с АО, особенно в случаях гипокомplementемии.
- Антиядерных АТ и ревматоидного фактора, как правило, не обнаруживают.
- При биопсии выявляют признаки лейкоцитокластического васкулита.

Постоянный отек кожи лица и шеи:

- Может быть связан со сдавлением верхней полой вены. Показано рентгенологическое исследование грудной клетки для выявления опухоли, расширения средостения.

Синдром Мелькерссона-Розенталя:

- Постоянный плотный отек лица, складчатый язык.
- При биопсии пораженной ткани обнаруживают гранулематозное воспаление.

Анасарка:

- Генерализованный отек может быть признаком гипопроотеинемии (например, при нефротическом синдроме, болезнях печени (циррозе печени), белководефицитной энтеропатии). Отеки тканей постоянные, присутствуют другие признаки соматической патологии.
- В отличие от АО анасарка развивается относительно медленно, симметрично, не характерны поражения губ, гортани, кишечника, отсутствуют признаки анафилаксии.

При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отеком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1, 4, 6, 9]:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- соблюдение гипоаллергенной диеты. В случае выявленного пищевого аллергена устранение его из рациона приводит к улучшению состояния больного через 1–2 суток. В случае псевдоаллергической реакции соблюдение гипоаллергенной диеты позволяет уменьшить уровень гистаминолиберации, поэтому эффект наступит через 2–3 недели [1, 9].
- Лечение острого АО в области гортани: необходимо сохранить проходимость дыхательных путей и при необходимости провести экстренную интубацию или трахеостомию.

3.2 Медикаментозное лечение [4, 6, 9]:

Лечение больных с АО направлено на купирование острого состояния, длительную профилактику, а также устранение причин, вызывающих появление отека. Ограничить или заменить прием лекарственных препаратов, вызывающих гистаминолиберацию и накопление брадикинина на медикаменты других классов. Медикаментозная терапия АО, не связанного с нарушениями в системе комплемента, аналогична терапии острой и хронической крапивницы в сочетании с ангиотеком. Лечение следует начинать с блокаторов H₁-рецепторов II поколения^А. Не рекомендуется применять седативные антигистаминные средства в качестве препаратов первой линии лечения^В [4, 6, 9].

Алгоритм лечения больных с НАО

Базисная терапия (частые приступы, тяжелые жизнеугрожающие приступы)

1. Атенуированные андрогены
2. Антифибринолитики
3. Ингибитор С1-эстеразы человеческой Премедикация

1. Ингибитор С1-эстеразы человеческой
2. Атенуированные андрогены
3. Антифибринолитики
4. Нативная или свежемороженая плазма

Лечение приступов (тяжелых жизнеугрожающих)

- Икатибант
- Ингибитор С1-эстеразы человеческой
- Нативная или свежемороженая плазма

Купирование острого приступа НАО (при тяжелом и жизнеугрожающем отеке):

Неотложная терапия НАО проводится без отмены препаратов базисной терапии.

- 1) Подкожное введение икатибанта (УД – С): 3 мг (30 мг). В большинстве случаев однократного введения препарата достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО икатибант вводят повторно в дозе 30 мг через 6 часов. Если после повторного введения препарата симптомы НАО сохраняются или приступ НАО рецидивирует, третья доза препарата

может быть введена еще через 6 часов. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата – 90 мг (3 инъекции) [6, 7].

2) В/в введение концентрата Ингибитора С1-эстеразы человеческой (500–1500 ЕД).

3) Свежая или свежемороженая нативная плазма в объеме 250–300 мл.

4) Антифибринолитические препараты:

- транексамовая кислота в дозе 1 г внутрь или 0,5–1 г в/в медленно каждые 3–4 часа;
- ε-аминокапроновая кислота в/в капельно в дозе 5–10 г, затем в дозе 5 г в/в капельно каждые 4 ч. или 7–10 г/сут. внутрь до полного купирования обострения [4].

5) При отсутствии достоверных данных о наличии АО, связанного с патологией системы комплемента, возможно введение системных ГКС. При жизнеугрожающих отеках возможно дополнительное введение фуросемида в дозе 40–80 мг в/в. Необходима госпитализация больного в ЛОР-отделение или реанимаци-

онное отделение, так как может понадобиться трахеостомия или интубация.

6) Пациенты с III типом НАО не отвечают на терапию ингибитором С1-эстеразы человеческой и антифибринолитическими препаратами. Главная цель терапии в такой ситуации состоит в поддержании проходимости дыхательных путей, объема циркулирующей крови (симптоматическая терапия) и отмене приема эстрогенов.

В период ремиссии:

При лечении НАО в период ремиссии терапию подбирают индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания и клинической ситуации.

- ε-Аминокапроновая кислота в дозе 4–12 г в сутки (транексамовая кислота 0,5–1 г/сутки);
- Даназол: начальная доза 800 мг/сутки, затем (по мере получения эффекта) дозу снижают до 200 мг/сутки, возможен прием минимальной дозы через день;
- Ингибитор С1-эстеразы человеческой.

Перечень основных лекарственных средств:

Адреномиметические средства:

Препарат	Разовая доза	Кратность введения
Адреналин		
Эпинефрин		

Глюкокортикостероиды (УД – 2D)

Препарат	Разовая доза	Кратность введения
Преднизолон	0,5–1 г/кг	1–3 раза в день
Метилпреднизолон		1–3 раза в день
Гидрокортизон	0,08–0,25 г/кг	1–3 раза в день

Антигистаминные препараты 1 поколения (УД – 2B):

Антигистаминные препараты 2–3 поколения (УД – 2B):

Препарат	Разовая доза	Кратность введения
Цетиризин	10–20 мг	1–2 раза в день
Левоцетиризин	5–10 мг	1–2 раза в день
Дезлоратидин	5–10 мг	1–2 раза в день
Хлоропирамин	2–4 мг	1–3 раза в день
Клемастин	1–4 мг	1–3 раза в день
Рупатадин фумарат	10–20 мг	1–2 раза в день

Специфические препараты для лечения и профилактики НАО

Препарат	Разовая доза	Кратность введения
Транексамовая кислота	1–4 г	1–3 раза в день
Икатибант	1 мл (10 мг)	1 раз в день
Ингибитор С1-эстеразы человеческой	500–1000 Ед	1–2 раза в день
Андрогены (Даназол)	200–400 мг	1–2 раза в день

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- В случае незначительного обострения требуется только внимательное наблюдение, соблюдение общих рекомендаций врача.
- При отеке языка, верхних дыхательных путей,

появлении затруднения дыхания больным необходимо срочно обратиться в ближайшее лечебное учреждение.

- Пациенты должны иметь при себе «паспорт больного аллергическим заболеванием», медицинский браслет с информацией о заболевании.

Рекомендуемые схемы фармакотерапии НАО в период ремиссии (для взрослых и детей старше 12 лет)

Группа лекарственных средств	Препарат	Режим применения
Андрогены	Даназол	начальная доза – 800 мг/сут., снижение до 200 мг/сут.
	Метилтестостерон	начальная доза – 0,01 г/сут., снижение до 0,005–0,0075 г/сут.
Анаболический стероидный препарат – производное дигидротестостерона	Станозолол	начальная доза – 12 мг/сут., снижение до 2 мг/сут., каждый 2-й или 3-й день
Антифибринолитические препараты	ε-Аминокапроновая кислота	внутри 4–12 г/сутки
	Транексамовая кислота	внутри по 1–1,5 г 2–3 раза в сут.
Препараты крови	Ингибитор С1-эстеразы человеческой	в/в 500–1500 ЕД, еженедельно

Профилактические мероприятия [4–8]:

- С осторожностью используют ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан) у больных с ангиоотеком в анамнезе D, у лиц с семейным анамнезом АО^B [6, 8].
- Больным с НАО запрещено использование ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан)^A.
- Исключить из рациона продукты с доказанным аллергическим механизмом развития АО^B.
- Пациентам с АО на ЛС в анамнезе запрещается использование препаратов со сходной химической структурой^B.
- Лицам с НАО, по возможности, необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодого фактора, интенсивной физической нагрузки^B [4, 5, 7].
- Женщинам с АО в анамнезе следует с осторожностью назначать гормонозаместительную терапию.
- Женщинам с НАО запрещена гормонозаместительная терапия^B.
- При наличии АО следует с осторожностью назначать активаторы плазминогена (стрептокиназа, алтеплаза, актилизе и др.).

Краткосрочная профилактика:

Учитывая то, что механическое воздействие может привести к развитию отека при НАО, перед проведением стоматологических манипуляций или других хирургических процедур проводят премедикацию:

- транексамовая кислота (4 г/сутки) (аминокапроновая кислота 16 г/сутки) за сутки или даназол (100–600 мг/сутки) за 6 суток до процедуры и продолжают лечение в течение 3 суток после процедуры. Средняя доза даназола составляет 600 мг/сутки.
- в/в капельное введение нативной плазмы в объ-

еме 250–300 мл, 5% р-ра ε-Аминокапроновой кислоты в дозе 10–15 г. Ингибитор С1-эстеразы человеческой 500 ЕД, внутривенно [4, 8, 9].

Долгосрочная профилактика:

Долгосрочная профилактика направлена на снижение бремени заболевания путем предупреждения приступов (атак) у пациентов с подтвержденным НАО. Долгосрочная профилактика должна быть индивидуализирована с учетом активности заболевания, частоты атак, оценки качества жизни пациента. Так как указанные факторы могут варьировать с течением времени, необходима их постоянная оценка (как минимум раз в год) врачом иммунологом. Отеки верхних дыхательных путей и отеки других локализаций могут возникать несмотря на проводимую долгосрочную профилактику, поэтому все пациенты должны иметь доступ к препаратам, предназначенным для купирования острых атак (С-1 инг или ика-тибант).

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация основных гемодинамических показателей (артериального давления, пульс);
- нормализация дыхания;
- уменьшение кожных проявлений;
- улучшение общего самочувствия пациента.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- отсутствие ответа или недостаточный эффект амбулаторного лечения.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- анафилактический шок;
- отек Квинке среднетяжелого и тяжелого течения;
- острая крапивница среднетяжелого и тяжелого течения;
- синдром Стивенса Джонсона;
- синдром Лайэла (ТЭН);

- бронхообструктивный синдром и ларингоспазм среднетяжелого и тяжелого течения;
- системный лекарственный васкулит;
- DRESS;
- сывороточная болезнь.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ: см. пункт 3.

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ:

- нормализация основных гемодинамических показателей (артериального давления, пульс);
- нормализация дыхания;
- уменьшение кожных проявлений;
- улучшение общего самочувствия пациента.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Ковзель Елена Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом иммунологии, аллергологии, пульмонологии КФ «УМС» Республиканский диагностический центр.
- 2) Моренко Марина Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1 НАО «Медицинский университет Астана».
- 3) Юхневич Екатерина Александровна – клинический фармаколог, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Список рецензентов:

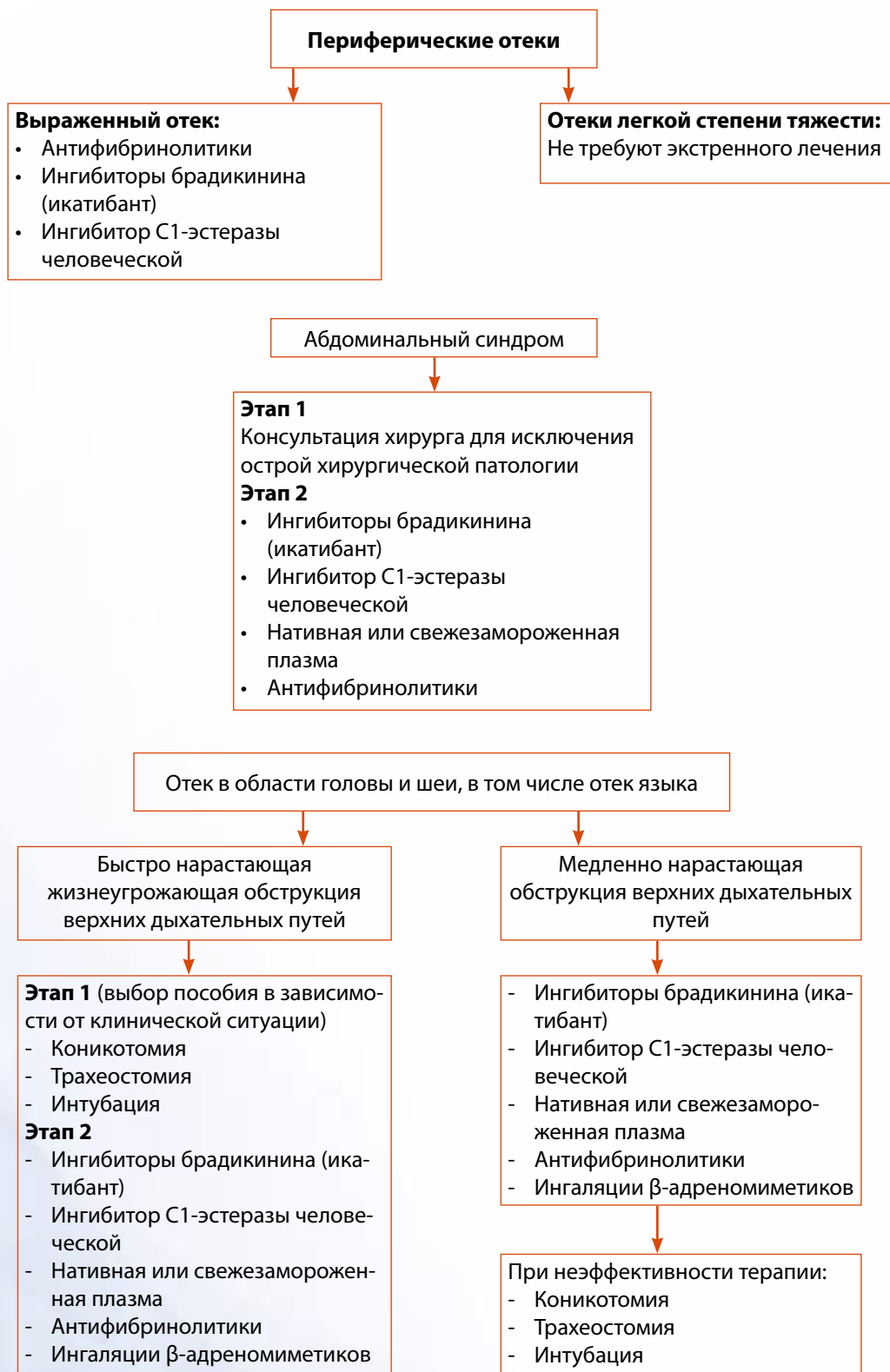
- 1) Аскарова Гульсум Клышбековна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и иммунологии НАО «Национальный медицинский университет».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Complement Diagnostics: Concepts, Indications, and Practical Guidelines, B. Nilsson¹ and K. Nilsson Ekdahl, Clinical and Developmental Immunology, p. 11, 2012;
- 2) Hernandez-Trujillo H.S., Chapel H., Lo Re V. III, Notarangelo L.D., Gathmann B., Grimbacher B. et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies // Clin Exp Immunol. – 2012. – Vol. 169. – P. 57–69.
- 3) Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W., Ailal F., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Gaspar H.B., Holland S.M., Klein C., Nonoyam S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C., Puck J.M., Sullivan K., Tang M.K. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies // J. Clin. Immunol. – 2015.
- 4) Grumacha A.S., Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach // Molecular Immunology. – 2015. – P. 8.
- 5) Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K., Caballero T., Farkas H., Grumach A., Kaplan A.P., Riedl M.A., Triggiani M., Zanichelli A., Zuraw B. HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), 2014. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema. International Working Group. Allergy 69, 602–616.
- 6) Zuraw B.L., Bork K., Binkley K.E., Banerji A., Christiansen S.C., Castaldo A., Kaplan A., Riedl M., Kirkpatrick C., Magerl M., Drouet C., Cicardi M. – 2012. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc. – 33 (Suppl 1). – S145–S156.
- 7) Craig T., Aygoren-Pursun E., Bork K., Bowen T., Boyesen H., Farkas H., Grumach A., Katelaris C.H., Lockey R., Longhurst H., Lumry W., Magerl M., Martinez Saguer I., Ritchie B., Nast A., Pawankar R., Zuraw B., Maurer. – M., 2012. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ. J. 5, 182–199.
- 8) de Cordoba S.R., Tortajada A., Harris C.L., Morgan B.P. – 2012. Complement dysregulation and disease: from genes and proteins to diagnostics and drugs. Immunobiology. 217, 1034–1046.
- 9) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиоотеком. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ



Рекомендуемые схемы неотложной фармакотерапии и кратковременной профилактики НАО (для взрослых и детей старше 12 лет):

Показание	Препарат	Режим применения
Отеки любой локализации, кроме головы, шеи и брюшной полости	ε-Аминокапроновая кислота	внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки); в/в 150–200 мл 5% р-ра
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 г 4 раза в сутки; в/в 10–15 мг/кг
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 мл
	Фуросемид	в/в 40–80 мг
Отеки в области головы и шеи, абдоминальный синдром	Икатибант	п/к 1 мл (10 мг), при неэффективности повторить инъекцию через 6 ч.
	Ингибитор С1-эстеразы человеческой	500 ЕД. при необходимости через 2 ч. дозу можно повторить
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 мл (до 500 мл)
	Фуросемид	в/в 40–80 мг
Подготовка к экстренному оперативному вмешательству	Ингибитор С1-эстеразы человеческой	500 ЕД. однократно
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250–300 мл однократно
	ε-Аминокапроновая кислота	в/в 200 мл однократно
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 г 4 раза в сутки; в/в 10–15 мг/кг
Подготовка к плановому оперативному вмешательству	ε-Аминокапроновая кислота	внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки) ежедневно в течение 2 сут. до операции и в течение 2 сут. после ее проведения; в/в 200 мл 5% р-ра перед операцией и 4–5 раз по 100 мл в течение первых суток после операции
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 сут. до операции и 2 сут. после ее проведения; в/в 10–15 мг/кг
	Андрогены	за 10 сут. до операции назначить профилактическую

Ссылка: www.rcrz.kz

DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100020

Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии



С.К. Зырянов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой,
Е.А. Байбулатова – к.м.н., ассистент кафедры
Российский университет дружбы народов, г. Москва

В связи с высокой актуальностью проблемы антибиотикорезистентности, а также ограниченной разработкой новых антибиотиков для амбулаторной практики особенно актуальным становится вопрос оптимизации режимов дозирования антибактериальных препаратов. В статье рассмотрены вопросы фармакокинетики амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при пероральном приеме и предложено оптимизировать применение данных антибиотиков путем их использования в лекарственной форме таблетки диспергируемые под товарным знаком Солютаб®. Данная лекарственная форма отличается от таких традиционных лекарственных форм, как капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, более высокой биодоступностью действующих веществ, сопоставимой с инъекционными препаратами. Оптимизированный фармакокинетический профиль данных препаратов может способствовать более высокой клинической эффективности и переносимости антибиотикотерапии, а также снижению распространения антибиотикорезистентности. Представлен обзор результатов клинических исследований, подтверждающих более высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности антибиотиков в данной лекарственной форме как у взрослых, так и у детей, при лечении респираторных инфекций. Применение амоксициллина в диспергируемых таблетках продемонстрировало более высокую эффективность в лечении острого стрептококкового тонзиллита. При применении амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках была отмечена более выраженная динамика разрешения клинических симптомов острого бактериального синусита, а также меньшая частота развития нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ, по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой. Диспергируемые таблетки удобны тем, что они могут быть приняты в виде суспензии при диспергировании в воде, что особенно важно у пациентов с дисфагией, а также у детей и пожилых, которым трудно глотать целиком крупные таблетки. Применение диспергируемых таблеток в педиатрии способствует снижению риска ошибок дозирования по сравнению с жидкими пероральными лекарственными формами. Использование амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках в терапии острого бактериального синусита продемонстрировало фармакоэкономические преимущества по сравнению с другими твердыми пероральными лекарственными формами. Таким образом, применение антибиотиков в диспергируемых таблетках может способствовать повышению эффективности, переносимости и удобства проводимой терапии, снижению затрат на лечение, а также сдерживанию роста антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: диспергированные таблетки, биодоступность, всасываемость, безопасность, резистентность, дисфагия, дети, пожилые люди, Флемоксин Солютаб®, Флемоклав Солютаб®, синусит, тонзиллит, пневмония, фармакоэкономика.

S.K. Zyryanov, E.A. Baibulatova
RUDN University, Moscow

The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy

The issue of optimizing the dosage regimens of antibacterial medications is particularly important due to the high relevance of the problem of antibiotic resistance, as well as the limited development of new antibiotics for outpatient practice. The article discusses the pharmacokinetics of amoxicillin and amoxicillin/clavulanate for oral administration; the authors propose to optimize the use of these antibiotics by using them in the dosage form of dispersible tablets under the trademark Solutab®. This dosage form has higher bioavailability of active substances, which can be compared to injectable preparations, as opposed to traditional dosage forms such as film-coated capsules and tablets. The optimized pharmacokinetic profile of these medications can contribute to higher clinical efficacy and tolerability of antibiotic therapy, as well as reducing the spread of antibiotic resistance. A review of the results of clinical studies confirming the higher efficacy and favorable safety profile of antibiotics in this dosage form in both adults and children in the treatment of respiratory infections is presented. The use of amoxicillin in dispersible tablets has demonstrated higher efficacy in the treatment of acute streptococcal tonsillitis. A more pronounced dynamics of resolving the clinical symptoms of acute bacterial sinusitis was noted when using amoxicillin/clavulanate in the form of dispersible tablets, as well as a lower incidence of adverse effects, including in the gastrointestinal tract, compared with film-coated tablets. Dispersible tablets are convenient because they can be dispersed in water and administered as a suspension, which is especially important in patients with dysphagia, as well as in children and the elderly, who find it difficult to swallow whole large tablets. The use of dispersible tablets in pediatrics helps to reduce the risk of dosing errors in comparison with liquid oral dosage forms. The use of amoxicillin/clavulanate in the form of dispersible tablets in the treatment of acute bacterial sinusitis has demonstrated pharmacoeconomic advantages compared with other solid oral dosage forms. Thus, the use of antibiotics in dispersible tablets can help increase the effectiveness, tolerability, and convenience of the therapy, reduce the cost of treatment, as well as slow down the growth of antibiotic resistance.

Keywords: dispersed tablets, bioavailability, absorbability, safety, resistance, dysphagia, children, elderly, *Flemoxin Solutab®*, *Flemoclav Solutab®*, sinusitis, tonsillitis, pneumonia, pharmacoeconomics.

Введение

Распространение резистентности бактерий к антибиотикам является одной из самых острых проблем современности (рис. 1). Антибиотикорезистентность снижает эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных болезней человека, приводит к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний, что способствует повышению смертности и ухудшению показателей здоровья среди населения. Одной из основных причин появления и распространения антибиотикорезистентности является нерациональное применение антибактериальных препаратов.

Разработка новых противомикробных препаратов по-прежнему является одной из задач в борьбе с инфекционными болезнями, но не может считаться главным направлением в преодолении устойчивости к ним микроорганизмов. Поэтому разработка новых антибиотиков обязательно должна сопровождаться поддержкой работ по оптимизации режимов применения антибиотиков.

Совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антибиотикорезистентностью:

- внедрение современных методов профилактики, диагности-



* По распределению МПК критерии CLSI (S≤2, I=4, R≥8)

** Маркер резистентности к 16-членным макролидам (джозамицин)

МАКМАХ, НИИАХ. Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России <http://map.antibiotic.ru/> (дата обращения 03.08.2018). Критерии EUCAST.

Рисунок 1. Устойчивость *S. pneumoniae* к антибиотикам в России, 2010–2018

ки и лечения инфекционных заболеваний, препятствующих формированию и распространению антимикробной резистентности;

- оптимизация схем лечения, обеспечивающих снижение риска развития резистентности патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам [1].

Таблетка = инъекция?

Во врачебной среде в течение довольно продолжительного времени считалось, что даже при лечении нетяжелых инфекций парентеральные антимикробные

препараты превосходят по своей эффективности препараты для приема внутрь. Однако за последние десятилетия были накоплены данные, позволяющие опровергнуть это утверждение. С.У. Wang и соавт. [2] сравнили эффективность амоксициллина/клавуланата при приеме *per os* и цефтриаксона внутримышечно при лечении острого среднего отита у детей. У 25 из 32 (78,1%) детей в группе терапии амоксициллином/клавулановой кислотой (далее амоксициллин/клавуланат) отмечалось выздоровление по сравнению с достижением такового у 31 из 41 (75,6%) ребенка в группе цефтриаксона.

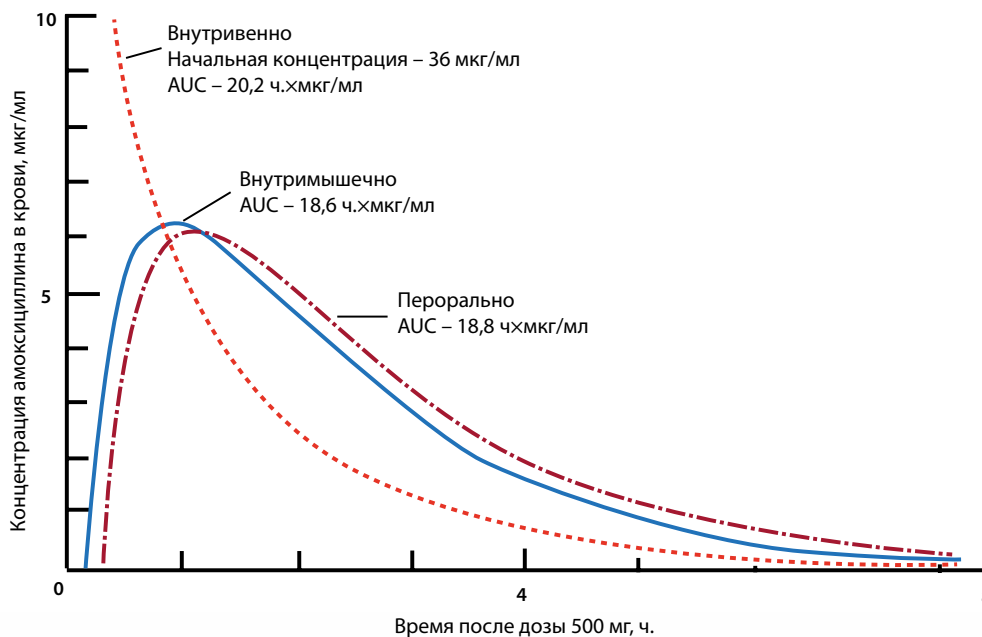


Рисунок 2. Плазменные концентрации амоксицилина при пероральном и внутримышечном введении в дозировке 500 мг однократно [4]

В ходе исследования A. Rimoin и соавт. [3] с участием 558 детей была выявлена сопоставимая эффективность терапии стрептококкового тонзиллита амоксицилином и парентеральным антибиотиком бензилпенициллином, применяемым внутримышечно, в популяции пациентов, завершивших все процедуры исследования и не имевших значительных отклонений от протокола.

Таким образом, следует обратить внимание врачей первичного звена на тот факт, что в амбулаторной практике из парентеральных путей введения используется, как правило, внутримышечный.

В исследовании по сравнительному изучению фармакокинетики амоксициллина в дозировке 500 мг при пероральном и внутримышечном введении было показано, что фармакокинетический профиль у двух способов введения практически идентичен (рис. 2) [4]. Таким образом, с точки зрения фармакокинетики внутримышечное применение амоксициллина не имеет преимуществ перед пероральным, особенно в случае лекарственных форм с высокой биодоступностью.

На сегодняшний день не существует клинических данных, которые бы показывали преимущество внутримышечного способа введения антибиотиков перед пероральным. Есть данные о преимуществе

внутривенного пути ведения антибиотиков перед внутримышечным, но это касается исключительно популяции пациентов с тяжелыми инфекциями и находящихся в критическом состоянии, т.е. госпитализированных в отделение интенсивной терапии, и связано это с эффектом централизации кровообращения у таких пациентов. Результаты приведенных выше исследований свидетельствуют о том, что эффективность антимикробных препаратов при приеме внутрь в определенных клинических ситуациях сопоставима с эффективностью парентеральных препаратов.

Необходимо также отметить, что современные пероральные лекарственные формы антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью, или всасываемостью из желудочно-кишечного тракта, которая в ряде случаев практически сопоставима с парентеральным введением препарата [5]. Примером антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими параметрами являются антибиотики в лекарственной форме таблетки диспергируемые.

Одним из представителей антимикробных препаратов в форме диспергируемых таблеток, обладающих наиболее высокой биодоступностью (до 90–98%), является препарат Флемоксин Соллютаб® (амоксициллин) [6]. Высокая био-

доступность антибиотиков в форме диспергируемых таблеток Соллютаб® характерна не только для аминопенициллинов, но и для других классов антибиотиков. Так, биодоступность препарата Юнидокс Соллютаб® (доксициклин) при приеме *per os* составляет практически 100% [7], что говорит о поступлении препарата в системный кровоток, сопоставимом с парентеральным введением. Данное утверждение справедливо и для джозамицина, препарата Вильпрафен® Соллютаб® – представителя группы 16-членных макролидов [8].

Таким образом, можно констатировать, что антибиотики в лекарственной форме таблетки диспергируемые обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными лекарственными формами и, как следствие, демонстрируют «инъекционную эффективность», т.е. эффективность, сопоставимую с таковой парентеральных лекарственных форм антибиотиков [9].

Особенности антибиотиков в лекарственной форме таблетки диспергируемые под товарным знаком Соллютаб®

Таблетки диспергируемые – таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, диспергируемые в соответствующем раство-

Таблица 1. Различия в технологии производства таблеток

Лекарственная форма	Технология производства	Особенности
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Прямое прессование ¹	Низкая равномерность дозирования действующих веществ
Диспергируемые таблетки под товарным знаком Солютаб®	Прессование с применением гранулирования ²	Технология прессования с применением гранулирования обеспечивает более высокую равномерность дозирования действующих веществ по сравнению с технологией прямого прессования ³

Примечание. ¹ – [10] www.femb.ru. ² – CTD Module 3.2.P.3.3 (amoxicillin trihydrate/potassium clavulanate) Description of Manufacturing Process and Process Controls. ³ – [11].

Таблица 2. Различия показателей распадаемости и растворения диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых пленочной упаковкой, согласно ГФ XIII

Тесты по ГФ XIII	Таблетки диспергируемые ¹	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой ²
Распадаемость	В течение 3 мин. (не более)	30 мин., если иное не указано в НД
Растворение	Не применимо	Не менее 75% за 45 мин.

Примечание. ¹ – [10] Раздел 1.4.1.1. Лекарственные формы. www.femb.ru. ² – [10] Раздел 1.4.2.14. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. www.femb.ru.

рителе перед применением с образованием суспензии.

Особенности технологии: наиболее распространенным методом производства таблеток является метод прессования (прямое прессование или с применением гранулирования), реже используется формование и лиофилизация [10].

Ниже представлена сравнительная характеристика технологии производства, показателей распадаемости и растворения диспергируемых таблеток и традиционных таблеток, покрытых пленочной оболочкой (табл. 1, 2).

Среди пероральных лекарственных форм антибиотиков заслуженную популярность завоевали диспергируемые таблетки Флемоксин Солютаб®, Флемоклав Солютаб®, Супракс® Солютаб®, Вильпрафен® Солютаб® и Юнидокс Солютаб® компании Астеллас.

Принципиальным отличием диспергируемых таблеток Солютаб® от таких традиционных лекарственных форм, как таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и капсулы, является их производство по технологии прессования с применением гранулирования, что обеспечивает более высокую равномерность дозирования действующих веществ и, соответственно,

Микроуровень

Активные компоненты
Вспомогательные вещества

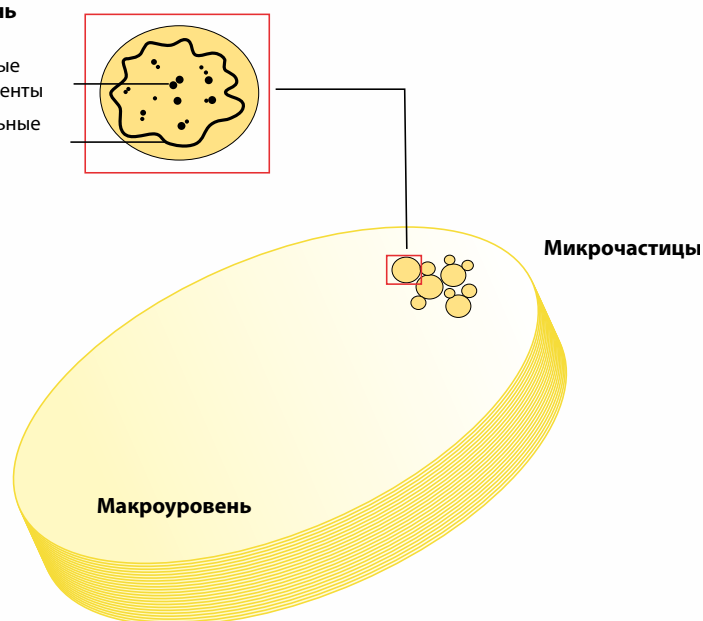


Рисунок 3. Ключевые особенности лекарственной формы – таблетки диспергируемые под товарным знаком Солютаб®

более стабильную и предсказуемую фармакокинетику (рис. 3).

Благодаря лекарственной форме таблетки диспергируемые таблетка антибиотика распадается в водной среде за короткое время – до 3 мин., с образованием мелкодисперсной взвеси частиц, т.е. суспензии, причем высвобождение активных компонентов препарата происходит быстро и равномерно.

Исследование кинетики растворения диспергируемых табле-

ток Флемоксин Солютаб® продемонстрировало более стабильную кинетику растворения, которая в меньшей степени зависела от кислотности среды по сравнению с другими изученными препаратами амоксициллина в традиционных лекарственных формах. Кроме того, было показано, что большинство препаратов сравнения содержали меньшее количество активного вещества в таблетке, в отличие от диспергируемых таблеток

Флемоксин Соллютаб®. Таким образом, можно предположить, что применение изученных препаратов сравнения может сопровождаться либо меньшей клинической эффективностью, либо более высоким риском развития нежелательных явлений по сравнению с препаратом Флемоксин Соллютаб® [12].

Таким образом, как сама инновационная лекарственная форма таблетки диспергируемые, так и современная технология ее производства обеспечивают устойчивую и предсказуемую биодоступность антибиотиков под товарным знаком Соллютаб® и обеспечивают как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности препаратов [13].

Основные преимущества лекарственной формы таблетки диспергируемые под товарным знаком Соллютаб® по сравнению с традиционными пероральными лекарственными формами

1. Более высокая биодоступность антибиотиков. Всасывание амоксициллина при пероральном

приеме в основном ограничено верхней частью желудочно-кишечного тракта, где располагается «окно абсорбции». Кроме того, существует транспортный механизм, обеспечивающий перенос дипептидов через стенку тонкой кишки.

Причины ограниченной области абсорбции амоксициллина в верхних отделах желудочно-кишечного тракта могут быть объяснены тем, как активно или пассивно осуществляется транспорт вещества через стенку кишечника. Растворимость амоксициллина в воде очень низкая, следовательно, его липофильность достигает максимума при pH 4–6. Эти значения pH совпадают с уровнем pH в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тонкой кишки, таким образом обеспечивая оптимальные условия для абсорбции амоксициллина. Существование так называемого «окна абсорбции» подтверждено фармакокинетическими исследованиями, которые оценивали фазу абсорбции. В течение определенного временного интервала, в зависимости от дозировки препарата, всасывание происходит очень быстро, а затем в связи с влиянием кинетики нуле-

вого порядка внезапно прекращается. В связи с этими особенностями абсорбции амоксициллина можно предположить, что лекарственные формы препарата с относительно замедленным высвобождением будут растворяться уже после зоны абсорбции, что будет приводить к уменьшению биодоступности препарата и увеличению остаточного количества антибиотика в кишечнике [14].

Результаты исследования, проведенного W.R. Cortvriendt и соавт. [14], показали, что новая лекарственная форма диспергируемых таблеток амоксициллина имеет более полное и быстрое всасывание по сравнению с амоксициллином в капсулах – препарат сравнения (рис. 4, табл. 3). Полученные результаты выявили существенные различия в значениях C_{max} , T_{max} и AUC. Было зарегистрировано, что у амоксициллина в диспергируемых таблетках на 33% выше показатель среднего значения максимальной плазменной концентрации препарата и на 23% больше среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время».

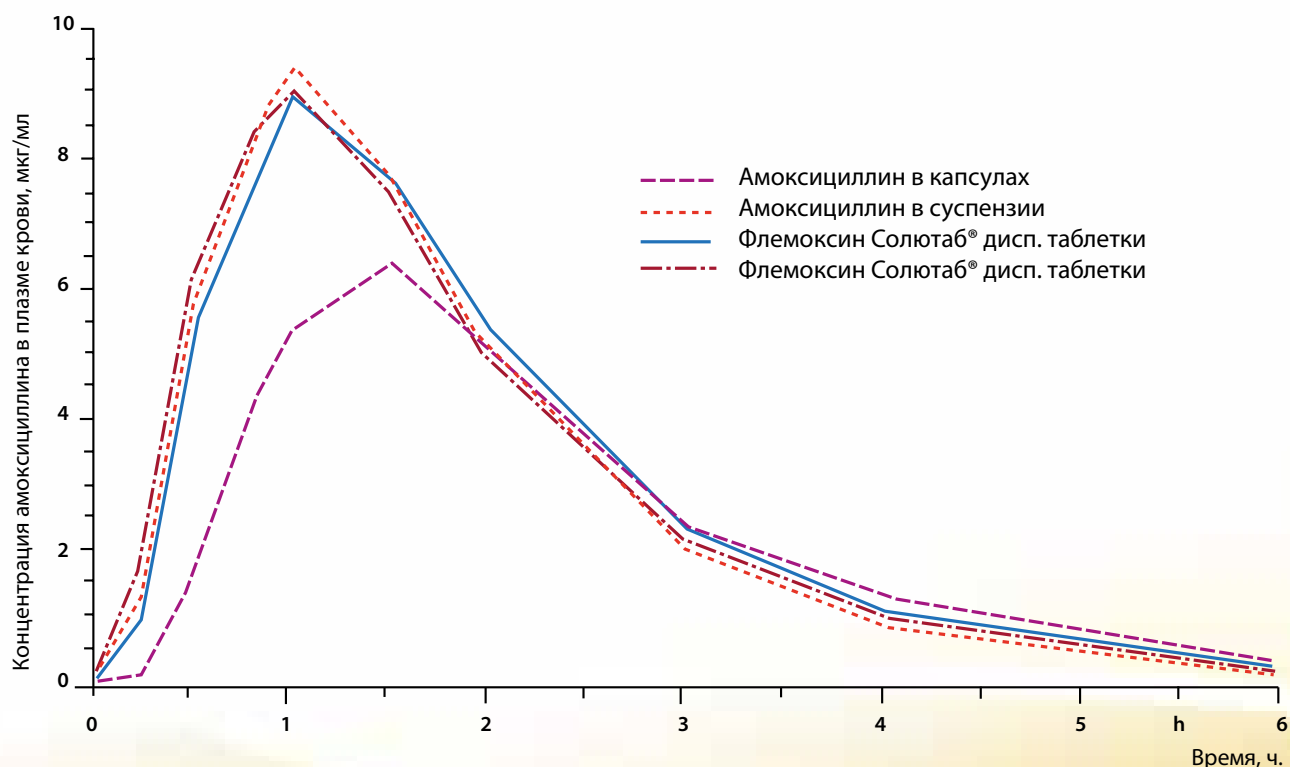


Рисунок 4. Сравнение биодоступности амоксициллина различных лекарственных форм препарата Флемоксин Соллютаб® и референтных капсул амоксициллина [14]

Небольшой ДИ (95%) для $AUC_{0-\infty}$ указывал на то, что диспергируемые таблетки амоксициллина имели более высокую, быструю и предсказуемую абсорбцию, чем капсулы [14].

Для достижения оптимального антибактериального эффекта бета-лактамов необходимо, чтобы концентрация антибиотика в очаге инфекции превышала его МПК в отношении возбудителя в течение более 40% времени от интервала между введениями препарата ($T > \text{МПК}$). Данное условие лучше выполняется при назначении амоксициллина 3 раза в сутки, что позволит достичь более стабильной концентрации антибиотика в плазме крови и очаге инфекции, по сравнению с 2-кратным приемом препарата.

Учитывая вышесказанное, при назначении пероральных форм амоксициллина предпочтителен 3-кратный прием препарата с целью повышения эффективности и безопасности лечения, при этом двукратное применение рекомендуется рассматривать лишь в верхнем диапазоне дозировок и при не тяжелых инфекциях.

В исследовании Н. Sourgens и соавт. [15] уровень и постоянство абсорбции клавулановой кислоты были достоверно выше в случае диспергируемых таблеток Флемоклав Солютаб® по сравнению с оригинальными таблетками амоксициллина/клавуланата, покрытыми пленочной оболочкой (Аугментин) (рис. 5).

Индивидуальная вариабельность плазменных концентраций клавулановой кислоты в случае оригинальных таблеток была почти в 2 раза выше, что связано с особенностью технологии их производства методом прямого прессования. У 6% испытуемых в группе оригинальных таблеток концентрация клавулановой кислоты была ниже критической. В отличие от препарата сравнения диспергируемые таблетки Флемоклав Солютаб® продемонстрировали значительно более высокий и постоянный уровень абсорбции клавулановой кис-

Таблица 3. Сравнение биодоступности амоксициллина в диспергируемых таблетках препарата Флемоксин Солютаб® и референтных капсул амоксициллина [14]

Показатель	Амоксициллин в диспергированных таблетках	Амоксициллин в капсулах
C_{\max} (мкг/мл)	9,2	6,9
T_{\max} (мин.)	58	88
$AUC_{0-\infty}$ (мкг/мл*ч.)	18,9	15,7

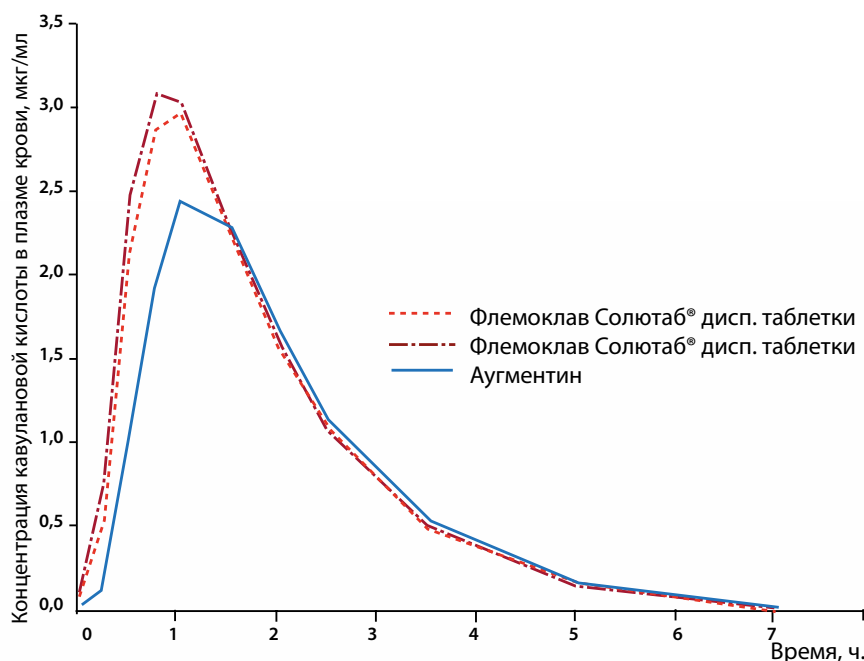


Рисунок 5. Сравнение биодоступности клавулановой кислоты в препарате Флемоклав Солютаб® и оригинальном препарате амоксициллина/клавуланата [15]

лоты, что объясняется более высокой равномерностью дозирования активных компонентов препарата благодаря использованию современной технологии производства диспергируемых таблеток Солютаб® методом прессования с применением гранулирования.

Вышеизложенные факты свидетельствуют о том, что амоксициллин/клавулановая кислота в лекарственной форме таблетки диспергируемые имеет лучшие показатели, характеризующие биодоступность препарата, и более стабильный уровень клавулановой кислоты в плазме крови, что обеспечивает более надежную защиту амоксициллина от разрушающего воздействия β-лактамаз бактерий.

Из этого следует, что амоксициллин/клавулановая кислота в диспергируемых таблетках Флемоклав Солютаб® может быть более эффективным по сравнению с оригинальным препаратом в отношении микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы. В настоящее время этот факт имеет большое клиническое значение, так как наличие резистентности – это одна из наиболее актуальных и важных проблем антибактериальной терапии.

2. Высокая клиническая эффективность. Подтверждение большей клинической эффективности антибактериальных препаратов при использовании их в диспергируемых таблетках было получено в целом ряде работ.

Так, в сравнительном рандомизированном исследовании по изучению эффективности и безопасности препарата Флемоклав Солютаб® и по сравнению с препаратом Аугментин® у детей с острым синуситом было установлено, что редукция симптоматики синусита происходила достоверно быстрее в группе детей, принимавших Флемоклав Солютаб®. Данные отличия зарегистрированы через 72 ч. от начала терапии. Статистически достоверные различия сохранялись между группами и на 10–12-е дни [16].

В другом клиническом исследовании изучались терапевтическая эквивалентность и фармакоэкономические показатели амоксициллина в лекарственной форме таблетки диспергируемые, препарата Флемоксин Солютаб® и другие препараты амоксициллина в традиционных пероральных лекарственных формах (капсулы, таблетки, покрытые оболочкой) при лечении острого А-стрептококкового тонзиллита у взрослых. В данном исследовании было показано, что у пациентов, получивших в качестве стартовой антибактериальной терапии Флемоксин Солютаб®, статистически достоверно быстрее происходил регресс симптоматики и быстрее наступало клиническое выздоровление (100% – для Флемоксин Солютаб® и 80,3% – для других препаратов амоксициллина). Кроме того, у больных, получавших амоксициллин в диспергируемых таблетках Солютаб®, в среднем на 1 сутки, статистически достоверно быстрее наступает нормализация показателей общего анализа крови. У некоторых пациентов, получавших в качестве стартового режима антибактериальной терапии другие твердые лекарственные формы амоксициллина, в связи с отсутствием эффекта или возникновением нежелательных реакций потребовалось назначение повторного курса антибактериальной терапии [17].

Результаты проведенного проспективного неинтервенционного исследования эффективности и пе-

реносимости диспергируемых таблеток амоксициллина в стартовой антибактериальной терапии взрослых пациентов с острыми бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей (за исключением пневмонии) в российской амбулаторной практике показали высокую клиническую эффективность препарата Флемоксин Солютаб®. Клиническое выздоровление или улучшение по окончании антибактериальной терапии наблюдалось у 97,8% пациентов [18].

Подтвержденная высокая клиническая эффективность антибактериальных препаратов в диспергируемых таблетках позволила экспертам рекомендовать их предпочтительное использование в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в том числе внебольничной пневмонии [18–21].

3. Благоприятный профиль переносимости. Согласно имеющимся данным, антибиотик-ассоциированная диарея встречается в педиатрической практике в 18–20% случаев, а у взрослых – в 12–30% [22–24]. Основной причиной диарейного синдрома, как полагают, является негативное действие амоксициллина/клавуланата на анаэробную сапрофитную микрофлору, а также мотилиноподобное действие клавулановой кислоты на тонкий кишечник.

По результатам сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности и переносимости амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках у детей с острым бактериальным синуситом установлено, что переносимость препарата Флемоклав Солютаб® была достоверно лучше, чем препарата Аугментин®. Доля детей, у которых развились побочные эффекты при приеме препарата Флемоклав Солютаб®, составила 16,7%, при приеме препарата Аугментин® – 43,3%. Преобладающим нежелательным эффектом в группе, получавшей Аугментин®, была диарея. Таким образом, была выявлена принципиально лучшая переносимость амоксициллина/

клавуланата в диспергируемых таблетках Флемоклав Солютаб® по сравнению с оригинальным препаратом амоксициллина/клавуланата в традиционных таблетках, что существенно образом расширяет возможности антибиотикотерапии синусита [16].

Высокий профиль безопасности амоксициллина/клавулановой кислоты в диспергируемых таблетках показан и в исследованиях, проведенных на взрослых пациентах с острым синуситом.

Результаты проведенного проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по лечению взрослых пациентов с острым бактериальным синуситом препаратом Флемоклав Солютаб® в рутинной поликлинической практике в России показали высокую клиническую эффективность лечения (97,2%) в группе препарата Флемоклав Солютаб®, в том числе в группе больных 65 лет и старше, в группах курящих и некурящих пациентов. Антибиотикотерапия препаратом Флемоклав Солютаб® показала хорошую переносимость. Частота нежелательных реакций была низкой и составила 2,8%, что ниже, чем у многих других аналогичных антибиотиков. Особо интересен показатель гастродуоденальных нежелательных реакций, которые наблюдались у 1,2% пациентов, из них диарея развилась у 0,8% пациентов [25].

Аналогичные данные были получены в исследовании по изучению эффективности и переносимости препарата Флемоклав Солютаб® и других препаратов амоксициллина/клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей. Так, например, при приеме препарата Флемоклав Солютаб® частота диареи составила 6% по сравнению с 17% при использовании других препаратов амоксициллина/клавуланата [26].

Результаты еще одного сравнительного рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов Флемоклав Солютаб® и Аугментин® у взрослых

пациентов с острым синуситом показали, что данные препараты сопоставимы по клинической эффективности, однако применение амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках Солютаб® позволило значительно улучшить переносимость лечения. Вероятно, это было связано с более высоким уровнем всасывания активных компонентов препарата Флемоклав Солютаб® благодаря диспергируемой лекарственной форме. Расчетное значение показателя NNH (Number Needed to Harm), т.е. число больных, которых следует пролечить, чтобы развился 1 случай диареи, составило 7,7. Это означает, что на 1 случай диареи, возникающий при применении препарата Флемоклав Солютаб®, приходится 8 случаев таких же осложнений при назначении препарата Аугментин®. Результаты данного исследования показали, что профиль безопасности препарата Флемоклав Солютаб® значительно лучше оригинального амоксициллина/клавуланата в традиционных таблетках, покрытых пленочной оболочкой [27].

Более полное и предсказуемое всасывание действующих веществ препарата приводит к минимизации их «остаточной» концентрации в кишечнике. Это обеспечивает благоприятный профиль безопасности препарата вследствие минимального влияния на микрофлору желудочно-кишечного тракта и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника. С клинической точки зрения это означает, что лекарственная форма таблетки диспергируемые способствует снижению частоты развития и степени выраженности побочных реакций, в частности, диареи и диспепсических расстройств.

4. Удобство применения. Как показал опрос 5000 больных Нидерланд, до 30% взрослых испытывают трудности при проглатывании таблеток и капсул, причем лишь треть из них говорит об этом врачу, тогда как 2/3 либо принимают лекарство в таблетках нерегулярно, либо вообще прекра-

щают прием. Очевидно, что данная проблема в отношении антибактериальных препаратов особенно актуальна, поскольку дозировки антибиотиков со временем увеличиваются, и таблетки становятся настолько крупными, что даже обычный взрослый человек начинает испытывать трудности с их проглатыванием [13].

Много лекарственных препаратов предназначено только для взрослой части населения, в связи с чем назначение точных доз препаратов для детей имеет очень важное значение. Вкусовые характеристики лекарственных препаратов также важны для повышения приверженности детей к лечению. Пероральный путь введения лекарственных препаратов является предпочтительным как для детей, так и для взрослых.

Жидкие лекарственные формы подходят для использования в младших возрастных группах, так как у детей младше 5 лет обычно имеются проблемы с проглатыванием таблеток и капсул (дисфагия). Дисфагия может быть преодолена с помощью растворения твердых лекарственных форм (например, диспергируемых таблеток) в воде, молоке или смешивания их с едой перед применением. Диспергируемые таблетки являются наиболее удобной лекарственной формой для детей младшего возраста и дошкольников.

Суспензия – это одна из распространенных лекарственных форм, которая используется для перорального приема у детей, однако главной проблемой ее использования в педиатрии являются ошибки в дозировании.

Результаты недавнего исследования, проведенного в педиатрических клиниках США, выявили, что 84,4% родителей делали >1 ошибки в дозировании жидких лекарственных форм детям, при этом, большее число ошибок наблюдалось при использовании мерной ложки, чем мерного шприца [28]. Другое исследование, проведенное в условиях стационара, где всегда можно было получить

консультацию специалиста, тем не менее показало, что 41,1% родителей делали ошибки в дозировании жидких лекарственных форм своим детям [29]. Существенная доля родителей не знает правил хранения и приготовления суспензий: 32% хранят их не в холодильнике, а в шкафу, аптечке или в другом месте, 16% подвергают их термическому воздействию, еще 16% используют иные методы подогрева, вместо ожидания согревания при комнатной температуре, что может повлиять на стабильность субстанции и негативно отразиться на эффективности лечения [30].

Кроме проблем с дозированием, существенным недостатком жидких лекарственных форм является ограниченный срок хранения готовой суспензии из-за нестабильности активных компонентов и необходимости соблюдения особых условий хранения (в холодильнике) (табл. 4).

Таким образом, применение диспергируемых таблеток позволяет решить ряд проблем с использованием крупных таблеток антибактериальных препаратов, повысить удобство применения, комплектность, а, следовательно, эффективность лечения. В педиатрической практике применение диспергируемых таблеток антибиотиков позволяет заменить в ряде случаев жидкие лекарственные формы и, таким образом, решить их основную проблему – высокую частоту ошибок дозирования.

5. Фармакоэкономические преимущества. Стоимость рациональной и целесообразной терапии зачастую оказывается ничтожной по сравнению с последствиями терапевтической неудачи, в особенности среди группы пожилых пациентов и больных с сопутствующим неблагоприятным коморбидным фоном [33, 34]. Вышеуказанное обуславливает необходимость экономической оценки данных о преимуществах антибиотикотерапии при лечении острого синусита, полученных в реальной клинической практике.

При проведении сравнительного фармакоэкономического анализа применения антимикробного препарата Флемоклав Соллютаб® в терапии острого бактериального синусита у взрослых, основанного на данных проспективного наблюдательного исследования в условиях рутинной амбулаторной практики ЛОР-врачей, были выявлены следующие закономерности. Применение препарата Флемоклав Соллютаб® в качестве терапии острого бактериального синусита является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Для стратегии лечения с использованием таблеток диспергируемых Флемоклав Соллютаб® характерны высокая клиническая эффективность и лучший профиль безопасности с наименьшей стоимостью купирования возникающих нежелательных явлений среди изученных медицинских технологий лечения данной группы пациентов по сравнению со стратегиями использования препаратов Амоксиклав® и Аугментин® СР. Использование препарата Флемоклав Соллютаб® при сравнении со стратегиями лечения препаратами Амоксиклав® и Аугментин® СР является более предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: применение препарата Флемоклав Соллютаб® позволяет сохранить значительные средства бюджета здравоохранения – до 5 180 193 руб. из расчета на 1000 пациентов, что предоставляет возможность пролечить при помощи данной стратегии дополнительно до 725 пациентов на уровне бюджета здравоохранения [35].

Рецептура

Одной из задач Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. является совершенствование мер по осуществлению контроля за оборотом противомикробных препаратов:

- введение ограничений, исключающих бесконтрольное

Таблица 4. Преимущества амоксициллина в диспергируемых таблетках по сравнению с другими пероральными лекарственными формами [31, 32]

Особенности использования амоксициллина в диспергируемых таблетках, согласно данным ВОЗ и ЮНИСЕФ
Диспергируемые таблетки амоксициллина являются эквивалентом пероральной суспензии с каждой дозой, заключенной в таблетку
Диспергируемые таблетки также предназначены для пациентов, имеющих затруднения при глотании
Диспергируемые таблетки способствуют и упрощают точность дозирования по сравнению с суспензиями, которые нужно вручную готовить и отмерять
Диспергируемые таблетки не требуется хранить в холодильнике, как готовые суспензии
Диспергируемые таблетки амоксициллина в сочетании с современными протоколами лечения предоставляют наиболее эффективный метод лечения нетяжелой внебольничной пневмонии у детей

Таблица 5. Допустимые к использованию рецептурные сокращения

Русский вариант	Латинский перевод	
	полная форма	сокр. форма
Диспергируемый	dispersibilis	dispers.

применение противомикробных препаратов;
– совершенствование контроля за рецептурным отпуском противомикробных препаратов для медицинского применения.

Рецепт является:

- неотъемлемым звеном в процессе лечения больного;
- важным финансово-экономическим документом;
- юридическим документом.

Указание в рецепте лекарственной формы лекарственного препарата иногда определяет выбор конкретного торгового наименования, что способствует рациональному использованию лекарств на этапе его выбора (табл. 5) – Таблетки диспергируемые – *tabletae dispersibiles*.

Пример рецептурной прописи:

Rp.: Tab. dispers. Amoxycillini 0,5 №20.

D.S.: Принимать внутрь по 1 диспергируемой таблетке 3 раза в день, растворить перед приемом в 50 мл воды [36].

Выводы

Антибактериальные препараты в лекарственной форме таблетки диспергируемые имеют целый ряд преимуществ по сравнению с традиционными лекарственными формами:

1. Более высокая биодоступность антибиотиков

- Более быстрая и полная абсорбция амоксициллина по сравнению с капсулами [14].
- Более высокий уровень и постоянство абсорбции клавулановой кислоты по сравнению с таблетками амоксициллина/клавуланата, покрытыми пленочной оболочкой [12].

2. Более высокая клиническая эффективность

- Более выраженная динамика разрешения клинических симптомов бактериального синусита у детей при лечении амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [16].
- Более высокая эффективность лечения острого стрептокок-

кового тонзиллита у взрослых амоксициллином в диспергируемых таблетках по сравнению с другими твердыми пероральными лекарственными формами амоксициллина [17].

3. Более благоприятный профиль переносимости

- Ниже частота развития нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ, при лечении синусита у детей амоксициллином/клавуланатом в диспергируемых таблетках по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [16].
- Меньшие остаточные количества антибиотика в кишечнике могут способствовать сниже-

нию частоты развития диареи [14].

4. Удобство применения

- Диспергируемые таблетки удобны тем, что их можно принять в виде суспензии при диспергировании в соответствующем растворителе, т.е. нет необходимости в проглатывании крупных таблеток целиком [13].
- Возможно применение у пациентов с дисфагией [13].
- Снижает риск ошибок в дозировании по сравнению с пероральными суспензиями, поскольку диспергируемая таблетка – это одна доза суспензии, заключенная в таблетку [31].

5. Фармакоэкономические преимущества

- Использование амоксициллина/клавуланата в диспергируемых таблетках в терапии острого бактериального синусита у взрослых при сравнении с другими твердыми пероральными лекарственными формами является более предпочтительным с точки зрения анализа «влияние на бюджет» [35].
- Таким образом, применение антибиотиков в диспергируемых таблетках может повысить эффективность, переносимость и удобство проводимой терапии, снизить затраты на лечение, а также способствовать сдерживанию развития антибиотикорезистентности. ■

Список литературы

1. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. №2045-р. / Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 g. №2045-р. [in Russian]
2. Wang C.Y., Lu C.Y., Hsieh Y.C., Lee C.Y., Huang L.M. et al. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children. *J. Microbiol Immunol Infect.* – 2004; 37 (1): 57–62.
3. Rimoin A.W., Hoff N.A., Fischer Walker C.L., Hamza H.S., Vince A., Abdel Rahman N. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. (*Phila*) *Clin Pediatr.* – 2011; 50 (6): 535–542.
4. Spyker D.A., Rugloski R.J., Vann R.L. et al. Pharmacokinetics of amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. *Antimicrob Agents Chemother.* – 1977; 11 (1): 132–141.
5. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под. ред. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальского В.В., Спичак Т.В. – М.: Издательство Престо, 2014 – 121 с. / Strategiya i taktika ratsionalnogo primeneniya antimikrobnyykh sredstv v ambulatornoy praktike. Rossiyskie prakticheskie rekomendatsii. Pod. red. Yakovleva S.V., Sidorenko S.V., Rafalskogo V.V., Spichak T.V. – М.: Izdatelstvo Presto, 2014; 121. [in Russian]
6. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Флемоксин® Солютаб®. / Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Instruksiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Flemoksin® Solyutab®. [in Russian]
7. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Юнидокс® Солютаб®. / Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Instruksiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Yunidoks® Solyutab®. [in Russian]
8. Bergan T., Tolas P., Oudvin B. Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin. *Pharmacology.* – 1972; 8: 336–343.
9. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. – 2014. – №6. – С. 4–5. / Yakovlev S.V., Dovgan E.V. Aspekty effektivnosti antibiotikov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2014; 6: 4–5. [in Russian]
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. – Москва, 2015. XIII издание. Том 2 (дата обращения 01 сентября 2016 г.). / Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. – Moskva, 2015. XIII izdanie. Tom 2 (data obrashcheniya 01 sentyabrya 2016 g.). [in Russian]
11. Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств. Электронный учебник. – Харьков, 2010. Глава 2. Таблетки. http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/chapter14_06.html / Chueshov V.I. i dr. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv. Elektronnyy uchebnyk. – Kharkov, 2010. Glava 2. Tabletki. http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/chapter14_06.html [in Russian]
12. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелишенцев А.А. Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор? *Лечащий врач.* – 2015. – №4. – С. 87–90. / Zyryanov S.K., Belousov Yu.B., Kamaev A.V., Lelishentsev A.A. Preparaty amokitsillina: kak sdelat pravilnyy vybor? *Lechashchiy vrach.* – 2015; 4: 87–90. [in Russian]
13. Таточенко В.К. Антибиотики в лекарственной форме Солютаб. *Фарматека.* – 2010. – №14. – С. 46–50. / Tatochenko V.K. Antibiotiki v lekarstvennoy forme Solyutab. *Farmateka.* – 2010; 14: 46–50. [in Russian]

14. Cortvriendt W.R., Verschoor J.S.C., Hespe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittel forschung.* – 1987 Aug; 37 (8): 977–979.
15. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S., Bertola M.A., Rayer B. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int J. Clin Pharmacol Ther.* – 2001 Feb; 39 (2): 75–82.
16. Карпов О.И. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. *Детские инфекции.* – 2006. – №3. – С. 52–56. / Karpov O.I. Put povysheniya effektivnosti i perenosimosti antibiotikoterapii pri sinusite u detey. *Detskie infektsii.* – 2006; 3: 52–56. [in Russian]
17. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? *Consilium Medicum.* – 2010. – №4. – С. 5–11. / Belousov Yu.B., Danilov A.N., Zyryanov S.K. Ratsionalnaya terapiya ostrogo tonzillita: vse li preparaty amoksisillina odinakovy? *Consilium Medicum.* – 2010; 4: 5–11. [in Russian]
18. Козлов В.С., Зайцев А.А. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей. *Лечащий врач.* – 2017. – №10. – С. 12–15. / Kozlov R.S., Zaytsev A.A. Effektivnost dispergiruemykh tabletok amoksisillina v lechenii ostrykh bakterialnykh infektsiy nizhnikh dykhatelnykh putey. *Lechashchiy vrach.* – 2017; 10: 12–15. [in Russian]
19. Рекомендации ВОЗ по лечению пневмонии. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 г. / Rekomendatsii VOZ po lecheniyu pnevmonii. *Informatsionnyy byulleten.* Noyabr 2016 g. [in Russian]
20. Qazi S. Management for Pneumonia in Developing Countries, WHO. Geneva, June 2013.
21. Cao B., She D.-Y., Huang Y., Qu J.-M. *Clin Respir J.* – 2017; 12 (4): 1–41.
22. Sher L., Arguedas A., Husseman M. Randomized, investigator-blinded, multicenter, comparative study of gatifloxacin versus amoxicillin/clavulanate in recurrent otitis media and acute otitis media treatment failure in children. *Pediatr Infect Dis J.* – 2005; 24 (4): 301–308.
23. Sethi S., Beton J., Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005; 49 (1): 153–160.
24. Костюкевич О.И. Антибиотикоассоциированная диарея: мифы и реальность. *РМЖ.* – 2009. – №7. – С. 459. / Kostyukovich O.I. Antibiotikoassotsirovannaya diareya: mify i realnost. *RMZH.* – 2009; 7: 459. [in Russian]
25. Рязанцев С.В. Результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по лечению взрослых с острыми синуситами препаратом Флемоклав® Солютаб® в обычной поликлинической практике в России (FLEMENT). *Российская оториноларингология.* – 2017. – №2 (87). – С. 149–154. / Ryazantsev S.V. Rezultaty prospektivnogo mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya po lecheniyu vzroslykh s ostrymi sinusitami preparatom Flemoklav® Solyutab® v obychnoy poliklinicheskoy praktike v Rossii (FLEMENT). *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* – 2017; 2(87): 149–154. [in Russian]
26. Козлов Р.С. и соавторы. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина/клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология.* – 2008. – С. 73–80. / Kozlov R.S. i soavtory. Bezopasnost i effektivnost razlichnykh lekarstvennykh form amoksisillina/klavulanovoy kisloty pri infektsiyakh nizhnikh dykhatelnykh putey u vzroslykh: otkrytoe prospektivnoe randomizirovannoe issledovanie. *Pulmonologiya.* – 2008; 73–80. [in Russian]
27. Карпов О.И. Флемоклав® Солютаб® – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. *Клиническая фармакология и терапия.* – 2006. – №15 (4). – С. 1–4. / Karpov O.I. Flemoklav® Solyutab® – novaya lekarstvennaya forma amoksisillina/klavulanata v lechenii sinusita. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* – 2006; 15 (4): 1–4. [in Russian]
28. Yin H.S., Parker R.M., Sanders L.M., Dreyer B.P., Mendelsohn A.L. et al. Liquid medication errors and dosing tools: a randomized controlled experiment. *Pediatrics.* October 2016; 138 (4).
29. Yin H.S., Dreyer B.P., Moreira H.A., van Schaick L., Rodriguez L. et al. Liquid medication dosing errors in children; role of provider counseling strategies. *Acad Pediatr.* – 2014; 14 (3): 262–270.
30. Данные опросов ВЦИОМ (<https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115949>) / Dannye oprosov VTSIOM (<https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115949>) [in Russian]
31. UNICEF. Amoxicillin Dispersible Tablets (DT): Product Profile, Availability and Guidance. Update – May 2018. https://www.unicef.org/supply/index_69800.html
32. ВОЗ. Центр СМИ. Пневмония. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> / VOZ. TSentr SMI. Pnevmoniya. Informatsionnyy byulleten. Noyabr 2016 g. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> [in Russian]
33. Anon J.B. et al. Efficacy/safety of amoxicillin/clavulanate in adults with bacterial rhinosinusitis. *Am J. Otolaryngol – Head and Neck Medicine and Surgery.* – 2006; 27: 248–254.
34. Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics.* Elsevier Health Sciences 2004; 216.
35. Колбин А.С., Вилюм И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения препарата Флемоклав® Солютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях рутинной амбулаторной клинической практики в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* – 2017. – №1. – С. 4–10. / Kolbin A.S., Vilyum I.A., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Farmakoeconomicheskii analiz primeneniya preparata Flemoklav® Solyutab® u vzroslykh patsientov s ostrym sinusitom v usloviyakh rutinnoy ambulatornoy klinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* – 2017; 1: 4–10. [in Russian]
36. Лазарева М.Н., Ростова Н.В. Регламентация рецептурных прописей на латинском языке: проблемы и пути решения. *Вестник Росздравнадзора.* – 2017. – №2. – С. 55–61. / Lazareva M.N., Rostova N.B. Reglamentatsiya retsepturnykh propisey na latinskom yazyke: problemy i puti resheniya. *Vestnik Roszdravnadzora.* – 2017; 2: 55–61. [in Russian]

Супракс® Солютаб

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета Фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «14» 02. 2019 г. №N019890

Торговое название

Супракс® Солютаб

Международное непатентованное название

Цеффиксим

Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые 400 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – цеффиксима тригидрата 447,0 мг
(эквивалентно цеффиксиму 400,0 мг)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза низкосамощенная, кремния диоксид коллоидный безводный, повидон К-30, ароматизатор клубничный (FA 15757 и PV 4284), магния стеарат, кальция сахарин, краситель оранжевый желтый S (E 110)

Описание

Таблетки продолговатой формы бледно-оранжевого цвета, с риской и запахом клубники.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения. Антибактериальные препараты для системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты другие. Цефалоспорины третьего поколения. Цеффиксим.
Код АТХ J01DD08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

При приеме внутрь биодоступность составляет примерно 50% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация у взрослых после перорального приема в дозе 400 мг достигается через 3–4 ч. и составляет 2,5–4,9 мкг/мл, после приема в дозе 200 мг – 1,49–3,25 мкг/мл.

Прием пищи на абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта существенного влияния не оказывает.

Распределение

После однократного внутривенного введения 200 мг цеффиксима объем распределения составил 6,7 л, при достижении равновесной концентрации – 16,8 л. С белками плазмы связывается около 65% препарата. Наиболее высокие концентрации создает в моче и желчи. Цеффиксим проникает через плаценту. Концентрация цеффиксима в крови пупочного канатика достигает 1/2–1/6 концентрации цеффиксима в плазме крови матери; в грудном молоке препарат не определяется. После введения препарата в дозе 8 мг/кг концентрация цеффиксима в спинномозговой жидкости составляет 0,06–0,56 мкг/мл.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет 3–4 часа. Препарат не метаболизируется в печени; 50–55% от принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 ч. Около 10% цеффиксима выводится с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

При наличии у пациента почечной недостаточности можно ожидать увеличения периода полувыведения, соответственно, более высокой концентрации препарата в сыворотке и замедления его элиминации с мочой. У пациентов с клиренсом креатинина 30 мл/мин. при приеме 400 мг цеффиксима период полувыведения увеличивается до 7–8 ч., максимальная концентрация в сыворотке составляет в среднем 7,53 мкг/мл, а выведение с мочой за 24 часа – 5,5%. У пациентов с циррозом печени период выведения возрастает до 6,4 ч., время достижения максимальной концентрации – 5,2 часов; одновременно увеличивается доля препарата, элиминирующегося почками в среднем до 43%. Максимальная концентрация в сыворотке и площадь под фармакокинетической кривой не изменяются.

Фармакодинамика

Механизм действия

Полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения для приема внутрь. Оказывает бактерицидное действие.

Механизм действия связан с угнетением синтеза клеточной стенки бактерий. Цеффиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых многими грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Спектр противомикробной активности

В условиях клинической практики и *in vitro* эффективность цеффиксима подтверждена при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Цеффиксим также обладает активностью *in vitro* против грамположительных – *Streptococcus agalactiae* и грамотрицательных бактерий: *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*.

К препарату устойчивы *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, большинство штаммов *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* (в т.ч. метициллинорезистентные штаммы), *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит)
- инфекции ЛОР-органов (синуситы, острый средний отит)
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита)
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- неосложненная гонорея

Способ применения и дозы

Для взрослых суточная доза составляет 400 мг в один или два приема. Непосредственно перед приемом, добавьте таблетку в стакан с водой и тщательно перемешайте (минимум 50 мл). Полученную смесь необходимо принять сразу после приготовления. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Продолжительность лечения зависит от характера течения заболевания и вида инфекции. После исчезновения симптомов инфекции и/или лихорадки целесообразно продолжать прием препарата в течение, как минимум, 48–72 часов.

Курс лечения при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов составляет 7–14 дней.

При тонзиллофарингите, вызванном *Streptococcus pyogenes*, продолжительность лечения должна быть не менее 10 дней.

При неосложненной гонорее препарат назначают в дозе 400 мг однократно.

При неосложненных инфекциях нижних мочевых путей у женщин препарат может назначаться в течение 3–7 дней.

При осложненных инфекциях нижних мочевых путей, инфекциях верхних мочевых путей и любых инфекциях мочевых путей у мужчин продолжительность лечения составляет 7–14 дней.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью дозу следует уменьшить. У пациентов с почечной недостаточностью при уровне клиренса <20 мл/мин./1,73 м² рекомендуемая доза составляет 200 мг/день при однократном приеме.

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, рекомендуется использовать другие лекарственные формы препарата в связи с необходимостью уменьшения суточной дозы на 25%. При клиренсе креатинина 20 мл/мин. и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза.

Побочные действия

Побочные эффекты классифицируются по частоте зарегистрированных случаев: очень часто (>10%); часто (1–10%); нечасто (0,1–1%); редко (0,01–0,1%); очень редко (≤0,01%);

Часто

- боли в животе, нарушения пищеварения, тошнота, рвота и диарея

Нечасто

- головная боль, головокружение, дисфория, беспокойство

Редко

- аллергические реакции (например, крапивница, сыпь, мультиформная эритема, кожный зуд)
- повышение активности щелочной фосфатазы и «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина в крови

Очень редко

- транзиторная лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения или эозинофилия. Отмечались отдельные случаи нарушений свертывания крови
- синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз); другие аллергические реакции, связанные с сенсибилизацией – лекарственная лихорадка, синдром, сходный с сывороточной болезнью, интерстициальный нефрит, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок. У некоторых пациентов отмечались случаи возникновения синдрома лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
- псевдомембранозный колит
- отдельные случаи гепатита и холестатической желтухи
- небольшое повышение концентрации креатинина и мочевины в крови, гематурия, возможно развитие острой почечной недостаточности, сопровождающейся тубулоинтерстициальным нефритом

Частота неизвестна

- гемолитическая анемия, гранулоцитопения, повышение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы крови
- одышка

Другие зарегистрированные реакции включают анорексию, кандидозный вагинит.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата
- повышенная чувствительность к цефалоспорином или пенициллинам
- неспецифический язвенный колит
- детский и подростковый возраст до 18-ти лет, в связи с содержанием красителя оранжевый желтый S (E 110)
- беременность I триместр

Лекарственные взаимодействия

Блокаторы канальцевой секреции (пробенецид и др.) замедляют выведение цефиксима через почки, что может привести к симптомам передозировки.

Цефиксим снижает протромбиновый индекс, усиливает действие не-прямых антикоагулянтов, например, таких как варфарин калия.

При одновременном применении цефиксима с карбамазепином наблюдалось увеличение концентрации последнего в плазме; в таких случаях целесообразно проведение терапевтического лекарственного мониторинга. Применение цефалоспоринов может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, что приводит к получению ложноположительных результатов анализа на глюкозу в моче при использовании раствора Бенедикта, раствора Фелинга или теста Clinitest (но не при использовании ферментативных методов). Описано получение положительного результата пробы Кумбса (иногда ложного) во время лечения цефалоспорином.

Особые указания

В связи с возможностью возникновения перекрестных аллергических реакций с пенициллинами, рекомендуется тщательно оценивать анамнез пациентов.

При возникновении аллергической реакции применение препарата должно быть немедленно прекращено.

При возникновении токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла), синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома лекарственной сыпи с эозинофилией и системными проявлениями прием цефиксима должен быть прекращен и должна быть проведена необходимая терапия.

При развитии анафилактического шока прием препарата необходимо прекратить, ввести эпинефрин (адреналин), системные глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты.

При длительном приеме препарата возможно нарушение нормальной микрофлоры кишечника, что может привести к избыточному размножению *Clostridium difficile* и развитию псевдомембранозного колита.

При появлении легких форм антибиотик-ассоциированной диареи, как правило, достаточно прекратить прием препарата. При более тяжелых формах рекомендуется корректирующее лечение (например, назначение ванкомицина внутрь по 250 мг 4 раза в день). Противодиарейные препараты, ингибирующие моторику ЖКТ, при развитии псевдомембранозного колита противопоказаны.

Как и другие цефалоспорины, цефиксим может вызывать острую почечную недостаточность, сопровождающуюся тубулоинтерстициальным нефритом. В случае острой почечной недостаточности следует прекратить прием цефиксима, принять необходимые меры и/или назначить соответствующее лечение.

Как и в случае с другими антибиотиками, длительный прием цефиксима может вызвать чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов (суперинфекция). В этом случае, следует назначить соответствующую терапию.

Цефиксим следует применять с особой осторожностью при нарушении функции почек тяжелой степени, так как на фоне приема высоких доз

цефиксима могут возникнуть судороги. Если это произошло, лечение цефиксимом следует прекратить и начать соответствующую терапию. В случае применения препарата Супракс® Солютаб одновременно с аминогликозидами, полимиксином В, колистиметатом натрия, «петлевыми» диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота) в высоких дозах необходимо контролировать функцию почек. После длительного лечения препаратом Супракс® Солютаб следует проверять состояние функции гемопоэза.

Диспергируемые таблетки следует растворять только в воде.

Во время лечения возможна ложноположительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу при использовании некоторых тест-систем для экспресс-диагностики. При применении цефалоспоринов (как класса) были описаны случаи гемолитической анемии, вызванной применением препарата, в том числе тяжелые случаи со смертельным исходом.

Были также описаны рецидивы гемолитической анемии после повторного применения цефалоспоринов у пациентов с гемолитической анемией в анамнезе, связанной с применением цефалоспоринов (включая цефиксим). Препарат Супракс® Солютаб, таблетки диспергируемые, 400 мг содержит азокраситель (E 110), который может вызывать аллергические реакции.

Беременность и период лактации

Безопасность цефиксима у беременных женщин не установлена. Применение препарата Супракс® Солютаб при беременности возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В частности, хотя токсического действия на эмбрион продемонстрировано не было, в целях предосторожности препарат Супракс® Солютаб не следует применять во время первого триместра беременности.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами
Препарат Супракс® Солютаб не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работе с механизмами.

Передозировка

О случаях интоксикации при приеме препарата не сообщалось. При приеме препарата в дозе, превышающей максимальную суточную, возможно увеличение частоты описанных выше побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка; симптоматическая и поддерживающая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.

Форма выпуска

По 1, 5, 7, 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не применять по истечению срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистик энд Сервисиз С.р.Л., Италия
Виа ди Скандиччи 37, 50131 Флоренция, Италия

Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование и страна организации-упаковщика

А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистик энд Сервисиз С.р.Л., Италия
Виа ди Скандиччи 37, 50131 Флоренция, Италия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО Астеллас Фарма

050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис 19-4В-10

Телефон/факс: +7 (727) 311-13-88/89/90

Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

Бронхиальная астма: нужны ли антибиотики при обострении заболевания? Результаты Кокрейновского обзора

О.О. Мартышин

Бронхиальная астма является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, которое поражает дыхательные пути. По некоторым оценкам, более 300 млн человек во всем мире имеют бронхиальную астму. Зачастую преобладающим симптомом заболевания являются хрипы, но также отмечаются кашель, ощущение стеснения в грудной клетке и одышка. Существует некоторая разница в выраженности симптомов, и обычно они усиливаются ночью и ранним утром. Бронхиальная астма крайне изнурительна как для взрослых, так и, особенно, педиатрических пациентов, однако воспалительные изменения, возникающие при этом заболевании, как правило, довольно чувствительны к лечению и обратимы. Актуальные рекомендации включают применение ингаляционных глюкокортикостероидов с/без агонистов β_2 -адренорецепторов (β_2 -адреномиметики) длительного действия и препаратами, облегчающими симптоматику бронхиальной астмы.

Обострения бронхиальной астмы

Существуют разные понятия обострения бронхиальной астмы, поэтому группа экспертов предложила следующее определение: «ухудшение состояния пациента по причине бронхиальной астмы, требующее применения системных глюкокортикостероидов для предотвращения серьезного исхода». Как правило, обострения бронхиальной астмы носят острый характер и могут развиваться по нескольким причинам, в большинстве случаев – это вирусные инфекции дыхательных путей. Считается, что меньшинство случаев бронхиальной астмы вызвано бактериями, однако доказательства ограничены и в ряде случаев даже противоречат друг другу.

Обострения бронхиальной астмы могут быть очень тяжелыми и требовать неотложной медицинской помощи. В таких случаях рекомендуют применять ингаляционные агонисты β_2 -адренорецепторов короткого действия, системные глюкокор-

тикоиды (перорально либо внутривенно), ипратропия бромид и в некоторых случаях сульфат магния с дополнительной оксигенотерапией для пациентов с гипоксемией. Антибиотики рекомендуют только в случае лабораторного подтверждения наличия бактериальной инфекции. Отмечается, что макролиды – это класс антибактериальных препаратов, которые обладают в том числе и противовоспалительными свойствами, а, следовательно, могут принести дополнительную пользу пациентам с бронхиальной астмой. В основной массе случаев продолжительность применения антибиотиков для менеджмента респираторных заболеваний варьируется от пяти до десяти дней. Побочные эффекты, как правило, являются специфичными для антибактериальных препаратов и весьма разнообразными – от довольно распространенных и умеренных (например тошноты) до редких и серьезных (например анафилаксии). При этом стоит помнить, что неоправданное использо-

вание антибиотиков ставит пациента под угрозу развития не только связанных с этими препаратами побочных эффектов, но и повышает вероятность более глобальной проблемы – устойчивости к антибиотикам (антибиотикорезистентность).

Цель и участники исследования

В связи с этим ученые Великобритании провели систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с целью определения эффективности и безопасности применения антибиотиков при менеджменте обострений бронхиальной астмы. Результаты этой работы опубликованы 25 июня 2018 г. в Кокрейновской базе данных систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews).

Ученые включили в обзор исследования, в которых изучали данные детей и взрослых, обратившихся за помощью в отделения неотложной помощи, лечебные учреждения первичного

звена, амбулаторные клиники либо стационарные отделения с обострениями бронхиальной астмы. При этом исключены исследования, в которых приняли участие пациенты с другими респираторными заболеваниями, включая пневмонию (подтвержденную рентгенологически или диагностированную клинически), хроническую обструктивную болезнь легких и бронхоэктатическую болезнь. Включены исследования, сравнивающие антибиотики (внутривенные, пероральные) с плацебо и стандартным подходом.

Результаты и выводы систематического обзора

Отмечается, что критериям включения отвечали 6 исследований, в которых приняли участие 681 пациент (взрослые и дети). В четырех исследованиях в качестве антибактериальных препаратов изучались макролиды, в двух других – амоксициллин и ампициллин (оба проведены более 30 лет назад).

Проанализировав данные, ученые обнаружили ограниченные доказательства того, что

антибактериальные препараты, назначаемые во время обострения бронхиальной астмы, могут привести к большему количеству бессимптомных дней при последующем наблюдении и могут улучшить показатели максимальной скорости воздушного потока при форсированном (усиленном) выдохе (пиковой скорости выдоха) через 10 дней по сравнению со стандартным подходом или плацебо. Однако в шести изученных гетерогенных исследованиях, включенных в этот обзор, результаты были непоследовательными, и ученые смогли выполнить крайне ограниченный мета-анализ, к тому же два исследования были проведены более 30 лет назад, а большинство участников, включенных в этот обзор, были привлечены в исследования из отделений экстренной помощи. Авторы обзора не уверены в том, что пациенты, которые применяют антибактериальные препараты, имеют большее или меньшее количество побочных эффектов, поскольку только у 10 человек (5 из которых из группы вмешательства и 5 – группы

плацебо или без антибиотиков) из 502 зарегистрированы серьезные побочные эффекты. Вследствие этого исследователи не уверены и в оценках эффекта.

О важных для пациентов исходах, таких как госпитализация, продолжительность пребывания в стационаре и дальнейшие обострения в последующий период наблюдения, либо не сообщалось, либо выявлен недостаток доказательств для того, чтобы сделать выводы. Ученые не смогли дифференцировать разницу между группами по всем неблагоприятным событиям, к тому же серьезные побочные эффекты были редкими во всех исследованиях. Текущие рекомендации свидетельствуют о том, что антибактериальные препараты не должны регулярно назначаться при обострениях бронхиальной астмы острого характера. В целом результаты этого обзора подтверждают эту позицию. ■

*Редакция «Украинского
медицинского журнала».
www.umj.com.ua*

Иммуномодулирующая терапия: вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ-85)



РУДН

Н.С. Татаурщикова – д.м.н., профессор
ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва

Обсуждаются вопросы, возникающие у практикующих врачей в отношении применения ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций. Стандартизированный литературный обзор, фокусом которого является ОМ-85, изложенный с позиций современной доказательной медицины, будет полезным как в лечении взрослых пациентов, так и в педиатрии.

Ключевые слова: респираторные заболевания, иммуномодулирующая терапия, бактериальные лизаты.

N.S. Tataurschikova

Immunomodulating therapy: questions and answers. Bacterial lysates (OM-85) are in focus

The author reviews a large number of discussion topics concerning OM-85, which formed as a result of perennial application of the drug. Standardized literature review on OM-85 is in focus, prepared from the point of view of modern-day evidence-based medicine, will be useful and valuable for treatment of both adults and children.

Keywords: respiratory disease, immunomodulating therapy, bacterial lysates.

Широко применяемым в клинической практике классом лекарственных средств являются иммуномодулирующие препараты. Однако непонимание механизмов действия, низкая степень информированности по направленности воздействия на иммунопатологию представителей разных классов иммуномодуляторов порождает мифы и кривотолки о неэффективности, опасности, «подделках». Сложившаяся ситуация в итоге приводит к беспорядочному необоснованному применению современных препаратов из группы иммуномодулирующих средств, которые становятся в лучшем случае абсолютно бесполезными, а в худшем случае могут формировать и ряд побочных явлений. Для выбора индивидуальной лечебной траектории при наличии показаний для использования иммуномодуляторов принципиально важно следовать принципам рациональной фармакотерапии:

- 1) достаточный уровень доказательств эффективности;
- 2) достаточный уровень доказательств безопасности;

3) понятные точки приложения действия препарата на иммунную систему;

4) удобство применения (комплаентность).

При правильном выборе иммуномодулирующей терапии демонстрирует высокую клиническую эффективность, действуя избирательно на дефект системы иммунитета, не меняя его нормальных показателей.

Иммуномодулятор ОМ-85. Общие положения

Системные механизмы, иницирующие системы врожденного и адаптивного иммунитета, обуславливают эффективность перорального стандартизованного лиофилизата лизатов 8 видов бактерий ОМ-85 (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) [1]. Механизм инициации начинается с доставки бактериальных антигенов (АГ) и ассоциированных с

микробами молекулярных паттернов (МАМП) к первичным мишеням, М-клеткам пейеровых бляшек кишечника, которые обеспечивают доставку АГ и паттернов и активируют дендритные клетки. Далее идет активация Т- и В-лимфоцитов либо в самих бляшках, либо в брыжечных лимфатических узлах. Активация адаптивного иммунитета приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Этот феномен описан как солидарность слизистых. Пероральные бактериальные лизаты, помимо стимуляции мукозального sIgA-опосредованного адаптивного иммунитета в дыхательных путях, повышают уровень системно циркулирующих антител разных изотипов к соответствующим бактериальным антигенам. После приема ОМ-85 формируется ответ гораздо более широкой направленности, и не только по отношению к патогенам, лизаты которых входят в состав этого иммуномодулятора.

KZ2002794399

ОМ-85 в течение первых часов после перорального приема стимулирует врожденные звенья иммунного ответа – активность макрофагов, натуральных киллеров, синтез интерферонов альфа, бета и гамма [22, 23], действие которых направлено против любых патогенов вне зависимости от их таксономической принадлежности [1], в результате чего происходит эпигенетическое репрограммирование клеток врожденного иммунитета [2] и создается стойкая толерантность по отношению к разным вирусным и бактериальным инфекциям.

Высокий уровень и степень доказательности эффективности ОМ-85 в отношении числа и степени тяжести респираторных инфекций у взрослых и детей зафиксирован в множестве клинических испытаний и мета-анализов [3–6]. В свете критериев рациональной фармакотерапии не вызывает сомнений высокая эффективность ОМ-85 как одного из наиболее хорошо изученных иммуномодуляторов. Целесообразность выбора этого препарата для лечения и профилактики респираторных инфекций, а также для предотвращения/снижения тяжести обострений хронических заболеваний легких определяется эффективным составом, раскрытыми и понятными молекулярными механизмами действия, неопровержимой доказательной базой и физиологичностью влияния на ход противоинфекционного иммунного ответа [3].

Однако, несмотря на многолетний и успешный опыт применения ОМ-85, существует ряд острых вопросов, будоражащих умы практического здравоохранения и формирующих противоположные мнения.

Целесообразно ли назначение бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций и может ли дополнительное назначение иммуностимулятора при ОРВИ «перестимулировать» иммунитет?

Ошибочная терминология «простимулировать», «поднять»

достаточно широко используется в отношении назначения иммуномодулирующей терапии при разных нарушениях в системе иммунитета и пациентами, и врачами. Еще принято говорить о «сниженном иммунитете», совершенно не вдаваясь в подробности, что каждый раз идет речь о различных дефектах в системе иммунитета и лишь понимание патологии может помочь в стратегии выбора эффективного иммуномодулятора.

Итак, почему действительно целесообразно использование ОМ-85 при острых респираторных инфекциях?

ОМ-85 в течение первых часов после приема стимулирует врожденный иммунитет, запуская ответную реакцию в отношении любых патогенов [1]. В подтверждение обоснованности применения ОМ-85 в терапии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) можно привести тот факт, что многие живые патогены способны уклоняться от иммунного ответа и даже подавлять иммунный ответ [24, 25].

Использование ОМ-85 в остром периоде инфекции верхних и нижних дыхательных путей актуально, когда необходима быстрая стимуляция противоинфекционной защиты. Целесообразность назначения ОМ-85 в первые часы ОРЗ обоснована еще и тем, что стартовые возможности адаптивных (антителозависимых) составляющих фармакологического действия ОМ-85 начнут работать на 4–5 сутки от начала приема, что будет совпадать со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций [3].

Действие бактериальных лизатов

Механизм действия ОМ-85, описанный в литературе, основан на стимуляции дендритных клеток через TLR2, TLR4 [7, 8], задача которых захватить и уничтожить патогены, а также представить их антигены лимфоцитам. Дендритные клетки после стимуляции продуцируют ИФН- α и ИФН- β , обладающие прямой виростатической

активностью, и способствуют повышению секреции ИФН- γ и ИЛ-2 [10], тем самым стимулируя точные противовирусные реакции. Кроме того, ОМ-85 способствует выработке антител, нейтрализующих вирусы, в частности вирусы гриппа [11]. Описаны свойства ОМ-85 подавлять репликацию риновирусов в культуре бронхиальных эпителиальных клеток и увеличивать жизнеспособность зараженных клеток за счет снижения экспрессии инфицированными эпителиоцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые риновирус использует для проникновения в клетку [12].

Из описанных иммунологических воздействий чрезвычайно важным является воздействие ОМ-85 на систему мукозального иммунитета за счет увеличения концентрации IgA, IgG, ИФН- γ и hBD-1 (антимикробный пептид в эпителиальных тканях, играющий важную роль в формировании резистентности к вирусам, бактериям на поверхности слизистых оболочек) и снижения содержания ИЛ-4 и NF- κ B в сыворотке крови [13].

Таким образом, данные как доклинических, так и клинических исследований демонстрируют способность бактериального лизата ОМ-85 повышать сопротивляемость организма респираторным вирусам.

Как часто можно назначать ОМ-85 в течение одного года как с целью профилактики, так и в комплексном лечении ОРЗ?

По вопросу длительности и кратности применения иммуномодулирующей терапии в ходе многочисленных дискуссий в профессиональном сообществе сложилось уверенное мнение, отдающее решение этого вопроса на откуп лечащему врачу, однако с учетом позиций инструкции к препарату. Эффективность применения в профилактической схеме доказана многочисленными клиническими исследованиями. По данным исследований, применение ОМ-85 курсом 3 месяца приводит к по-

вышению уровня IgA в слюне и сохраняется как минимум в течение 100 дней, повышенный уровень IgG и IgM в крови сохраняется как минимум в течение 5 месяцев, что позволяет рекомендовать профилактический курс в среднем 1 раз в полгода [26]. Назначение препарата в комплексной терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) возможно на любой стадии заболевания и направлено на снижение продолжительности заболевания, тяжести симптомов и риска присоединения бактериальной инфекции. Минимальный курс приема составляет 10 дней. Затем можно продолжить применение ОМ-85 профилактическим курсом.

Чрезвычайно важным является следующее утверждение, имеющее отношение и к ОМ-85: после неоднократного применения иммуномодулятора его эффективность увеличивается, а не снижается (из принципов использования иммуномодулирующей терапии).

Цель включения ОМ-85 в схему терапии ОРЗ у ребенка и категория пациентов, у которой оправдано такое назначение

Особую актуальность иммуномодулирующая терапия ОМ-85 приобретает в группе иммунокомпromетированных пациентов в силу имеющихся у этого контингента нарушений в работе мукозального иммунитета, слабости «барьеров» и колонизации слизистых респираторного тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

К основным целям назначения ОМ-85 относятся восстановление нарушенных параметров иммунитета слизистых, снижение фармаконагрузки на пациента, сокращение сроков заболевания, снижение риска осложнений ОРИ. Ожидаемые результаты – ускоренное клиническое выздоровление, эффективная элиминация возбудителя инфекции, предотвращение рецидивов и осложнений инфекции, сохраненное качество жизни у иммунокомпromетированного пациента и его семьи.

Может ли применение иммуномодуляторов у детей-аллергиков привести к обострению/утяжелению аллергического заболевания?

Согласно последним данным литературы, количество лиц, страдающих аллергопатологией, в разных регионах составляет от 15% до 40% населения. В среднем каждый третий житель планеты страдает тем или иным видом аллергии. Поэтому чрезвычайно важным является аспект безопасности назначения бактериальных лизатов в этой группе пациентов. В литературе описана способность системных бактериальных лизатов повышать не только специфический иммунный ответ, но и активизировать неспецифическую защиту, что позволяет их успешно применять в группе детей с аллергопатологией. Профилактическое назначение бактериальных лизатов снижает процент осложнений у «сложных» пациентов с аллергией, достоверно способствует клиническому улучшению основного заболевания, уменьшается потребность в базовой фармаконагрузке. При этом наблюдается увеличение уровня ИФН- γ , снижение общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови. Установлено, что у детей с аллергией достоверно увеличивается соотношение Th1/Th2, что является важным фактом, позволяющим контролировать аллергическое воспаление [14, 15].

Какой способ получения бактериальных лизатов – механический или химический (Бронхо-мунал®) – позволяет получить препарат с большей эффективностью и переносимостью?

Лизаты бактерий получают путем механического или химического лизиса с последующей лиофилизацией и смешиванием в заданных пропорциях. Химический лизис подразумевает денатурацию клеточной стенки. Механический способ заключается в разрушении клеточной стенки при помощи высокого давления или ультразвукового воздействия без

химических веществ, что, по мнению ряда авторов, лучше сохраняет иммуногенность бактериальных лизатов [16]. Однако убедительных данных, свидетельствующих о преимуществах бактериального лизата, полученного химическим или механическим способом, нет. Наоборот, высокая доказательная база категории А у препаратов ОМ-85 (Бронхо-мунал®, Бронхо-Ваксом®) подтверждает высокую иммуногенность препарата и его эффективную работу как с врожденной системой иммунитета, так и с адаптивным иммунитетом [1–13].

Нужен ли иммуномодулятор при ОРЗ или достаточно назначать противовирусные средства в случае вирусной инфекции и противобактериальные препараты при бактериальной инфекции?

Особенностями этиопатогенетической структуры ОРЗ на современном этапе является участие вирусно-бактериальной ассоциации в формировании патологии. В качестве возбудителей ОРЗ сегодня рассматривается до 200 патогенов [17, 18], поэтому крайне затруднительным является выбор эффективного противовирусного препарата и к тому же далеко не всегда в лечении ОРЗ используются антибактериальные средства. Основной удар патогенов при ОРЗ наносится именно по системе иммунитета слизистых, и от ее состоятельности зависит сам факт развития респираторной патологии. Учитывая заинтересованность мукозального иммунитета и слабость барьерных структур, которая развивается при ОРЗ, крайне важным для выздоровления пациента является восстановление нарушенных барьерных функций системы иммунитета слизистых. Единственным классом лекарственных средств, которые способны восстановить нарушенные функции иммунной системы, являются иммуномодуляторы, и одним из эффективных лекарственных средств, принимающих участие в коррекции патологии мукозального иммунитета, являются

KZ2002794399

бактериальные лизаты. Следует отметить, что применение противовирусных средств в терапии ОРЗ эффективно при своевременном назначении. Но, к сожалению, целесообразность назначения этой группы препаратов ограничена 24–48 часами с момента инфицирования [27].

О полипрагмазии

При построении индивидуальной лечебной траектории пациента с ОРЗ необходимо использовать ряд терапевтических воздействий, укладывающихся в современную стратегию терапии ОРЗ. Наряду с симптоматической, патогенетической, этиотропной терапией, необходимой и эффективной составляющей комплексного лечения является иммуномодулирующая терапия, позволяющая при своевременном подходе существенно снизить общую фармаконагрузку на пациента с ОРЗ, уменьшить продолжительность эпизода ОРЗ, предотвратить развитие осложнений и улучшить качество жизни пациента [17–21]. Доказано, что ОМ-85 способствует сокращению назначения антибиотиков, что можно рассматривать как серьезный аргумент ОМ-85 в отношении снижения медикаментозной нагрузки [28]. Бактериальные лизаты, имеющие высокую доказательную

базу (к ним относится ОМ-85), являются одной из групп иммуномодулирующих препаратов, прочно занимающих лидирующие позиции в терапии ОРЗ.

Разница в показаниях между бактериальными лизатами и пероральными вакцинами

Если говорить о вакцинации, то прежде всего хотелось бы отметить ее основные задачи: нацеленность на формирование специфического иммунного ответа против конкретных возбудителей заболевания, наряду с профилактическим эффектом. Использование вакцинации невозможно с целью терапевтического или лечебного действия в разгар заболевания. Возвращаясь к огромному спектру возбудителей ОРЗ, очевидно невозможным является создание специфического ответа против всех возбудителей. Несмотря на высочайшую эффективность метода вакцинопрофилактики, против большинства респираторных патогенов вакцин не создано. В основе такой ситуации лежит характерная для респираторных патогенов высокая вариабельность, наряду с непродолжительностью и нестойкостью специфического иммунитета. Поскольку цель вакцинации – профилактика, то для получения более прогнозируемого профилак-

тического эффекта вакцинация не рекомендуется при острых заболеваниях. В отличие от вакцин, назначение ОМ-85 в комплексном лечении имеет именно лечебное назначение, с целью уменьшения продолжительности заболевания, снижения риска возникновения бактериальных осложнений. Учитывая механизм действия ОМ-85, его влияние на факторы врожденного и приобретенного иммунитета, возможность и эффективность использования не только с целью профилактики, но и в остром периоде, и в периоде выздоровления, можно утверждать, что ОМ-85 является иммуностимулирующим средством, имеющим прямые показания для применения в комплексной терапии ОРЗ.

Выводы

ОМ-85 является наиболее изученным средством среди препаратов группы иммуномодуляторов, применяемым уже на протяжении более 30 лет. Это позволяет ожидать от ОМ-85 прогнозируемые эффективность и безопасность. ОМ-85 повышает иммунитет как против вирусов, так и против бактерий, что оправдывает целесообразность применения препарата как в схемах профилактики рецидивирующих респираторных инфекций, так и в схемах лечения ОРЗ. ■

Список литературы

1. De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. – 2013; 8 (1): Art. 33. DOI: 10.1186/2049-6958-8-33.
2. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // *Российский аллергологический журнал*. – 2015. – №4. – С. 45–51.
3. Калюжин О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства // *Лечащий Врач*. – 2018. – №3.
4. De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. – 2013; 8 (1): Art. 33. DOI: 10.1186/2049-6958-8-33.
5. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // *World J. Pediatr*. – 2010; 6: 5–12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001x.
6. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Mongon J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // *Evid. Based Child Health*. – 2012; 7: 629–717. DOI: 10.1002/ebch.1833.31.
7. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis // *Int. Immunopharmacol*. – 2018 Jan; 54: 198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
8. Parola C., Salogni L., Vaira X. et al. Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK Dependent Pathway // *PLoS ONE*. – 2013; 8 (12): e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
9. Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells // *Immunol. Lett*. – 2001; 76 (1): 63–67.

ИММУННАЯ ЗАЩИТА ПРИ ОРЗ ПРОТИВ БАКТЕРИЙ И ВИРУСОВ



Бронхо-Мунал®

◆ модулирует иммунный ответ
организма в борьбе против ОРЗ и ОРВИ

◆ помогает активировать иммунитет
для защиты от бактерий и вирусов,
снижая риск осложнений
и ускоряя выздоровление

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Бронхо-Мунал® П. **МНН:** нет. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** капсулы 3,5 мг. **АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА:** Одна капсула содержит лизат бактерий OM 85 лиофилизированный 20,00 мг, соответствующего лиофилизированному лизату бактерий 3,50 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis*. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** - совместное применение с другими препаратами при лечении инфекций дыхательных путей; - в качестве профилактического средства при рецидивирующих инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (хронический бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Дети с 6 месяцев до 12 лет: Для профилактики: Принимать утром натощак по 1 капсуле Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10 дней, на протяжении 3-х месяцев с 20-дневным интервалом между курсами. В острой фазе заболевания: Принимать утром натощак по 1 капсуле Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10-30 дней. При необходимости повторить курс в последующие 2 месяца, принимая 1 капсулу Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами. Для маленьких детей, которые не могут проглотить целую капсулу, рекомендуется вскрыть капсулу, затем смешать содержимое капсулы с напитком (вода, чай, молоко или сок) и готовую смесь принимать внутрь утром натощак. Дети с 12 лет до 18 лет: Для профилактики: Принимать утром натощак по 2 капсуле Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10 дней, на протяжении 3-х месяцев с 20-дневным интервалом между курсами. В острой фазе заболевания: Принимать утром натощак по 2 капсуле Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10-30 дней. При необходимости повторить курс в последующие 2 месяца, принимая по 2 капсуле Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами. При необходимости назначения антибиотика Бронхо-Мунал® П следует принимать в качестве сопутствующего средства наряду с антибиотиком. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Часто: диарея, головная боль, эритема. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 6 месяцев; беременность и период лактации. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Рекомендуется соблюдать 4-недельный перерыв между приемом внутрь живой вакцины и применением Бронхо-Мунал® П. **ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМ СРЕДСТВОМ ИЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ:** Бронхо-Мунал® П не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** без рецепта.

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхо-Мунал® П, капсулы 3,5 мг, РК-ЛС-5N-010454 от 09.11.2017г., без ограничения срока действия.
Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95. Тел.: +7 (727) 2581048. E-mail: drugsafety.cis@novartis.com

SANDOZ A Novartis
Division

10. Huber M., Mossmann H., Bessler W.G. Th1 orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV // *Eur. J. Med. Res.* – 2005; 10 (5): 209–217.
11. Pasquali C., Salami O., Taneja M. et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract // *Frontiers in Medicine.* – 2014; 1: 41. DOI: 10.3389/fmed.2014.00041.
12. Roth M., Pasquali C., Stolz D., Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP // *PLoS ONE.* – 2017; 12 (11): e0188010. DOI: 10.1371/journal.pone.0188010.
13. Liu Y.W., Dong S.H., Zhan G.Y., Tan H.Z., Peng Y.Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017; 21 (14): 3332–3336.
14. Зайцева О.Н. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? // *Педиатрия.* – 2015. – Т. 94, 32. – С. 185–192.
15. Гусева Е.Д., Файзулина Р.М. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом // *Вестник оториноларингологии.* – 2012. – №6. – С. 33–35.
16. Рязанцев С.В., Коноплев О.И., Сапова К.И. Бактериальные лизаты в лечении заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов // *РМЖ.* – 2015. – №23. – С. 1387–1390.
17. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 144 с.
18. Татаурщикова Н.С. Острое респираторное заболевание у больного аллергией, ключевые участники и проблемы: как быть и что делать // *Фарматека.* – 2016. – №18. – С. 23–29.
19. Татаурщикова Н.С., Сепиашвили Р.И. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. Учебно-методическое пособие. – М., 2012. – С. 40.
20. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // *Аллергология и иммунология.* – 2002. – Т. 3. – №3. – С. 325–331.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // *Российский аллергологический журнал.* – 2005. – №4. – С. 30–43.
22. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2015. – Т. 114. – №5. – С. 364–369.
23. Esposito S. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence // *Current opinion in allergy and clinical immunology.* – 2018. – Т. 18. – №3. – С. 198–209.
24. Avondt K.V. et al. Bacterial Immune Evasion through Manipulation of Host Inhibitory Immune Signaling // *PLoS Pathog.* – 2015, Mar; 11 (3).
25. Valle J., Latasa C., Gil C., Toledo-Arana A., Solano C., Penadés J.R. et al. Bap, a Biofilm Matrix Protein of *Staphylococcus aureus* Prevents Cellular Internalization through Binding to GP96 Host Receptor // *PLoS Pathogens.* – 2012, 8 (8): e1002843. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002843.
26. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from *in vivo* and *in vitro* studies // *Respiration.* – 1994; 61. – Suppl 1: 8–15.
27. Баранов А.А., Лобзин Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). – 2015.
28. Gutiérrez-Tarango M.D. et al. Safety and efficacy of two courses of OM-85 in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest.* – 2001; 119, 1: 742–748.

Приступ бронхиальной астмы: обосновано ли внутримышечное введение кортикостероидов?

М.С. Марчук

Кокрейновский систематический обзор эффективности перорального и парентерального пути введения кортикостероидов.

Традиционные подходы при менеджменте бронхиальной астмы

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое возникает как у детей, так и у взрослых. По оценкам, 300 млн. человек во всем мире болеют бронхиальной астмой. Приступ этого заболевания возникает в результате сужения дыхательных путей из-за воспаления, характеризуется возникновением дистальных хрипов, кашля и затрудненного дыхания. Люди, испытывающие приступ бронхиальной астмы, часто обращаются за неотложной помощью.

Для большинства пациентов с приступом бронхиальной астмы эффективными являются системные глюкокортикостероиды, антихолинергические препараты и бета-адреномиметики. Тем не менее примерно у 10–31% пациентов развивается рецидив в течение следующих 4 нед.

Ранее сообщалось о значительном улучшении состояния пациентов с приступом бронхиальной астмы после внутримышечной инъекции глюкокортикостероидов или их пероральном приеме в течение последующих 3–8 дней амбулаторно. В современных руководствах рекомендуется применение системных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме во всех случаях, кроме са-

мых легких проявлений этого заболевания, в целях уменьшения вероятности рецидива.

Разовая доза внутримышечных глюкокортикостероидов характеризуется более длительным действием с меньшим количеством побочных эффектов, связанных с тошнотой и рвотой, по сравнению с пероральными формами; однако существуют побочные эффекты, связанные с инъекционным путем введения (болезненность, припухлость, локальные инфекционные осложнения).

Наиболее эффективные способы применения глюкокортикостероидов

В настоящее время неясно, какой путь введения глюкокортикостероидов более эффективен для оказания экстренной помощи и профилактики повторных приступов.

В связи с этим канадские ученые провели систематический обзор с целью изучения эффективности и безопасности разовой дозы внутримышечного введения глюкокортикостероидов по сравнению с коротким курсом перорального приема глюкокортикостероидов при лечении пациентов с приступом бронхиальной астмы. Результаты этой работы были опубликованы 2 июня 2018 г.

Авторы данного обзора включили 9 исследований, в которых сравнивали эффективность внут-

римышечных инъекций дексаметазона, метилпреднизолона, бетаметазона или триамцинолона (средняя эквивалентная метилпреднизолону доза составляла 78 мг в диапазоне от 40 до 120 мг) по сравнению с таблетированной формой преднизолона, метилпреднизолона или дексаметазона (средняя эквивалентная метилпреднизолону доза составляла 116 мг в диапазоне от 58,8 до 280 мг) у пациентов с бронхиальной астмой. В исследованиях приняли участие в общей сложности 804 пациента педиатрического и терапевтического профиля.

Результаты

Рецидив приступа БА

Не выявлено различий в количестве пациентов с рецидивом между участниками, получавшими глюкокортикостероиды внутримышечно и *per os* (9 исследований, 804 участника).

Анализ подгрупп

Анализ подгруппы, сравнивающий эффективность глюкокортикостероидов внутримышечно и *per os* для уменьшения рецидивов у детей (4 исследования, 245 участников) или у взрослых (5 исследований, 559 участников), не выявил различий в подгруппах ($p=0,71$).

Кроме того, не отмечено различий в подгруппах по оценке рецидивов в течение 10 дней (7 исследований, 742 участника) или более 10 дней после выписки (5 исследований, 556 участников) ($p=0,22$).

Не выявлено различий рецидива в подгруппах ($p=0,35$) между участниками с легкой/средней (4 исследования, 539 участников) и тяжелой степенью обострений (1 исследование, 18 участников).

Побочные эффекты

В целом мета-анализ не выявил различий относительно побочных эффектов (5 исследований, 404 участника). В частности, не обнаружено различия в частоте тошноты и рвоты среди участников, получавших глюкокортикостероиды внутримышечно либо перорально (3 исследования, 320 участников).

Однако неточность оценки не позволила выявить разницу в возникновении боли (2 исследования, 181 участник), отека (2 исследования, 180 участников) или покраснения (2 исследования, 175 участников) между участниками, получающими внутримышечные глюкокортикостероиды или плацебо.

Функция легких

Не выявлено различий в пиковой скорости выдоха между участниками, получавшими кортикостероиды внутримышечно и *per os* (4 исследования, 272 участника). Только в одном исследовании учитывали отношение объема форсированного выдоха за 1 с. ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – индекс Тиффно: не установлено каких-либо значительных различий между участниками, получавшими кортикостероиды внутримышечно и *per os* (1 исследование, 36 участников).

Субъективная оценка симптомов

На 21-й день после выписки субъективная оценка симптомов участниками, получавшими кортикостероиды внутримышечно и *per os*, была одинаковой относительно: одышки, хрипов, ограничения активности и нарушения сна.

Потребность в бета-адреномиметиках

Не зафиксировано различий в использовании бета-адреномиметиков через 24 ч. после приступа бронхиальной астмы среди участников, получавших глюкокортикостероиды либо внутримышечно, либо перорально (2 исследования, 48 участников).

Влияет ли путь введения на эффективность?

В целом этот обзор не смог выявить статистически значимых различий в количестве рецидивов среди участников, получавших внутримышечные и пероральные глюкокортикостероиды. Кроме того, не отмечено различий в подгруппах между детьми и взрослыми, пациентами с рецидивами в течение 10 или более дней, участниками с обострением легкой/средней и тяжелой степени. В аспекте других важных клинических исходов риск побочных эффектов среди участников, получавших внутримышечные глюкокортикостероиды, варьировался от 36 до 7%. Ни один из путей введения глюкокортикостероидов не продемонстрировал превосходства в отношении показателей легочной функции,

стойкости симптомов или потребности в бета-адреномиметиках после приступа бронхиальной астмы.

Практические рекомендации

При сходном риске рецидива решение о предоставлении пациентам внутримышечных или пероральных глюкокортикостероидов после приступа бронхиальной астмы, вероятно, будет включать другие соображения, такие как предпочтения пациента, вкусовые качества, социально-экономические условия, риск побочных эффектов, мнение клинициста и приверженность пациента лечению. Для пациентов, которые могут испытывать трудности из-за перорального приема глюкокортикостероидов, или пациентов, которые ранее испытывали тошноту или рвоту из-за кортикостероидов *per os*, внутримышечное введение глюкокортикостероидов, по-видимому, является эффективной альтернативой. ■

Список литературы

1. Kirkland S.W., Cross E., Campbell S. et al. (2018) Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6: CD012629. doi: 10.1002/14651858.

Редакция «Украинского
медицинского журнала».
www.ujm.com.ua

Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор)



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

В.В. Гайнитдинова¹ – д.м.н., доцент, профессор, А.А. Бурдунина¹ – студентка 5-го курса, С.Н. Авдеев^{1,2} – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

Несмотря на то что в настоящее время накопилось много доказательств того, что ХОБЛ является более сложным системным заболеванием, чем просто болезнь дыхательных путей и легких, комплексный подход к ранней диагностике и более точной оценке заболевания разработан далеко не полностью. Наиболее частыми сопутствующими с ХОБЛ заболеваниями являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз, депрессия, анемия и др. Проблема диагностики и лечения больных ХОБЛ с остеопорозом в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной. В данном обзоре рассмотрены особенности остеопороза при ХОБЛ: его распространенность, влияние тяжести бронхиальной обструкции на минеральную плотность кости (МПК), клинические проявления (частота компрессионных переломов тел позвонков (КПП) и переломы бедра), влияние факторов риска (прием глюкокортикостероидов, низкая масса тела, дефицит витамина D, табакокурение, нарушение вентиляции легких, малоподвижный образ жизни и др.) на развитие остеопороза. Приведены данные исследований по изучению маркеров костеобразования и костной резорбции у больных ХОБЛ. Полное представление механизмов развития, ранняя диагностика остеопороза у больных ХОБЛ позволят подобрать максимально эффективную терапевтическую тактику, которая будет соответствовать современной концепции персонализированной медицины.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, клинические проявления, факторы риска, маркеры костеобразования, костной резорбции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

V.V. Gaynitdinova¹ – Dr. of Sci. (Med), assistant professor, Professor, A.A. Burdunina¹ – 5th year student, S.N. Avdeyev^{1,2} – Dr. of Sci. (Med), Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the pulmonology department

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

Issues related to the combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis (review)

Although there is now much evidence that COPD is a more complex systemic disease than airway and lung disease, a comprehensive approach to early diagnosis and more accurate assessment of the disease is far from complete. The most common comorbidities with COPD are cardiovascular disease, diabetes mellitus, osteoporosis, depression, anemia, etc. The problem of diagnosis and treatment of COPD patients with osteoporosis is currently topical and insufficiently studied. In this review the peculiarities of osteoporosis in COPD are considered: its prevalence, the influence of the severity of bronchial obstruction on the bone mineral density (BMD), clinical manifestations (frequency of vertebral body compression fractures (VBCF) and hip fractures), the influence of risk factors (glucocorticosteroids, low body weight, vitamin D deficiency, smoking, impaired lung ventilation, sedentary lifestyle, etc.) on the development of osteoporosis. Data of researches on studying bone formation markers and bone resorption in patients with COPD are given. Full understanding of the mechanisms of development, early diagnosis of osteoporosis in COPD patients will allow to choose the most effective therapeutic tactics, which will correspond to the modern concept of personalized medicine.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, clinical manifestations, risk factors, bone formation markers, bone resorption markers.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время рассматривается как системное заболевание, которое включает в себя внелегочные проявления, такие как остеопороз (ОП), сердечно-сосудистые заболевания, обструктивное апноэ сна, сахарный диабет, тревожность, депрессия и др. [1]. Частота встречаемости ОП при ХОБЛ значительно варьируется – от 9 до 69% [2]. Вариабельность данных, вероятно, связана с присутствием/отсутствием дополнительных факторов риска и сопутствующих заболеваний [4]. Остеопения встречается у 27–67% больных ХОБЛ. Предполагается, что высокая распространенность остеопороза у пациентов с ХОБЛ обусловлена общими факторами риска этих заболеваний [2].

Низкая минеральная плотность кости (МПК) у пациентов с ХОБЛ

По рекомендации ВОЗ с 1994 г. исследование минеральной плотности кости позволяет диагностировать остеопороз и оценить его степень тяжести [5]. Vrieze A. и соавт. показали, что ХОБЛ является значимым независимым предиктором снижения МПК. Кроме того, у пациентов GOLD IV риск низкой МПК был в 7,6 раза выше, чем у пациентов GOLD II [3]. Ramachandran K. и соавт. также продемонстрировали значительную распространенность низкой МПК среди пациентов с ХОБЛ (67% пациентов из группы обследованных). Они обнаружили большую разницу в распространенности остеопороза между пациентами с умеренной и тяжелой степенями бронхиальной обструкции [6]. В исследовании Наууаг N. и соавт. низкий показатель МПК у больных ХОБЛ встречался примерно в 4 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Было рассчитано, что вероятность снижения МПК у пациентов с ХОБЛ в 15,48 раза выше, чем у здоровых людей [7]. В отличие от вышеупомянутых исследований, Karadag F. и соавт. не выявили статистически

значимой разницы между значениями МПК у пациентов с ХОБЛ и у контрольных пациентов [8].

Компрессионные переломы тел позвонков (КПП) и переломы бедра у пациентов с ХОБЛ

Тяжесть остеопороза определяется наличием или отсутствием перелома в анамнезе [9]. Основным осложнением и самым распространенным типом перелома при остеопорозе является компрессионный перелом тела позвонка [10, 11]. Распространенность КПП у пациентов с ХОБЛ составляет от 18,6 до 79% – значения широко варьируются, вероятно, из-за различий характеристик обследуемых субъектов, таких как возраст, пол, тяжесть ХОБЛ и др. [9, 12, 13]. При обследовании 248 пациентов с обострением ХОБЛ у трети из них был выявлен по крайней мере один КПП. Было замечено, что у пациентов с КПП была больше частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре и более высокая смертность. Риск смерти в течение 2 лет также был выше у пациентов с КПП [12]. В исследованиях показано, что пациенты с ХОБЛ имеют риск переломов выше, чем пациенты без ХОБЛ, это опосредовано применением пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), низким индексом массы тела, курением [10] и тяжестью заболевания [12]. Использование ГКС, как системных, так и ингаляционных, а также низкий Т-критерий при проведении количественной ультразвуковой денситометрии пяточной кости являются дополнительными факторами риска развития КПП [12]. Также известно об уменьшении легочных объемов у пациентов с остеопатическими переломами позвоночника [3, 9].

В ретроспективном исследовании Huang S.W. и соавт. было показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития перелома бедра в 1,57 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ; этому способствуют падения, использование ГКС, мышечная слабость, нарушение координации, курение и

дефицит питания [15]. По данным Yamauchi Y. и соавт., у пациентов с ХОБЛ и переломом бедренной кости более высокая смертность (7,4%), чем у пациентов с ХОБЛ и переломами позвоночника (5,2%), плеча (3,9%) или предплечья (1,3%) [16].

Факторы риска развития остеопороза при ХОБЛ Глюкокортикостероиды

В ретроспективном исследовании *случай-контроль* была выявлена прямая зависимость между использованием пероральных кортикостероидов в стандартной дозе >56 мг и развитием остеопороза. Было обнаружено, что МПК снижается у пациентов, получивших несколько курсов пероральных или внутривенных ГКС [3]. Walsh L.J. и соавт., изучив неблагоприятные эффекты пероральных ГКС у пациентов с заболеваниями легких, показали, что пациенты с большей вероятностью имели перелом позвонков, бедра и ребер или грудины, чем контрольная группа [17].

Вероятность возникновения вторичного остеопороза при применении ингаляционных ГКС (ИГКС) зависит от дозы препарата. Так, рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в которое были включены пациенты с ХОБЛ только мужского пола, показало, что долгосрочное использование низких доз ИГКС замедляет уменьшение МПК, вероятно, за счет подавления местного и системного хронического воспаления [2]. Более же высокие дозы ИГКС могут вызывать системные побочные эффекты. В мета-анализе, в который были включены 16 РКИ и 7 обсервационных исследований, прослеживается прямая связь применения ИГКС со значительным увеличением риска переломов [8]. Richey F. и соавт. провели систематическое исследование всех контролируемых испытаний и выявили, что будесонид является ИГКС, оказывающим наименее вредное воздействие на кости, за ним следуют беклометазона дипропионат и триамцинолон [18].

Бронхолитики

Bonnet и др. показали, что β_2 -агонисты сальбутамол и кленбутерол снижают содержание минеральных веществ в кости и повышают уровень маркеров резорбции кости [19].

Исследование на крысах показало, что лечение теофиллином способствует потере кальция костной тканью [20].

Дефицит витамина D

Дефицит и недостаточность витамина D часто встречаются у пациентов с ХОБЛ. Согласно имеющимся данным, распространенность гиповитаминоза D у пациентов с ХОБЛ варьирует от 31 до 83,6% [21]. Мета-анализ, проведенный Zhu M. и соавт., продемонстрировал связь дефицита витамина D с тяжестью ХОБЛ [22]. Тяжелый дефицит витамина D у пациентов с ХОБЛ ассоциировали с более частыми обострениями и госпитализациями в течение года, предшествующего измерению витамина D. Согласно данным исследований, пациенты с дефицитом витамина D (<25 нмоль/л) имеют очень высокий риск обострения ХОБЛ (2,2±5,3 обострения в год) [22]. Несколько работ продемонстрировали, что уровень витамина D значительно коррелирует с показателем МПК у пациентов с ХОБЛ. Одно продольное 3-летнее исследование показало, что у 100 пациентов с ХОБЛ исходный дефицит витамина D увеличивал риск развития остеопороза в 7,5 раза [2].

Курение

К настоящему моменту проведено немало исследований, подтверждающих, что курение оказывает неблагоприятное воздействие на кости. Так, по результатам многочисленных работ установлено, что у курильщиков значительно меньше МПК, чем у некурящих людей. По данным двух мета-анализов, курение связано с высоким риском перелома [23], имеет кумулятивное, дозозависимое влияние на костную массу, что увеличивает риск переломов и может быть частично обращено при прекращении курения [24]. В ряде исследований было доказано,

что курение влияет на метаболизм витамина D [21].

Низкий индекс массы тела

Распространенность остеопороза у пациентов с ХОБЛ выше у лиц с индексом массы тела (ИМТ) <25,1 кг/м² (58% против 15%; p<0,02). Стоит отметить, что у пациентов мужского пола с высоким ИМТ реже возникает остеопороз [5]. Показано, что у пациентов с ХОБЛ ИМТ был значимым предиктором аномальной МПК. Наиболее низкие показатели МПК отмечались у лиц с ХОБЛ с ИМТ ниже средней нормы, была выявлена положительная корреляция между МПК и ИМТ [3]. В мета-анализе, включающем 60 000 мужчин и женщин, отмечена обратная взаимосвязь между ИМТ и всеми переломами, остеопоротическими переломами и переломами бедра. Риск переломов был значительно повышен у пациентов с ИМТ <25 кг/м² [2].

Гипогонадизм

Распространенность гипогонадизма у мужчин с ХОБЛ варьирует от 22 до 69% и неизвестна у женщин [3]. Несколько исследований подтвердили связь между низким уровнем тестостерона и низкой МПК. Однако в ряде других работ было обнаружено, что уровни тестостерона не являются независимыми предикторами маркеров резорбции кости [2]. Хотя мужской гипогонадизм связан с остеопорозом, эстрадиол, вероятно, является более важным гормоном, поддерживающим здоровье костей. Было доказано, что лица с пониженным уровнем эстрадиол-17- β в сыворотке составляют подгруппу риска развития остеопороза [3].

Нарушение вентиляции легких

И гиперкапния, и гипоксия оказывают существенное влияние на метаболизм костной ткани и могут предрасполагать пациентов с ХОБЛ к остеопорозу, в то время как значительной роли некомпенсированного респираторного ацидоза в процессе потери костной массы при ХОБЛ выявлено не было [2]. Корреляция между остеопорозом и легочной функцией изучена от-

носительно широко [9]. Бронхиальная обструкция дыхательных путей увеличивает вероятность развития остеопороза. Так, участники исследования с крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей имели очень высокий риск формирования остеопороза, легкая обструкция воздушного потока не была ассоциирована с остеопорозом [5]. Lin C.W. и соавт. подтвердили эту информацию, доказав, что объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) является независимым фактором риска развития остеопороза при ХОБЛ [25].

Малоподвижный образ жизни

По данным Nguyen T.V. и соавт., показатель физической активности коррелирует с МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника у женщин и с МПК шейки бедра у мужчин [3]. Silva D.R. и соавт. обнаружили значительную корреляцию между МПК шейки бедра и показателем физической активности у пациентов с ХОБЛ [2].

Маркеры метаболизма костной ткани

Пропептиды проколлагена I типа – это производные коллагена I типа, характерного для костной ткани. Эта молекула-предшественник характеризуется наличием коротких концевых фрагментов: аминоконцевого пропептида (P1NP) и карбоксиконцевого пропептида (P1CP) [26]. Концентрация P1NP в сыворотке крови является маркером метаболической активности остеобластов и маркером костеобразования [27]. Продуктами распада коллагена I типа являются карбокситерминальные (CTX) и аминотерминальные (NTX) телопептиды. Они являются концевыми фрагментами коллагена I типа, которые отщепляются от него под действием ферментов остеокластов и являются маркерами костной резорбции.

В настоящее время наиболее часто проводится измерение уровня изомерной формы β -CTX [28]. Исследование, в котором участвовали бывшие курильщики – 30 мужчин с ХОБЛ и 15 без нее, не выявило существенных различий в сыворо-

точных уровнях P1NP и β -СТХ [29]. Xiaomei W. и соавт. показали, что у пациентов-мужчин с ХОБЛ отмечались более низкие уровни P1NP, β -СТХ, чем у лиц без ХОБЛ. У женщин с ХОБЛ существенная разница наблюдалась только в уровне P1NP, что связано, вероятнее всего, с постменопаузальным периодом, ассоциированным с высокой активностью метаболизма костной ткани. В этом исследовании ингаляционная терапия ГКС не оказала значительного влияния на значения маркеров метаболизма костной ткани [30]. По данным Mohamed Y. и соавт., терапия ГКС коррелирует с уменьшением маркеров костеобразования [31]. В.В. Поворознюк и Н.П. Масик отметили уменьшение маркеров формирования костной ткани, в частности P1NP, на 82,96% у пациентов с IV стадией по сравнению с больными с I стадией ХОБЛ. Содержание маркера резорбции костной ткани β -СТХ увеличивается на 70,66% у пациентов IV стадии ХОБЛ по сравнению с больными с I стадией.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной активации остеокластов и угнетении активности остеобластов при ХОБЛ, о дисбалансе процессов костного метаболизма, связанного с нарушением как формирования костной ткани, так и ее резорбции [32]. В исследовании Угай Л.Г. и соавт. установлено, что у пациентов с ХОБЛ концентрация β -СТХ резко повышается, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 2,5 раза. Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией β -СТХ и МПК как в поясничном отделе, так и в шейке левой бедренной кости [33]. Е.А. Кочетковой установлена тесная обратная корреляционная зависимость между уровнем β -СТХ и значением МПК как при хроническом бронхите, так и при эмфиземе. Концентрация β -СТХ снижалась по мере уменьшения ОФВ₁ [34].

Остеокальцин – чувствительный маркер ремоделирования костной ткани. Его концентрация в крови отражает метаболическую

активность остеобластов [35]. По данным Мардановой О.А., у пациентов с ХОБЛ наблюдается достоверно более низкий уровень остеокальцина, чем у группы контроля без ХОБЛ [36]. В одном из исследований выявлена положительная корреляция между уровнем остеокальцина, МПК и интенсивностью курения [37]. Dinc M. и соавт. измерили уровни остеокальцина в сыворотке у мужчин с ХОБЛ, использующих беклометазон, и выяснили, что он значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы [38].

Таким образом, в данном обзоре рассмотрены особенности остеопороза при ХОБЛ: его распространенность, клинические проявления, факторы риска и лабораторные маркеры. Представление механизмов развития, ранняя диагностика остеопороза у больных ХОБЛ позволят подобрать максимально эффективную терапевтическую тактику, которая будет соответствовать современной концепции персонализированной медицины. ■

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. – 2014; (3): 15–54. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
2. Sarkar M., Bhardwaj R., Madabhavi I., Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine. – 2015; (9): 5–21. doi.org/10.4137/ccrpm.s22803.
3. Cielen N., Maes K., Gayan-Ramirez G. Musculoskeletal disorders in chronic obstructive pulmonary disease. BioMed Research International. – 2014; 965764. doi.org/10.1155/2014/965764.
4. Raheerion C., Ouaalaya E.H., Bernady A. et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. BMC Pulmonary Medicine. – 2018; 18 (1): 117. doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7.
5. Kanis J.A., on behalf of the who scientific group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre. – 2007 [Cited 2017 Jun 29]. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
6. Ramachandran K., Mani S.K., Gopal G.K., Rangasami S. Prevalence of Bone Mineral Density Abnormalities and Factors Affecting Bone Density in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Care Hospital in Southern India. Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2016; 10 (9): OC32–OC34. doi: 10.7860/jcdr/2016/22464.8551.
7. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M. et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India. Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2017; 6 (3): 595–599. doi: 10.4103/2249-4863.222013.
8. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2016; (11): 637–648. doi: 10.2147/copd.s79638.
9. Мельниченко П.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. – 2017; 63 (6): 392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
10. Riggs B.L., Melton L.J. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone. – 1995; (17): 505–511. doi: 10.1016/8756-3282(95)00258-4.
11. Papaioannou A., Watts N.B., Kendler D.L. et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. The American journal of medicine. – 2002; 113 (3): 220–228. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01190-7.
12. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C. et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2017; (12): 1837–1845. doi: 10.2147/copd.s129213.

13. Gazzotti M.R., Roco C.M., Pradella C.O., et al. Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Archivos de Bronconeumologia*. – 2019; 55 (5): 252–257. doi: 10.1016/j.arbres.2018.10.010.
14. Akyea R.K., McKeever T.M., Gibson J. et al. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. *BMJ Open*. – 2019; 9 (4): e024951. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024951.
15. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Increases the Risk of Hip Fracture: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Scientific Reports*. – 2016; (6): 23360. doi: 10.1038/srep23360.
16. Yamauchi Y., Yasunaga H., Sakamoto Y. et al. Mortality associated with bone fractures in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016; (11): 2335–2340. doi: 10.2147/copd.s112142.
17. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J. et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. – 2001; 56 (4): 279–284. doi: 10.1136/thorax.56.4.279.
18. Richy F., Bousquet J., Ehrlich G.E. et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporosis International*. – 2003; 14 (3): 179–190. doi: 10.1007/s00198-003-1398-z.
19. Bonnet N., Benhamou C.L., Brunet-Imbault B. et al. Severe bone alterations under beta₂ agonist treatments: bone mass, microarchitecture and strength analyses in female rats. *Bone*. – 2005; 37 (5): 622–633. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.012.
20. Fortenberry E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of theophylline on calcium metabolism and circulating vitamin D metabolites. *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1990; 5 (4): 321–324. doi: 10.1002/jbmr.5650050403.
21. Mekov E., Slavova Y., Tsakova A. et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *Public Library of Science One*. – 2015; 10 (6): e0129080. doi: 10.1371/journal.pone.0129080.
22. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016; 11: 2597–2607. doi: 10.2147/copd.s101382.
23. Szulc P., Debiessé E., Boutroy S., Vilauphiou N., Chapurlat R. Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: The cross-sectional STRAMBO study. *Calcified Tissue International*. – 2011; 89 (4): 303–311. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
24. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified Tissue International*. – 2001; 68 (5): 259–270. doi: 10.1007/s00223-011-9519-8.
25. Lin C.W., Chen Y.Y., Chen Y.J. et al. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2015; (10): 1493–1500. doi: 10.2147/copd.s85432.
26. Melkko J., Kauppila S., Niemi S. et al. Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clinical Chemistry*. – 1996; 42 (6 Pt 1): 947–954. doi: 10.1007/bf02500319.
27. Linkhart S.G., Linkhart T.A., Taylor A.K. et al. Synthetic peptidebased immunoassay for amino-terminal propeptide of type I procollagen: application for evaluation of bone formation. *Clinical Chemistry*. – 1993; 39 (11 Pt 1): 2254–2258. doi: 10.1373/clinchem.2004.039958.
28. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. – 2009; 7 (3): 84–90. doi: 10.1007/s11914-009-0014-3.
29. Duckers J.M., Evans B.A., Fraser W.D. et al. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. – 2011; 12 (1): 101. doi: 10.1186/1465-9921-12-101.
30. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Bone Metabolism*. – 2016; 23 (3): 111–120. doi: 10.11005/jbm.2016.23.3.111.
31. Mohamed Y., Haifa H., Datel O. et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk. *La Tunisie medicale*. – 2014; 92 (5): 304–310. doi: 10.1007/s11914-005-0018-6.
32. Поворознюк В.В., Масик Н.П. Маркеры метаболизма костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2013; (2): 65–68. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/263>.
33. Угай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких. *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2012; (3): 10–13. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/dmj/20123/2012302.aspx>.
34. Кочеткова Е.А., Волкова М.В., Коцюрбий Б.А. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2003; (4): 64–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9024391>.
35. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей. *Остеопороз и остеопатии*. – 2012; (2): 25–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18875416>.
36. Марданова О.А., Кокина Н.И., Шептулина Л.Л., Соколова И.А., Серова А.Г., Ивашкин В.Т. Различия в метаболизме костной ткани у мужчин, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, и женщин в постменопаузе. *Клиницист*. – 2012; (1): 48–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17687575>.
37. Дворецкий Л.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз. *РМЖ*. – 2004; 12 (14): 821–827. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Hronicheskaya_obstruktivnaya_bolezny_legkih_i_osteoporoz.
38. Dinc M., Tchugunova Y., Dinc S. et al. Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism*. – 2001; 50 (11): 1336–1339. doi: 10.1053/meta.2001.27231.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №15, 2019 г., стр. 11–16.

Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты международного когортного наблюдательного исследования FLU-EE)

В.Х. Фазылов¹ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
 И.Г. Ситников² – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
 Н.А. Малышев³ – д.м.н., профессор
 Е.В. Силина⁴ – д.м.н., профессор
 С.Б. Шевченко⁴ – д.м.н., профессор, проректор по научной работе и профессиональному образованию
 Г.А. Еганян⁵ – д.м.н., профессор
 Б.М. Корсантия⁶ – д.м.н., профессор, руководитель отдела иммунореабилитации
 Л.Г. Гроппа⁷ – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой

¹ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Казань

² Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ярославль

³ Московский государственный медико–стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

⁵ Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, г. Ереван, Армения

⁶ Институт медицинской биотехнологии им. Вл. Бахуташвили Тбилисского Государственного медицинского университета, г. Тбилиси, Грузия

⁷ Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова

Цель. Оценка частоты развития бактериальных осложнений и антибиотикотерапии у амбулаторных пациентов с ОРВИ и гриппом с анализом эффективности противовирусного лечения.

Материал и методы. Проведено международное когортное открытое неинтервенционное исследование «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике». Проанализированы результаты лечения 18 946 пациентов в возрасте 18–93 лет с установленным клинически диагнозом ОРВИ или гриппа, проходивших амбулаторное лечение в 262 центрах России, Молдовы, Армении и Грузии. Одна группа пациентов получала лечение согласно принятым и применяемым в соответствующей стране схемам комплексного лечения ОРВИ и гриппа; в другую группу вошли пациенты, получавшие в составе комплексного лечения противовирусный препарат Кагоцел (Россия). На каждом из трех визитов оценивали клиническую симптоматику (в баллах), наличие бактериальных осложнений, эффективность назначенной лекарственной, в т.ч. антибактериальной, терапии.

Результаты. Бактериальные осложнения зарегистрированы в 8,3% случаев, а системные антибиотики назначались врачами в 9,3%. Частота развития бактериальных осложнений и назначения системных антибиотиков увеличивается пропорционально возрасту пациентов, тяжести заболевания, срокам обращения к врачу и начала лечения. Назначение препарата Кагоцел в составе комплексного лечения гриппа и ОРВИ способствует сокращению числа бактериальных осложнений в 1,65 раза ($p < 0,01$), а также снижению назначения системной антибактериальной терапии в 1,51 раза ($p < 0,01$), что приводит к улучшению исхода заболевания при различных сроках начала терапии. Максимальная эффективность и меньшее число осложнений лечения зарегистрировано у лиц трудоспособного возраста.

Выводы. Противовирусная терапия показала свою эффективность при лечении ОРВИ и гриппа, ее применение приводит к снижению частоты развития бактериальных осложнений.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, грипп, бактериальные осложнения, противовирусная терапия, кагоцел, антибактериальная терапия.

The Effect of Antiviral Therapy on the Incidence of Bacterial Aggravations and Administration of Systemic Antibiotics in Patients with Acute Respiratory Viral Infections and Influenza (Results of International Cohort Observational Study)

V.Ch. Fazylov¹, I.G. Sitnikov², N.A. Malyshev³, E.V. Silina⁴, S.B. Shevshenko⁴, G.A. Eganyan⁵, B.M. Korsantiya⁶, L.G. Groppa⁷

¹ Kazan State Medical University, Department of Infection Diseases

² Yaroslav State Medical University, Department of Infection Diseases, Epidemiology and Pediatric Infections

³ Moscow State Medical and Stomatological University by A.I. Evdokimov, Department of Infection Diseases

⁴ First Moscow State Medical University by I.M. Sechenov, Department of Human Pathology

⁵ Erevan State Medical University by Mhitar Geraci, Department of Internal Diseases Diagnostics

⁶ Institute of Medical Biotechnology by V. Bahutashvili, Tbilissi State Medical University, Department of Immunorehabilitation

⁷ State University of Medicine and Pharmacy by N. Testemicianu, Department of Internal Diseases, Rheumatology and Nephrology, Moldova

Objective: to evaluate the incidence of bacterial aggravations and antibiotics administration with analysis of effectiveness of antiviral therapy in ambulatory patients with acute viral respiratory infection (ARVI) and influenza. **Material and methods.** International cohort open non-interventional study «Treatment of ARVI and influenza in routine clinical practice» was conducted. The data analysis covers treatment results of 18 946 ambulatory patients aged 18–93 years with clinical diagnosis of ARVI or influenza in 262 centers in Russia, Moldova, Armenia and Georgia. One group of patients received treatment in accordance with approved and applicable in their country schemes of complex treatment of ARVI and influenza; other group included patients treated with the complex treatment including antiviral drug Kagocel (Russia). On each of 3 visits were evaluated clinical symptoms (in scores), the presence of bacterial aggravations, and the effectiveness of drug treatment including antibacterial therapy. **Results.** Bacterial aggravations were recorded in 8,3% cases, and systemic antibiotics were prescribed by doctors in 9,3% cases. The incidence of bacterial aggravations and administration of systemic antibiotics increased proportionally to the age of patients, severity of disease, times of first visit to the doctor and the start of treatment. Prescription of Kagocel in the complex treatment of ARVI and influenza contributes to reduction of number of bacterial aggravations in 1,65 times ($p < 0,01$) and decreases necessity of systemic antibiotic therapy in 1,51 times ($p < 0,01$), which leads to better disease outcome at various therapy start times. Maximum efficiency and fewer treatment aggravations were recorded for working age patients. **Conclusions.** Antiviral therapy has shown its effectiveness in the treatment of ARVI and influenza, its implementation leads to decrease of bacterial aggravations incidence.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infection, bacterial complications, antiviral therapy, Kagocel, antibacterial therapy.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп остаются в центре внимания клинической медицины, что связано с постоянно повторяющимися эпидемиями и значительными трудопотерями. Во время тяжелых эпидемий, вызываемых вирусом гриппа, в эпидемический процесс вовлекаются до 50% населения [1–3]. В России регистрируется 27,3–41,2 млн. случаев ОРВИ в год, доля которых достигает 95% в структуре всех инфекционных заболеваний [1, 4].

Интоксикация, а также другие последствия ОРВИ и гриппа могут стать причиной обострения уже имеющихся соматических (в т.ч. хронических) заболеваний и присоединения различных бактериальных инфекций, а в тяжелых случаях и смерти больных. От ОРВИ и гриппа ежегодно в мире умирают около 4,5 млн. человек, при этом на долю вируса гриппа приходится около 250 тыс. летальных исходов [3, 4]. В России при заболевании гриппом наиболее высокая частота госпитализаций

отмечается в возрастной группе от 18 до 64 лет, а летальность в отделениях реанимации достигает 46%. Основными причинами летального исхода являются тяжелое течение, сопровождающееся развитием одно- или двусторонних вирусных пневмоний, регистрирующихся у 30% взрослых госпитализированных пациентов, а также развитие бактериальных осложнений и полиорганной недостаточности [5]. Частота бактериальных осложнений, составляет по данным разных авторов от 7,5% до 23% [6–8].

Антибактериальная терапия для системного применения необходима в случае развития бактериальных осложнений. Также она рекомендуется с профилактической целью при тяжелых формах ОРВИ и гриппа пациентам с синуситами, ринитами, отитами и другими хроническими патологиями. При легком и среднетяжелом течении ОРВИ назначение антибиотиков не рекомендуется [9, 10], так как это может вызвать развитие лекарственной устойчивости возбудителей, а также замедлить процесс выздоровления

и ухудшить исход в связи с побочными и нежелательными явлениями антибиотикотерапии. Вопросы применения системных антибиотиков до сих пор остаются дискуссионными. Ряд авторов полагают, что роль бактериальной инфекции сильно переоценена, а назначение антибактериальной терапии происходит значительно чаще, чем требуется [11, 12].

Учитывая эпидемиологическую актуальность, ВОЗ подтверждает целесообразность вакцинации населения от гриппа. Однако постоянные изменения штаммов вирусов не позволяют заранее точно предсказать будущую угрозу. Это ставит под сомнение вакцинацию в качестве единственного патогенетически обоснованного метода профилактики гриппа. Поэтому поиск эффективных универсальных противовирусных препаратов остается по-прежнему актуальной задачей.

Для изучения эффективности существующих схем лечения ОРВИ и гриппа было проведено когортное многоцентровое международное

открытое неинтервенционное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» [13]. В результате исследования был получен большой массив данных, анализ которых позволяет структурировать и описать различные аспекты лечения респираторных заболеваний, вызванных вирусами ОРВИ и гриппа, основываясь на данных 18 946 пациентов. Целью настоящей работы является оценка частоты развития бактериальных осложнений и частоты назначения системных антибактериальных препаратов у пациентов с гриппом и ОРВИ с анализом эффективности противовирусного препарата Кагоцел. Основными задачами данной работы стали: изучение назначаемых при гриппе и ОРВИ лекарственных средств; анализ частоты осложнений ОРВИ и гриппа, требующих назначения системных антибиотиков (АБ), а также частоты назначения АБ, в т.ч. в зависимости от возраста пациентов и сроков начала лечения; изучение влияния препарата Кагоцел на частоту развития бактериальных осложнений и частоту назначения системных АБ с анализом групп АБ по международной классификации (коды АТХ); изучение исхода заболевания и сроков выздоровления в группах пациентов, получавших и не получавших препарат Кагоцел.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 18 946 пациентов, в том числе 8 085 мужчин (42,7%) и 10 861 женщин (57,3%), в возрасте от 18 до 93 лет (средний возраст $42,7 \pm 15,1$ лет, медиана 40 лет) с клинически установленным диагнозом гриппа или ОРВИ, проходивших амбулаторное лечение в 262 лечебно-профилактических учреждениях России, Молдовы, Армении и Грузии. 79,6% ($n=15\ 087$) человек были трудоспособного возраста (согласно ТК РФ: женщины до 55 лет, мужчины до 60 лет), 20,4% ($n=3\ 859$) пациентов были пенсионного возраста. Обращение за медицинской помощью на 1–2 сутки заболевания (раннее) было зарегистрировано в

76,8% ($n=14\ 555$) случаях, включая 7 437 (39,3%) пациентов, обратившихся и начавших получать соответствующее лечение с 1-х суток заболевания. На 3 день и позднее с момента появления первых симптомов гриппа и ОРВИ к врачу обратилось 4 391 (23,2%) человек, которые были отнесены к подгруппе позднего обращения.

По окончании исследования для анализа результатов пациенты были разделены на группы в зависимости от назначенной противовирусной терапии. Одна группа была сформирована из пациентов, которые получали комплексное лечение ОРВИ и гриппа по схемам, применяемым в этих странах (группа сравнения, $n=1\ 680$), другая группа дополнительно в составе комплексного лечения получала противовирусный препарат Кагоцел ($n=17\ 266$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания и срокам обращения за медицинской помощью.

Согласно протоколу исследования, анализировались данные 3 визитов пациента к врачу без регламентирования промежутков времени между ними. В среднем 2-й визит проводился через 3 суток (при межквартильном интервале 3/4 день), 3-й визит – через 6 дней после первого (при межквартильном интервале 5/8 день). На каждом визите осуществлялась оценка состояния пациентов с регистрацией выраженности клинических симптомов (температура тела, озноб, слабость, боль в мышцах и/или суставах, ринит, зуд в горле, кашель, склерит/конъюнктивит, головная боль), проводилось измерение артериального давления и числа сердечных сокращений. Выполнялась оценка назначенной в динамике лекарственной терапии, а также оценка осложнений, требующих назначения системных антибиотиков.

Этические вопросы. Проведение исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» на территории РФ было одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этиче-

ской экспертизе клинических исследований. Оно получило одобрение Локального этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет». Проведение исследования FLU-EE в Армении, Грузии и на территории Молдовы было одобрено «Фрайбургским международным Этическим Комитетом», на территории Армении исследование получило также одобрение Комитета по Этике Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци. В Грузии исследование было одобрено «Национальным центром контроля заболеваний и общественного здоровья».

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот (абс, %), количественных – медиана (Me), средне \pm стандартное отклонение, а также нижний и верхний квартиль в случае, когда параметр имел функцию распределения, далекую от нормального. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова-Смирнова от теоретически нормального распределения был выше 0,05. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна-Уитни, для множественного сравнения – Краскелла-Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения – Фридмана. Количественные данные с нормальным распределением оценивали с помощью теста Стьюдента, а также Ньюмана-Кейлса для множественных сравнений. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат Пирсона, анализ таблиц сопряженности).

Таблица 1. Частота принимаемых лекарственных средств, классифицируемых по первому уровню кода АТХ

Группа лекарственных средств		Абс. (n)	%
A	Пищеварительный тракт и обмен веществ	2 085	11,0
B	Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	444	2,3
C	Сердечно-сосудистая система	1 643	8,7
D	Лечение заболеваний кожи (дерматология)	351	1,9
G	Мочеполовая система и половые гормоны	20	0,1
H	Гормональные препараты	47	0,2
J	Противомикробные для системного использования	17 680	93,3
L	Противоопухолевые и иммунные препараты	217	1,2
M	Костно-мышечная система	2 663	14,1
N	Нервная система	4 783	25,2
R	Дыхательная система	11 137	58,8
S	Органы чувств	170	0,9
V	Прочие препараты	51	0,3

Результаты

При анализе назначенной терапии было установлено, что число назначаемых препаратов варьировало от 1 до 11, в среднем (медиана) пациенты получали 3 препарата на протяжении всего исследования. Согласно международной классификации лекарственных средств по кодам АТХ, наиболее часто назначались препараты группы J (противомикробные средства для системного применения), их получали 17 680 человек (93,3%), а также препараты группы R (для лечения патологий дыхательной системы), которые были назначены 11 137 (58,8%) пациентам (табл. 1). На третьем месте по частоте назначались препараты группы N (нервная система; n=4 783; 25,2%) за счет входящих в эту группу жаропонижающих средств (анилинов), на четвертом – препараты группы M (костно-мышечная система; n=2 663; 14,1%) преимущественно за счет входящих в эту группу НПВС, назначаемых с той же целью; на пятом – препараты группы A (пищеварительный тракт и обмен веществ; n=2 085; 11,0%) за счет входящих в эту группу средств, предназначенных для лечения заболеваний полости рта и витаминов. Для лечения гриппа и ОРВИ использовали различные средства за исключением препаратов групп B, C, D, G, H, при этом

число одновременно получаемых препаратов варьировало от 1 до 8 (Me=3).

Системные антибиотики (АБ) были назначены 1 764 (9,3%) пациентам. Однако осложнения, требующие назначения АБ, были зарегистрированы у 1 580 (8,3%) пациентов. В числе осложнений в основном врачи чаще регистрировали бронхит и трахеобронхит, реже синусит, отит, ангину, пневмония была диагностирована лишь в 0,7% случаев, при этом большинство бактериальных осложнений течения ОРВИ и гриппа регистрировались на 2-м визите. АБ с профилактической целью (без диагностированного бактериального осложнения) были назначены 299 (1,6%) пациентам. В 115 (0,6%) случаях были зарегистрированы осложнения, требующие назначения АБ, однако пациентам их не назначили, в основном по причине добровольного отказа от антибиотикотерапии.

Наиболее часто врачи назначали препараты групп J01C (пенициллины, n=740/1 764; 42,0%) и J01F (макролиды, линкозамиды; n=686/1 764; 38,9%). Другие АБ для системного применения (тетрациклины – J01A, другие бета-лактамы – J01D, сульфаниламиды – J01E, производных хинолона – J01M, прочие АБ – J01X) назначались 341 пациенту (19,3%).

Среди препаратов пенициллинового ряда чаще был назначен амоксициллин (n=467/1 764; 25,9%), бета-лактамы пенициллины в сочетании с клавулановой кислотой назначали в 1,63 раза реже (n=281/1 764; 15,9%). Ампициллин был назначен лишь одному пациенту, при этом на 3 визите его сменили на амоксициллин. Сультамициллин получали 4 человека (0,2%).

Группу других бета-лактамов (J01D) применяли в 4,77 раза реже, чем АБ пенициллинового ряда (n=155/1 764; 8,8%). Среди других системных бета-лактамов антибиотиков чаще был назначен цефтриаксон (n=73/1 764; 4,1%) и цефиксим (n=68/1 764; 3,9%). Другие цефалоспорины применяли гораздо реже.

Группа J01F в основном представлена макролидами, среди которых лидирующую позицию занимал азитромицин (n=487/1 764; 27,6%) и кларитромицин (n=169/1 764; 9,6%). Значительно реже назначали джозамицин (n=21/1 764; 1,2%), спирамицин (n=3/1 764; 0,2%) и эритромицин (n=2/1 764; 0,1%). Линкозамиды (линкомицин) использовали в единственном случае.

Группа производных хинолона (J01M) применялась у 169 пациентов. Преимущественно она представлена фторхинолонами, из которых чаще назначали ципрофлоксацин (n=86/1 764; 4,9%) и ле-

вофлоксацин (n=75/1 764; 4,3%). Гемифлоксацин был назначен 3 пациентам (0,2%), другие представители группы J01M (офлоксацин, норфлоксацин, моксифлоксацин) использовались крайне редко (n=1/1 764; 0,1%).

Тетрациклины (J01A) были назначены всего 2 пациентам (0,11%), сульфаниламиды (J01E) – 8 (0,45%).

Прочие АБ для системного использования (группа J01X) были назначены 7 пациентам (0,4%), в том числе метронидазол (n=1/1 764; 0,1%), нитроксилин (n=1/1 764; 0,1%) и гидроксиметилхиноксалиндиоксид (n=5/1 764; 0,3%).

Предварительное микробиологическое исследование на определение чувствительности для подбора оптимальной антибиотикотерапии в большинстве случаев не проводилось, что в условиях амбулаторной практики часто наблюдается.

Частота развития бактериальных осложнений и частота назначения антибиотиков для системного использования при гриппе и ОРВИ увеличивалась пропорционально возрасту пациентов, тяжести заболевания, а также срокам начала лечения (рис. 1). Отсроченное начало лечения гриппа и ОРВИ (с 3 суток и позднее) по сравнению с ранним (на 1–2 суток заболевания) сопровождалось значимым ростом числа осложнений в 2,48 раза (с 6,2% до 15,4%) и частоты антибиотикотерапии в 2,41 раза (с 7,0% до 16,9%).

Среди пациентов, у которых на первом визите была установлена легкая степень тяжести, частота назначения системных антибиотиков составила 2,7%, средняя – 8,7%, тяжелая – 13,5% (p<0,001). Увеличение частоты назначения системных

АБ пропорционально возрасту (от 8,2% в трудоспособном до 13,7% в пенсионном) и, вероятно, может быть связано с сопутствующей хронической соматической патологией, сопровождающейся иммунными нарушениями. Наименьшее число осложнений гриппа и ОРВИ, требующих назначения АБ (менее 10%) зарегистрировано при начале лечения в первые три дня от момента появления клинических симптомов у пациентов в возрасте до 50 лет. Максимальное число осложнений, сопряженных с назначением системных АБ зарегистрировано при позднем начале лечения у пациентов старших возрастных групп.

В ходе исследования было установлено, что назначение противовирусного препарата Кагоцел способствует сокращению числа пациентов с бактериальными осложнениями гриппа и ОРВИ и частоты назначения системных антибактериальных препаратов. Так, осложнения, требующие назначения антибиотиков были зарегистрированы у 8,3% (n=1 580) пациентов, в том числе у 7,9% пациентов из группы Кагоцел (n=1 361) и 13,0% группы сравнения (n=219). Межгрупповое различие в 1,65 раза является значимым (p<0,001). Системные антибиотики были назначены в 8,9% (n=1 539) случаев в группе препарата Кагоцел и в 13,4% (n=225) случаев в группе сравнения, что в 1,51 раза больше (p<0,001).

Анализ частоты назначения системных АБ в зависимости от сроков начала лечения ОРВИ и гриппа показал (рис. 2), что при ранней терапии (1–2 суток от дебюта заболевания) в группе пациентов, получавших Кагоцел, частота назначения системных антибиотиков составила

6,6% (873/13 237), в то время как при отсутствии противовирусной терапии системные антибиотики были назначены 11,4% (150/1 318) пациентам, что статистически значимо в 1,73 раза больше (p<0,001). Наиболее существенная разница между группами выявлена среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью на 1-е сутки заболевания (5,9% в группе Кагоцел и 11,7% в группе сравнения; p<0,001). При позднем начале лечения (на 3–7 сутки) в группе Кагоцел частота назначения увеличилась до 16,5% (666/4 029). Однако в группе сравнения системные антибиотики были применены у 20,7% (75/362) пациентов, т.е. в 1,26 раза чаще (p=0,027).

Аналогичные позитивные результаты обнаружены при анализе частоты бактериальных осложнений в зависимости от сроков начала лечения (табл. 2). Среди пациентов, обратившихся к врачу на 1-е сутки заболевания, требующие назначения АБ, осложнения были зарегистрированы в 4,7% случаев в группе Кагоцел и в 11,2% случаев в группе сравнения, что в 2,38 раза больше (p<0,001). Назначение препарата Кагоцел приводило также к сокращению числа осложнений среди пациентов, обратившихся к врачу на 2-е сутки заболевания, в 1,63 раза (p<0,001), а начавших лечение с 3–7 суток – в 1,33 раза (p=0,009).

Анализ частоты бактериальных осложнений и назначения системных АБ в разных возрастных группах пациентов, показал, что Кагоцел эффективен в любом возрасте (рис. 3). Осложнения, требующие назначения АБ, реже были зарегистрированы у пациентов трудоспособного возраста – 6,9% (962/13 862)

Таблица 2. Частота бактериальных осложнений в исследуемых группах в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью

		Гр. сравнения	Кагоцел	p	Итого
1-е сут.	Осложнения	77 (11,2%)	317 (4,7%)	<0,001 $\chi^2=52,88$	394 (5,3%)
	Без осложнений	609 (88,8%)	6 433 (95,3%)		7 042 (94,7%)
2-е сут.	Осложнения	70 (11,1%)	439 (6,8%)	<0,001 $\chi^2=16,2$	509 (7,2%)
	Без осложнений	561 (88,9%)	6 047 (93,2%)		6 608 (92,8%)
≥3-и сут.	Осложнения	72 (20,0%)	605 (15,0%)	0,009 $\chi^2=6,29$	677 (15,4%)
	Без осложнений	288 (80,0%)	3 424 (85,0%)		3 712 (84,6%)

в группе Кагоцела и у 11,9% пациентов (146/1 222) группы сравнения, что в 1,72 раза чаще ($p < 0,001$). У женщин старше 55 лет и мужчин старше 60 лет осложнения были в 11,7% (399/3 403) и 16,0% (73/455) случаях соответственно ($p = 0,006$). АБ пациентам трудоспособного возраста были назначены в 7,8% (1 087/13 862) случаях в группе пациентов, получавших Кагоцел, а в группе сравнения – 12,0% (147/1 222), что в 1,54 раза больше ($p < 0,001$). Пациенты пенсионного возраста АБ получали чаще – 13,3% (452/3 403) в группе Кагоцела и 17,1% (78/455) в группе сравнения, что в 1,29 раза больше ($p = 0,017$).

Назначение препарата Кагоцел привело к сокращению применения всех групп системных АБ ($p < 0,001$), особенно пенициллинов и непенициллиновых бета-лактамов (см. табл. 3). Так, пенициллины получали 3,7% (637/17 266) пациентов из группы Кагоцела и 6,1% (103/1 680) пациентов группы сравнения, что достоверно в 1,65 раза чаще. В большей степени при назначении Кагоцела отмечено снижение назначения амоксициллина (в 2,18 раза с 4,8% до 2,2%; $p < 0,01$). Частота назначения бета-лактамов пенициллинов в обеих группах была сопоставимой, но другие бета-лактамы АБ получали 0,7% (119/17 266) пациентов из группы Кагоцела и 2,1% (36/1 680) пациентов группы сравнения, что достоверно в 3 раза больше. В частности, при назначении Кагоцела установлено уменьшение применения цефтриаксона в 4 раза с 1,2% до 0,3% ($p < 0,05$). Зарегистрирована также тенденция к сокращению частоты назначения макролидов в 1,08 раза.

Включение препарата Кагоцел в состав терапии гриппа и ОРВИ приводило к улучшению клинической картины заболевания, что выражалось в более существенном и опережающем группу сравнения регрессе различных симптомов заболевания и, соответственно, скорейшем выздоровлении (рис. 4).

В группе сравнения полное купирование всех симптомов гриппа и ОРВИ зарегистрировано в 70,8% случаев, а в группе Кагоцела – 77,9%, что в 1,10 раза больше ($p < 0,001$). Выздоровление пациентов трудоспособного возраста наступало быстрее. Уже к 2 визиту полное купирование всех симптомов гриппа и ОРВИ было зарегистрировано

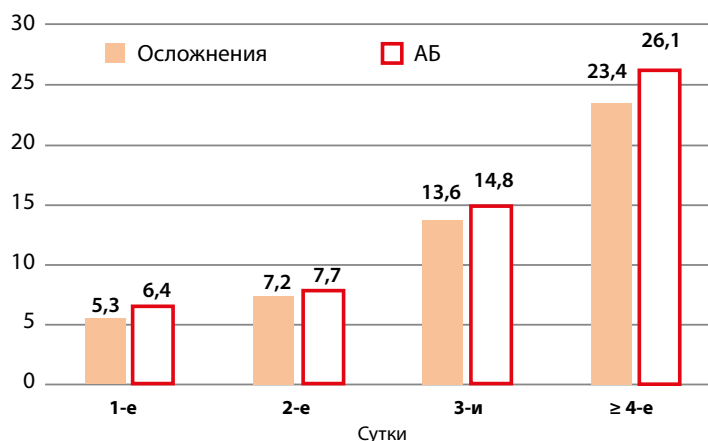


Рисунок 1. Частота развития бактериальных осложнений и назначения системных антибиотиков в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью и начала лечения ($p < 0,001$; χ^2)

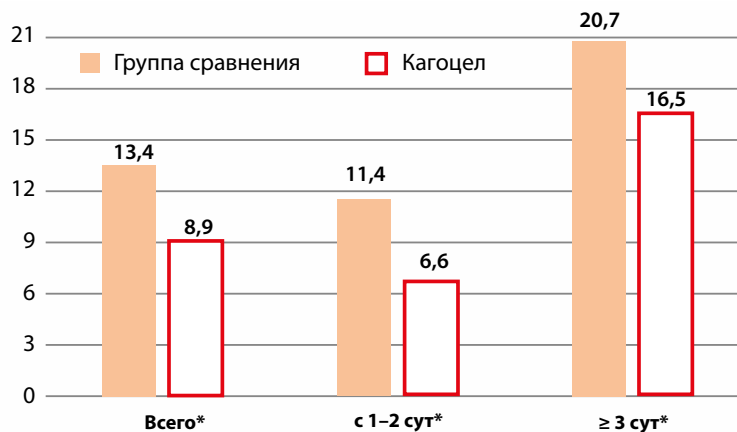


Рисунок 2. Частота назначения системных антибактериальных препаратов в группах пациентов, принимавших и не принимавших препарат кагоцел, в т.ч. в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью (%; * – разница между группами при $p < 0,05$; χ^2)



Рисунок 3. Частота бактериальных осложнений и частота назначения системных антибиотиков в группах пациентов разного возраста, принимавших и не принимавших препарат кагоцел (%; * – разница между группами при $p < 0,05$; χ^2)

в 9,4% случаев, включая 5,5% пациентов группы сравнения и у 9,7% (в 1,76 раза больше) пациентов трудоспособного возраста, принимавших Кагоцел. К 3 визиту остаточные явления были в 17,3% и 15,7% случаях соответственно. Неблагоприятный исход (определялся как неполное купирование всех симптомов заболевания) был установлен в 5,3%

случаев, включая 11,6% пациентов группы сравнения и 4,8% (в 2,52 раза меньше) в группе Кагоцела ($p < 0,001$). Назначение Кагоцела также способствовало улучшению исходов заболевания среди пациентов пенсионного возраста ($p < 0,05$), однако частота неблагоприятного исхода у них была выше в 13,6% случаях в группе сравнения и в 8,4% случаях (в 1,62 раза

реже) в группе препарата Кагоцел (см. табл. 4).

В среднем сроки выздоровления у пациентов группы Кагоцел составили $7,23 \pm 1,75$ суток от начала заболевания, в группе сравнения – $7,34 \pm 1,87$ суток ($p = 0,070$) при значимом сокращении сроков у фоново тяжелых больных в среднем на 1 день с 8 суток ($7,84 \pm 1,81$) до 7 дней ($7,32 \pm 1,67$) ($p < 0,01$).

Таблица 3. Антибактериальные препараты для системного применения у пациентов, принимавших и не принимавших кагоцел ($p < 0,001$; χ^2)

Группа	МНН	код АТХ	Всего назначено антибиотиков (n=1764)	Группа сравнения (n=1680)	Кагоцел (n=17 266)
Тетрациклины	Доксициклин	J01AA02	2	0 (0,00%)	2 (0,01%)
	Амоксициллин	J01CA04	454	81 (4,8%)	373 (2,2%)
	Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CR02	279	21 (1,3%)	258 (1,5%)
Пенициллины, в т.ч. бета-лактамы	Ампициллин, Амоксициллин	J01CA01, J01CA04	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Амоксициллин, Амоксициллин + Клавулановая кислота	J01CA04, J01CR02	2	1 (0,06%)	1 (0,01%)
	Сультрамициллин	J01CR04	4	0 (0,00%)	4 (0,02%)
Итого			740	103 (6,13%)	637 (3,69%)
Другие бета-лактамы	Цефазолин	J01DB04	3	2 (0,1%)	1 (0,01%)
	Цефуросим	J01DC02	10	9 (0,5%)	1 (0,01%)
	Цефтриаксон	J01DD04	73	20 (1,2%)	53 (0,3%)
	Цефиксим	J01DD08	68	4 (0,2%)	64 (0,4%)
	Меропенем	J01DH02	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
Итого			155	36 (2,14%)	119 (0,69%)
Сульфаниламиды, макролиды, линкозамиды	Сульфаметоксазол + Триметоприм	J01EE01	8	5 (0,3%)	3 (0,02%)
	Эритромицин	J01FA01	2	1 (0,06%)	1 (0,01%)
	Спирамицин	J01FA02	3	3 (0,2%)	0 (0,00%)
	Джозамицин	J01FA07	21	3 (0,2%)	18 (0,1%)
	Кларитромицин	J01FA09	169	7 (0,4%)	162 (0,9%)
	Азитромицин	J01FA10	487	50 (3,0%)	437 (2,5%)
	Линкомицин	J01FF02	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
Азитромицин, Кларитромицин	J01FA10, J01FA09	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)	
Итого			684	65 (3,87%)	619 (3,59%)
Производные хинолона	Офлоксацин	J01MA01	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Ципрофлоксацин	J01MA02	86	8 (0,5%)	78 (0,5%)
	Норфлоксацин	J01MA06	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Левифлоксацин	J01MA12	75	6 (0,4%)	69 (0,4%)
	Моксифлоксацин	J01MA14	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
	Гемифлоксацин	J01MA15	3	0 (0,00%)	3 (0,02%)
Итого			167	15 (0,89%)	152 (0,88%)
Другие АБ	Метронидазол	J01XD01	1	1 (0,06%)	0 (0,00%)
	Нитроксолин	J01XX07	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	J01XX	3	0 (0,00%)	3 (0,02%)
Комбинации АБ разных групп	Гидроксиметилхиноксалиндиоксид, Азитромицин	J01XX, J01FA1	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Гидроксиметилхиноксалиндиоксид, Левифлоксацин	J01XX, J01MA12	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)
	Азитромицин, Левифлоксацин	J01FA10, J01MA12	1	0 (0,00%)	1 (0,01%)

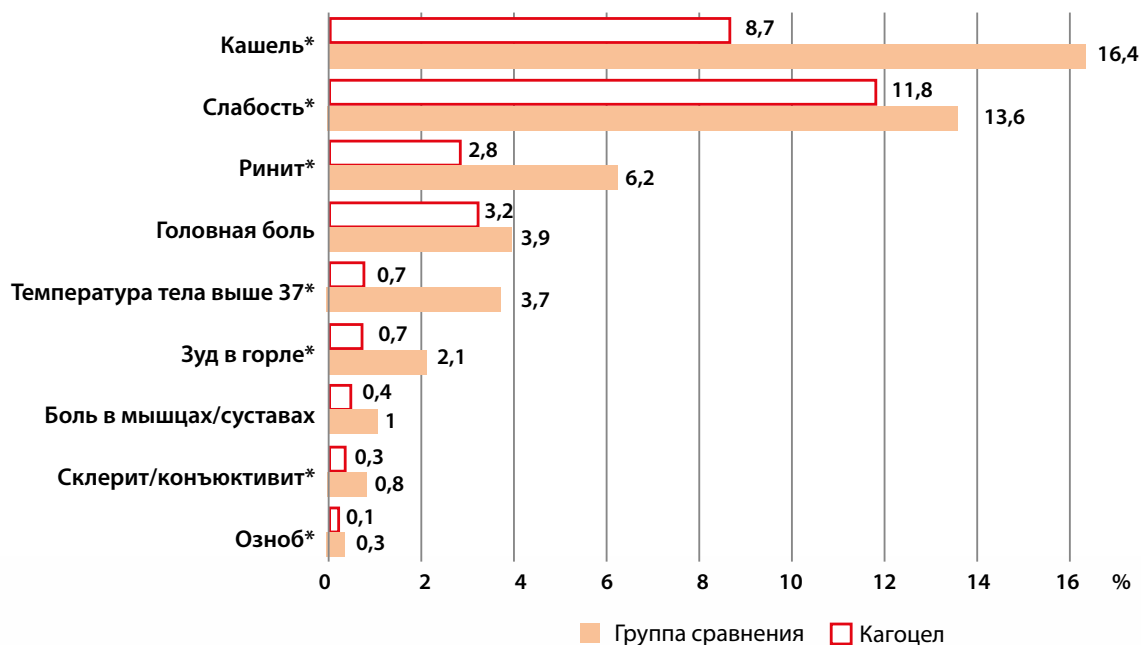


Рисунок 4. Клиническая симптоматика гриппа и ОРВИ на 3-м визите у пациентов обеих групп (* – различие между группами при $p < 0,05$; χ^2)

Таблица 4. Исход гриппа и ОРВИ у пациентов разного возраста, принимавших и не принимавших препарат кагоцел (n, %; $p < 0,05$)

Возраст	Исход	Группа сравнения	Кагоцел	Всего
Трудоспособный ($p < 0,001$)	Полное выздоровление к 2 визиту	67 (5,5%)	1 348 (9,7%)	1 415 (9,4%)
	Полное выздоровление к 3 визиту	802 (65,6%)	9 670 (69,8%)	10 472 (69,4%)
	Наличие на 3-м визите 1–2 легких симптомов легкой степени	211 (17,3%)	2 181 (15,7%)	2 392 (15,9%)
	Наличие на 3 визите 1–2 симптомов средней или тяжелой степени выраженности	142 (11,6%)	663 (4,8%)	805 (5,3%)
Пенсионный ($p = 0,047$)	Полное выздоровление к 2 визиту	19 (4,2%)	171 (5,0%)	190 (4,9%)
	Полное выздоровление к 3 визиту	300 (65,9%)	2 256 (66,3%)	2 556 (66,3%)
	Наличие на 3-м визите 1–2 симптомов легкой степени	74 (16,3%)	692 (20,3%)	766 (19,9%)
	Наличие на 3 визите 1–2 симптома средней или тяжелой степени выраженности	62 (13,6%)	284 (8,4%)	344 (8,9%)

Обсуждение результатов

Системные антибиотики, назначение которых как правило связано с присоединением бактериальных осложнений ОРВИ и гриппа, были назначены врачами в условиях амбулаторного лечения в 9,3% случаях. При этом показания в виде осложнений, требующие назначения АБ, были зарегистрированы реже (8,3%), причем бактериальная пневмония диагностирована лишь в 0,7% случаев. Таким

образом, несмотря на растущую резистентность к антибиотикам и доказанную нецелесообразность назначения АБ при острых респираторных вирусных инфекциях, подобная тактика продолжается, хотя и в не столь большом проценте. Это может отражаться на ухудшении исходов и увеличении сроков терапии ОРВИ и гриппа (а также сроков нетрудоспособности) на фоне необоснованного удорожания стоимости лечения. Полученные данные согласуются

с мнением некоторых ученых, считающих необоснованность полипрагмазии в отношении антибиотикотерапии при респираторных вирусных инфекциях [11, 12]. Наиболее часто назначаются АБ широкого спектра действия азитромицин и амоксициллин, что может быть связано с отсутствием проведения своевременного и адекватного микробиологического исследования.

Частота развития бактериальных осложнений и частота

назначения антибиотиков для системного использования при ОРВИ и гриппе увеличивается пропорционально возрасту пациентов, наличия у них соматических заболеваний, тяжести настоящего вирусного заболевания, а также срокам начала лечения. Учитывая то, что отдаление сроков обращения за квалифицированной медицинской помощью прямо коррелирует с тяжестью [13], целесообразным является пропаганда раннего начала этиотропной патогенетически обоснованной противовирусной терапии.

Назначение противовирусного препарата Кагоцел в составе комплексного симптоматического лечения ОРВИ и гриппа способствует значительному сокращению числа бактериальных осложнений в 1,65 раза, а также снижению назначений системной антибактериальной терапии в 1,51 раза, что приводит к улучшению исхода заболевания, ускорению регресса симптомов и сроков выздоровления. Следует подчеркнуть, что на фоне приема препарата Кагоцел было зарегистрировано снижение частоты назначения таких АБ, как пенициллины и различные бета-лактамы (в т.ч. амоксициллин, амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой, цефтриаксон). Значимая эффективность зарегистрирована при различных сроках начала терапии (1-е, 2-е и ≥ 3 сутки), что говорит о целесообразности применения Кагоцела даже при запоздалом начале лечения. Важно отметить, что максимальная эффективность зарегистрирована у лиц трудоспособного возраста, что может быть связано с увеличением в группе пациентов пенсионного возраста больных с тяжелой соматической патологией.

Благодарности

Авторы статьи благодарят всех исследователей, принявших участие в наблюдательной программе «Лечение ОРВИ и гриппа

в рутинной практике (FLU-EE)»: Айрумян С.А., Акопян С.Ш., Амбарцумян Л.С., Анисимова Н.В., Арвеладзе Ц., Архипова Н.М., Атоян Р.К., Афанасьева С.А., Бабуренкова Т.Д., Бадиул А., Бакалу В., Барбакадзе М., Басков В.Л., Бахшян К.А., Беглица Л., Бойко И.Н., Большакова Т.В., Борисевич Г.Г., Борисенко Ю.В., Бородин Т.К., Боярко Г.А., Брежнева С.В., Бушева С.Н., Вакула И.В., Васильева Т.В., Васина Е.М., Вахитова З.Р., Веденева О.И., Векшина В.А., Виноградова Г.Н., Вишняков А.С., Воронюк Е., Вострухина М.Н., Вульфвич И.В., Вязанкина Ю.В., Гарибян А., Гаспарян Р.Г., Геворгян Ж.К., Гейисова Е.В., Герр И.Е., Гилмуллина Ф.С., Гогаладзе Н., Голованова Е.Е., Голованова Н.В., Горелова М.С., Горкавцева О.Ю., Гребельская Т.П., Грекова Л.И., Григорьева И.Г., Григорян М.Н., Григорян Н.А., Григорян Н.С., Грядяева Л.Л., Гришина Е.В., Громацкий Е., Грушко В., Гукасян Н., Гульбина Е.Г., Гурьева Т.Н., Гусева И.Е., Давлетшина М.М., Давоян Т.З., Дарбинян С.В., Дашкевич О.В., Дгебуадзе Н., Девидына О.В., Дзадзамия Н., Добрынинский Д.А., Дюкова В.В., Егиазарян Р.С., Егорова С.В., Ежова Г.Ю., Елисеенко Л.Ф., Жезлова Г.А., Жмуровская Т.Д., Завидей К., Завозина Л.А., Загребнева Н.И., Заерова Л.М., Закарян С.С., Закирова А.М., Залялов М.А., Замятина Л.Л., Захарова И.Г., Захарова О.С., Зограбян Д.А., Зонина С.В., Игнатьева А.Л., Идрисов И.Р., Идрисова З.Д., Илуридзе Н., Ильин А.А., Ишимбаев И.Р., Ишимбаева А.Х., Карагезян Л.В., Карапетян А.В., Карапетян Л.С., Карапетян М.Г., Квернадзе М., Кейдер Е.В., Киприянова Е.В., Кириллова М.Н., Киронда О., Киселева Е.В., Клокова Т.А., Ковалева Л.Н., Кожухова Е., Козарь Е., Колосовская А.А., Копысова Г.Н., Коробицына О.А., Костарев О.В., Котикова Г.А., Круглова Н.В., Крячко Е.Г., Кспоян С.Т., Кудрякова Н.А., Кудряшова Н.О., Кузнецова С.М., Кузьмина Н.И.,

Кулиббетова Л.А., Кутян Т.А., Кушникова А.Р., Ларина В.К., Левова О.Н., Левченко Г.И., Ломжева Л.М., Лукина Н.Ф., Лунгу Л., Львова С.М., Малыгина В.А., Малышева А., Маннанова А.Н., Манукян А.К., Маринюк И., Марченко Е.А., Махсудян Н.А., Меликян В.С., Меньшикова Г.Н., Михайленко А.В., Мкртчян Н.Ю., Можина Л.Н., Мозина Л.В., Мусатова Л.А., Мындрияну Ю., Назарова Т.А., Накудашвили Е., Насртдинов Р.Р., Настас И., Нахпетян М.М., Никулина И.В., Новак В., Новак Л., Нургалева Л.А., Оганисян Н.Р., Одинцова Т.А., Озерчук А.А., Озерчук Г.Ф., Орехова Е.Э., Орлова В.Ф., Осинцева О.В., Осипова Е.В., Панфилова И.Ю., Панфилова Л.А., Папоян Ж., Парахина В.В., Печерская М.Н., Пирцхелаури Е., Пистун О., Плачинта Н., Позднякова О.Ю., Полторацкая Е.В., Полякова Л.Г., Попова О.А., Прокудина И.А., Прыгунова Т.С., Пустынская М.С., Раменская Т.Е., Распопов А.С., Рубенкова А.А., Руснак А., Руснак О., Рыбичкая Т.С., Рязанова Н.В., Саакян Л.Б., Савельева О.В., Савинкина Н.В., Семовских Н.А., Серикова С.П., Серобян С.С., Серякова И.В., Сикорская Л., Симонина А.В., Ситников И.Г., Слесарева Д.С., Смирнова В.В., Смоль Д., Соколова Е.И., Сокурова Г.А., Сорокина Э.А., Соселия И., Софин А.Б., Стефанко О.М., Стульникова О.В., Сырбу В., Таболина Е.Е., Тадевосян Л.К., Татаренко Е.М., Ташник Л., Тернавский С.Н., Тетерина И.А., Тимофеева Л.Н., Тимошенко А.И., Тимошенко Е.В., Тишенко Е., Токарева К.А., Топчий Е.Е., Тороян Г.А., Тростина С., Угарова Е.А., Урвант О.В., Уткина О.В., Уткина И.И., Ушатый А.А., Федотова Н.В., Федотова О.П., Филипенко С.С., Хартукова С.Ю., Харченко О.А., Хачатрян С.Ю., Хведынич А.С., Хотеевкова Н.В., Храброва С.Л., Царева Т.В., Черневская Т., Чернышева М.В., Шакирова В.Г., Шмидько С.В., Шуликина О.В., Яким Л. ■

кагоцел®

противовирусное средство



Работает ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ

Противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей с 3 лет

Показания и противопоказания. Кагоцел® применяется у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторно-вирусных инфекциях (ОРВИ), а также неспецифиче- ских герпесах у взрослых.

Способ применения и дозы. Для гриппа и ОРВИ. Для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых назначают в первые дни — по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие дни — по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс — 18 таблеток, длительность курса — 4 дня. Профилактическое применение 7-дневным курсом для детей — по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней герпеса, острым или хроническим. Длительность профилактического курса — от одной недели до начальной стадии. Для лечения герпеса у взрослых назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс — 30 таблеток, длительность курса — 5 дней. Для лечения гриппа и ОРВИ детьми в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые дни — по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие дни — по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс — 6 таблеток, длительность курса — 4 дня. Для лечения гриппа и ОРВИ детьми в возрасте от 6 лет назначают в первые дни — по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие дни — по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс — 10 таблеток, длительность курса — 4 дня. Профилактическое применение Кагоцел® у детей в возрасте от 3 лет проводят 7-дневным курсом для детей — по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней герпеса, острым или хроническим. Длительность профилактического курса — от одной недели до начальной стадии.

Побочные эффекты. Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или вы заметили любые другие необычные эффекты, на указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Противопоказания. Беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Способ упаковки. Для длительного лечебного эффекта препарат Кагоцел® выпускают в виде таблеток для рассасывания.

Взаимодействие и совместимость препарата. Кагоцел® совместим с антибиотиками, противовирусными и другими средствами. В связи с отсутствием наблюдений клинических данных Кагоцел® не рекомендуется применять в период беременности и лактации.

Разовая стоимость: 600 рублей.

После приема препарата обязательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационный №1339 от 24.07.2017 до 18.02.2021. Регистрационный удостоверение РК-00-001339 от 18.02.2018 до 18.02.2021. Подробную информацию вы можете получить на сайте www.kagocel.ru

Производитель: ООО «СИНТЕКАРМ», Россия, ИЖСЗ, Набережные Челны, с. Обманки, Коммунальный, д. 11. Тел.: +7 (8552) 90-990; факс: +7 (8552) 90-990.

Импортер регистрационного удостоверения: ООО «ИМПЕРИЯ ПЛЮС», Россия, 125080, Москва, ул. Академическая 15/1, д.12. Тел./факс: +7 (800) 761-42-02.

Юридический представитель в Республике Казахстан: ТОО «Империум Фармацевтикалс» компания «ИЭП», ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Мухометовый, д. 54. Тел./факс: +7 (727) 323-21-02.

Список литературы

1. Львов Н.И., Лихопоев В.П. Острые респираторные заболевания. Руководство по инфекционным болезням: 4-е изд., доп. и перер. – СПб.: Фолиант, 2011. – 2: III: 7–122. / Lvov N.I., Lihopoenko V.P. Ostrye respiratornye zabolevaniya. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam: 4-e izd., dop. i perer. – SPb.: Foliant, 2011. – 2: III: 7–122. [in Russian]
2. Романова И.В., Суздальцев А.А. Грипп. – Самара: ООО «Издательство Ас Гард», 2013. / Romanova I.V., Suzdal'cev A.A. Gripp. – Samara: ООО «Izdatel'stvo As Gard», 2013. [in Russian]
3. Еропкин М.Ю., Карпова Л.С., Коновалова Н.И., Лобова Т.Р., Петрова П.А., Щеканова С.М. Грипп в сезоне 2014–2015 гг. в России: эпидемиология и свойства вирусов. Эпидемиол. инфекц. Бол. – 2015; 20: 6: 4–11. / Eroпкиn M. Ju., Karpova L.S., Konovalova N.I., Lobova T.G., Petrova P.A., Shhekanova S.M. Gripp v sezone 2014–2015 gg. v Rossii: jepidemiologija i svojstva virusov. Jepidemiol. infekc. Bol. – 2015; 20: 6: 4–11. [in Russian]
4. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». – М.: ФГУ Центр гигиены и эпидемиологии, 2011. / Gosudarstvennyj doklad «O sanitarno-jepidemiologicheskoj obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2010 godu». – M.: FGU Centr gigiyeny i jepidemiologii, 2011. [in Russian]
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Р., Кириллова Е.С., Трушаква С.В. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности эпидемии гриппа 2015–2016 гг.: доминирование вируса гриппа А (H1N1) pdm09 в России и странах северного полушария. Вопр. вирусол. – 2016; 61: 4: 159–166. / Lvov D.K., Burceva E.I., Kolobuhina L.V., Fedjakina I.T., Kirillova E.S., Trushakova S.V. i dr. Virusologicheskie, jepidemiologicheskie, klinicheskie, molekularno-geneticheskie osobennosti jepidemii grippa 2015–2016 gg.: dominirovanie virusa grippa A (H1N1) pdm09 v Rossii i stranah severnogo polusharija. Vopr. virusol. – 2016; 61: 4: 159–166. [in Russian]
6. Казюкова Р.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В., Алеев А.С. Сравнительная оценка эффективности двух противовирусных препаратов в лечении гриппа и ОРВИ у детей 6–12 лет. Педиатрия. – 2015; 6: 105–112. / Kazjukova T.V., Radcig E.Ju., Pankratov I.V., Aleev A.S. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti dvuh protivovirusnyh preparatov v lechenii grippa i ORVI u detej 6–12 let. Pediatrija. – 2015; 6: 105–112. [in Russian]
7. Кокорева С.П., Сахарова Л.А., Куприна П.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей. Вопр. современ. педиатр. – 2008; 7: 1: 47–50. / Kokoreva S.P., Saharova L.A., Kuprina N.P. Jetiologicheskaja harakteristika i oslozhnenija ostrыh respiratornyh infekcij u detej. Vopr. sovremen. pediater. – 2008; 7: 1: 47–50.
8. Скворцов В.В., Румаренко А.В., Скворцова Е.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения гриппа. Поликлиника, инфекц. бол. – 2012; 2: 104–107. / Skvorcov V.V., Tumarenko A.V., Skvorcova E.M. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lechenija grippa. Poliklinika, infekc. bol. – 2012; 2: 104–107. [in Russian]
9. Купченко А.Н., Понезева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. Архив внутр. мед. – 2016; 27: 1: 6–12. / Kupchenko A.N., Ponezheva Zh.B. Sovremennye principy diagnostiki i lechenija ORVI. Arhiv. vnutr. med. – 2016; 27: 1: 6–12.
10. Романцов М.А. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. – М.: Гэотар Медиа, 2014. / Romancov M.A. Respiratornye zabolevaniya u chasto bolejuushhих detej. – M.: Gjeotar Media, 2014. [in Russian]
11. Нисевич Л.Л., Волков К.С., Алексеева А.А., Ромилова А.Ю., Баранник В.А., Эфендиева К.Е. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. Вопр. современ. педиатр. – 2015; 14: 1: 64–69. / Nisevich L.L., Volkov K.S., Alekseeva A.A., Tomilova A.Ju., Barannik V.A., Jefendieva K.E. Podhody k terapii ostrыh respiratornyh infekcij i grippa pri sezonnom uvelichenii zabolevaemosti. Vopr. sovremen. pediater. – 2015; 14: 1: 64–69. [in Russian]
12. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций. – М.: Континент-Пресс, 2008. / Tatochenko V.K. Antibiotiko- i himioterapija infekcij. – M.: Kontinent-Press, 2008. [in Russian]
13. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замятина Л.Л. и др. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). Тер. архив. – 2016; 11: 61–68. / Fazylov V.H., Sitnikov I.G., Silina E.V., Shevchenko S.B., Mozhina L.N., Zamjatina L.L. i dr. Lechenie bol'nyh ORVI i grippom v povsednevnoj klinicheskoj praktike (rezul'taty mnogocentrovogo mezhdunarodnogo nabljudatel'nogo issledovanija FLU-EE). Ter. arhiv. – 2016; 11: 61–68. [in Russian]

Впервые опубликовано в журнале «Антибиотики и химиотерапия», №61 (11–12), 2016 г., стр. 3–11.

GINA 2019: обновленные рекомендации



Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения во всем мире, которая не только затрагивает все возрастные популяционные группы, но и характеризуется ростом распространенности в странах с низким уровнем доходов. БА, помимо значительных расходов на лечение и у пациентов, и у общества в целом, часто становится причиной смерти больных, в том числе молодого возраста. В свою очередь, медицинские работники при лечении астмы сталкиваются со многими проблемами из-за особенностей местных условий, разного доступа к ресурсам и возможностей национальных систем здравоохранения. Поэтому Глобальная стратегия по управлению и профилактике астмы (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA), призванная повысить осведомленность медицинских работников и общества об этом заболевании, ежегодно публикует обновленные рекомендации, где отражены новые доказательства, полученные в ходе исследований БА. Актуальность ежегодно публикуемых рекомендаций GINA состоит в комплексном подходе, который можно адаптировать не только к местным условиям, но и к отдельным пациентам.

В 2019 г. отчет GINA отображает наиболее важные за последние 30 лет изменения в лечении БА.

Ключевые изменения в отчете GINA 2019

- С целью безопасности терапии GINA больше не рекомендует начинать лечение только β_2 -агонистами короткого действия (КБА). Хотя препараты этой группы и обеспечивают кратковременное облегчение симптомов астмы, существуют убедительные доказательства, что применение КБА не предотвращает серьезные обострения, а регулярное или частое использование этих препаратов увеличивает риск обострений.
- Сегодня для контроля симптомов и снижения риска серьезных обострений всем взрослым и подросткам с БА рекомендуется использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС) либо по требованию (при легкой форме астмы), либо ежедневный контроль симптомов при помощи низких доз ИКС.

Главные изменения рекомендаций GINA 2019 в лечении легкой формы астмы (варианты терапии):

- низкодозированные комбинации ИКС/формотерол по требованию; если данная комбинация недоступна, используют низкодозированные ИКС при каждом применении КБА;
- постоянно ИКС или комбинация ИКС/ДБА плюс КБА по требованию;

- поддерживающая терапия с помощью комбинации ИКС/формотерол: при этом используют низкодозовые комбинации будесонид/формотерол или беклометазона дипропионат (БДП)/формотерол.

Почему GINA изменила свои рекомендации в отношении легкой формы астмы? Новые рекомендации представляют собой обобщение 12-летних отчетов GINA по получению доказательств улучшения менеджмента легкой астмы. При этом целями данных рекомендаций стали:

- снижение риска серьезных обострений и смерти, связанных с астмой (в том числе у пациентов с легкой формой БА);
- обеспечение постоянной информированности пациентов и медицинских работников о лечении астмы, включая профилактику обострений, независимо от тяжести данного заболевания;
- профилактика зависимости пациента от КБА на ранних стадиях астмы.

Почему появились опасения относительно монотерапии КБА? На протяжении последних более чем 50 лет, когда БА считали заболеванием, которое в первую очередь проявляется бронхоспазмом, во многих рекомендациях предлагалось лечить ее только по мере необходимости. Однако сегодня известно, что у большинства пациентов даже с периодическими или редко возникающими симптомами астмы развивается хроническое воспаление дыхательных путей. И хотя КБА обеспечивают быстрое облегчение симптомов, связанных с затруднением дыхания, монотерапия этой группой препаратов ассоциируется с повышенным риском обострений астмы и снижения легочной функции. Кроме того, постоянное использование КБА увеличивает аллергизацию и воспаление дыхательных путей. Установлено, что чрезмерное (≥ 3 аэрозольных флакона в год) применение КБА связано с повышенным риском серьезных обострений, а использование ≥ 12 аэрозольных флаконов в год – с повышенным риском смерти от астмы.

Приводим некоторые разделы из опубликованного организаторами GINA краткого изложения отчета за 2019 год, предназначенного для специалистов первичного звена медицинской помощи. Следует отметить, что указанное руководство не содержит всей информации, необходимой для лечения БА (например, данные о безопасности терапии), поэтому организаторы GINA напоминают медицинским работникам о необходимости использования полного отчета 2019 года наряду с собственным клиническим опытом, а также в соответствии с адаптированными национальными рекомендациями и руководствами.

Что мы сегодня знаем об астме

БА – распространенное тяжелое заболевание, сопровождаемое респираторными симптомами, ограничивающими активность, а также обострениями, которые иногда требуют срочного медицинского вмешательства и потенциально могут быть смертельными.

К счастью, БА можно эффективно лечить, и большинство пациентов могут добиться хорошего контроля над симптомами заболевания. При хорошо контролируемой астме пациенты могут:

- избегать неприятных симптомов в течение дня и ночи;
- обходиться минимальным количеством медикаментов;
- вести продуктивный, физически активный образ жизни;
- иметь нормальную или почти нормальную функцию легких;
- избегать серьезных вспышек заболевания (приступов или обострений).

БА определяется по наличию следующих признаков:

- свистящее дыхание в результате затрудненного прохождения потока воздуха через суженные просветы дыхательных путей;
- ощущение давления в грудной клетке;
- экспираторная одышка, сопровождающаяся страхом невозможности выдохнуть воздух;
- персистирующий сухой мучительный кашель;
- хроническая дыхательная обструкция;
- ощущение паники, потливость.

Все эти симптомы связаны с затруднением выдоха вследствие бронхоспазма, утолщения стенки дыхательных путей и увеличения количества в них слизи. Существуют различные типы астмы, которые характеризуются разным течением.

Факторы, провоцирующие или ухудшающие симптомы БА: вирусные инфекции, бытовые (клещи домашней пыли, пыльца растений, тараканы) и/или профессиональные аллергены, табачный дым, физические упражнения, стресс. Эти факторы особенно важно учитывать в случае неконтролируемой астмы. Вызвать или спровоцировать приступ БА могут и некоторые медикаменты (ацетилсалициловая кислота или другие нестероидные противовоспалительные препараты). Следует отметить, что возникновение приступов более вероятно в случае неконтролируемой астмы.

Для пациентов с неконтролируемой БА приступы (также называемые обострениями) могут стать смертельными. Однако обострение забо-

левания может возникнуть даже у пациентов с контролируемой астмой, поэтому у каждого из них должен быть индивидуальный план действий при БА.

Критерии диагностики БА в клинической практике

Несмотря на существование различных вариантов БА как хронического воспаления дыхательных путей, это заболевание характеризуется двумя ключевыми особенностями:

- наличием в анамнезе респираторных симптомов (хрипы, одышка, стеснение в груди и кашель), которые изменяются по времени и интенсивности проявлений;
- вариабельностью ограничения воздушного потока.

Клинические признаки и симптомы, используемые при постановке диагноза БА, приведены в таблице 1.

Более детально о методах диагностики БА изложено в Главе 1 отчета GINA 2019.

Таблица 1. Критерии диагностики БА

<p>1. Вариабельность респираторных симптомов в анамнезе</p> <p>Типичными симптомами являются хрипы, одышка, стеснение в груди, кашель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • большинство пациентов с астмой имеют >1 симптома; • симптомы могут варьировать по интенсивности и времени возникновения; • симптомы обычно усиливаются в ночное время или после пробуждения; • симптомы часто провоцируются смехом, физическими упражнениями, холодным воздухом, аллергенами; • симптомы часто коррелируют с наличием респираторной инфекции.
<p>2. Данные об ограничении выдыхаемого воздуха</p> <ul style="list-style-type: none"> • по крайней мере 1 раз в процессе диагностики при низком ОФВ₁ соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ также было ниже нормы, которая составляет ≥0,75–80 у взрослых и ≥0,85 у детей; • вариабельность легочной функции выше, чем у здоровых лиц; • повышение ОФВ₁ на ≥12% и на ≥200 мл от исходного значения у взрослых (у детей ≥12% от прогнозируемого значения) после ингаляции бронходилататора (обратимость воздушного потока); • взрослые: средняя ежедневная суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) ≥10% (дети ≥13%); • взрослые: повышение ОФВ₁ на ≥12% и на ≥200 мл от исходного (дети ≥12% от прогнозируемого) значения после 4 нед. противовоспалительного лечения (при отсутствии респираторных инфекций); • более выраженная вариабельность и длительность наблюдаемых симптомов свидетельствуют в пользу астмы; • повторение тестирования может потребоваться во время развития симптомов, рано утром или после отмены бронхолитиков; • при тяжелых обострениях или вирусных инфекциях бронхиальная обструкция может стать необратимой; в данном случае следующий шаг зависит от клинической ситуации и доступности диагностических тестов.

Примечания: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Менеджмент БА

Менеджмент астмы базируется на непрерывном цикле из трех последовательных действий: оценка симптомов, лечение, оценка ответа на терапию. Долгосрочными целями менеджмента БА являются снижение риска обострений и поддержание длительного контроля симптомов. При этом также необходимо уменьшить повреждение дыхательных путей пациента и предупредить риск развития возможных побочных эффектов лекарств. Лечение астмы следует подбирать индивидуально, с учетом уровня контроля симптомов, наличия факторов риска обострений фенотипических характеристик и предпочтений самого пациента, а также эффективности, безопасности и доступности препаратов.

Стратегия терапии БА

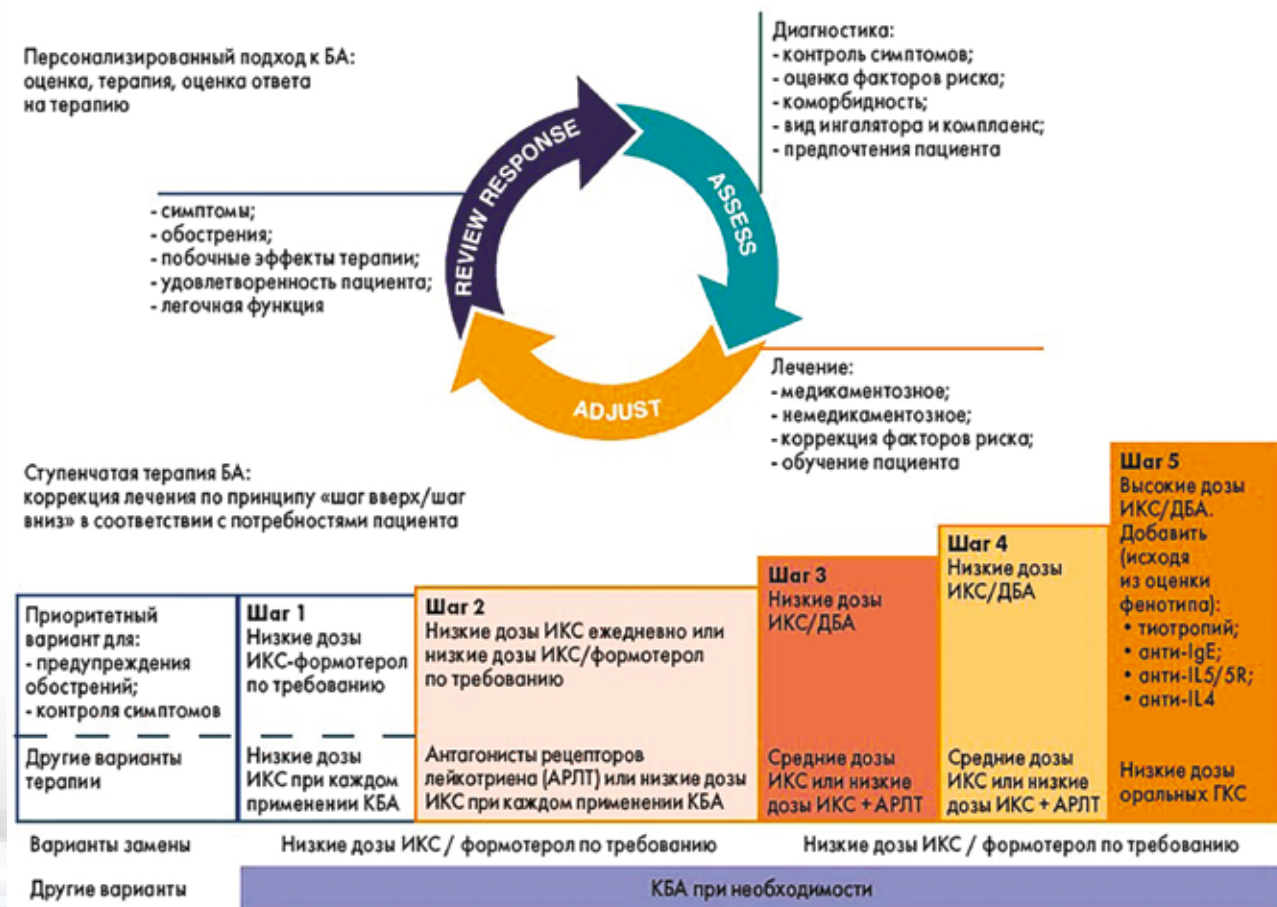
Для контроля над симптомами БА и уменьшения рисков GINA 2019 предлагает ступенчатый подход (рис.).

Для быстрого достижения целей лечения препараты ИКС рекомендуется применять как можно скорее после установления диагноза астмы, так как:

- серьезные обострения могут развиваться даже при легкой форме астмы;

- низкие дозы ИКС заметно уменьшают число случаев госпитализации и смертности от астмы;
- низкие дозы ИКС очень эффективны в предотвращении тяжелых обострений, уменьшении симптомов, улучшении функции легких и предупреждении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, даже у пациентов с легкой формой астмы;
- у пациентов, перенесших серьезное обострение и не применявших ИКС, функция легких в долгосрочной перспективе снижается более значительно по сравнению с теми, кто использует ИКС в качестве стартовых препаратов;
- в случае астмы, развившейся вследствие профессиональной деятельности, раннее прекращение контакта с аллергеном на фоне стартовой терапии ИКС значительно повышает вероятность полного выздоровления.

Большинству пациентов с астмой достаточно использования ИКС в низких дозах. При этом установлено, что именно низкие дозы ИКС обеспечивают основную часть преимуществ, в том числе предотвращение обострений. В качестве стартовых препаратов для контроля симптомов рекомендуется прием либо низких доз ИКС/формотерола, либо (если данная ком-



Примечания: IgE – иммуноглобулин; IL – интерлейкин.

Рисунок. Стратегия ступенчатой терапии БА у взрослых и подростков ≥12 лет

Таблица 2. Низкие, средние и высокие суточные дозы ИКС (мкг) для лечения взрослых пациентов и подростков

ИКС	Дозы		
	низкие	средние	высокие
БДП (ХФК)	200–500	>500–1000	>1000
БДП (ГФА)	100–200	>200–400	>400
Будесонид (сухопорошковый ингалятор)	200–400	>400–800	>800
Циклесонид (ГФА)	80–160	>160–320	>320
Флутиказона фураат (сухопорошковый ингалятор)	100	Не используется	200
Флутиказона пропионат (сухопорошковый ингалятор)	100–250	>250–500	>500
Флутиказона пропионат (ГФА)	100–250	>250–500	>500
Мометазона фураат	110–220	>220–440	>440
Триамцинолона ацетонид	400–800	>800–1200	>1200

Применения: БДП – беклометазона дипропионата; ХФК – хлорофлюорокарбон-содержащий ингалятор, ГФА – гидрофлюороалкан-содержащий ингалятор.

Таблица 3. Низкие, средние и высокие суточные дозы ИКС (мкг) для лечения детей 6–11 лет

ИКС	Дозы		
	низкие	средние	высокие
БДП (ХФК)	100–200	>200–400	>400
БДП (ГФА)	50–100	>100–200	>200
Будесонид (сухопорошковый ингалятор)	100–200	>200–400	>400
Будесонид (небулы)	250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид (ГФА)	80	>80–160	>160
Флутиказона пропионат (сухопорошковый ингалятор)	100–200	>200–400	>400
Флутиказона пропионат (ГФА)	100–200	>200–500	>500
Мометазона фураат	110	≥220–<440	≥440
Триамцинолона ацетонид	400–800	>800–1200	>1200

бинация недоступна для пациента) низких доз ИКС при каждом использовании КБА, либо монотерапия низкодозовыми ИКС ежедневно.

Суточные дозы ИКС, используемые для контроля симптомов БА у больных различных возрастных групп, приведены в таблицах 2 и 3. Научный комитет GINA подчеркивает, что данные таблиц отображают не эквивалентность, а оценочную клиническую сопоставимость, которая базируется на результатах исследований и доступной информации о препаратах.

Низкие дозы ИКС обеспечивают основную часть клинической пользы для большинства больных астмой. Однако чувствительность к этой группе препаратов у разных пациентов варьирует. Например, некоторым больным при неконтролируемой астме могут понадобиться средние дозы ИКС, несмотря на хорошую приверженность и правильную технику ингаляций низкодозовыми препаратами. Что касается высоких доз ИКС, то они необходимы лишь ограниченному числу пациентов, а длительное использование таких препаратов связано с повышенным риском местных и системных побочных эффектов.

Если пациент один или несколько раз в неделю просыпается от симптомов астмы, в качестве стартовой терапии рекомендуется рассмотреть средние/высокие дозы ИКС или низкие дозы ИКС/ДБА.

Если у пациента болезнь впервые проявилась обострением или тяжелыми неконтролируемыми симптомами, лечение рекомендовано начать с короткого курса пероральных ГКС и продолжить средними дозами ИКС/ДБА.

Ступенчатая терапия БА

Подобная терапия применяется в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией. У пациентов с плохо контролируемой астмой перед пересмотром лечения следует проверять комплаенс, правильность выполнения техники ингаляций, а также наличие коморбидности.

Шаг 1. Низкие дозы ИКС/формотерол по требованию. Рекомендованы у пациентов, у которых симптомы возникают менее двух раз в месяц и нет факторов риска обострений. Необходимость применения этих препаратов на этом этапе подтверждена резуль-

татами крупного исследования эффективности низких доз будесонида с формотеролом по сравнению с монотерапией КБА (O'Byrne et al., N.E.J. Med. – 2018). Несмотря на то, что доказательства были получены для будесонида с формотеролом, также может использоваться комбинация БДП/формотерол. Указанные препараты хорошо зарекомендовали себя и на последующих этапах ступенчатой терапии (шаги 3–5).

Другие варианты терапии:

- низкие дозы ИКС каждый раз при использовании КБА. Для этой рекомендации наиболее важным аргументом было снижение риска серьезных обострений и сложность достижения полной приверженности монотерапии ИКС;
- низкие дозы ИКС ежедневно для снижения риска серьезных обострений на Шаге 1 GINA рекомендовала еще с 2014 года, однако пациенты с симптомами БА менее двух раз в месяц не проявляют приверженности к монотерапии ИКС. Так как в результате риски монотерапии КБА у данной группы пациентов возрастают, эта рекомендация более не поддерживается;
- для детей 6–11 лет использование ИКС параллельно с применением КБА является достоверно приемлемым вариантом терапии (Martinez et al., Lancet. – 2011).

Шаг 2. Низкие дозы ИКС ежедневно + КБА при необходимости или низкие дозы ИКС/формотерол по требованию. Необходимость такого «сопровождения» КБА доказана большим количеством рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, в которых было продемонстрировано снижение рисков серьезных обострений, госпитализаций и смертности при регулярном использовании низкодозовых ИКС (Reddel et al., Lancet. – 2017). Основной проблемой в данном случае все еще остается низкий комплаенс пациентов к монотерапии ИКС.

Другие варианты терапии:

- низкие дозы ИКС каждый раз при использовании КБА (отдельно или в комбинации);
- АРЛТ менее эффективны по сравнению с ИКС, особенно для предотвращения обострений;
- низкие дозы ИКС/ДБА ежедневно в качестве стартовой терапии быстрее устраняют симптомы и снижают ОФВ₁, чем монотерапия ИКС, однако являются более дорогостоящими при аналогичной частоте обострений;
- при сезонной аллергической астме ИКС назначают без промедления и используют в течение 4 нед. после окончания воздействия аллергена;
- для детей 6–11 лет предпочтительным вариантом терапии является ежедневное применение низкодозовых ИКС. Менее эффективная альтернатива: ежедневное использование АРЛТ или низкодозовые ИКС при каждом применении КБА в отдельных ингаляторах (Martinez et al., Lancet. – 2011).

Шаг 3. Низкие дозы ИКС/ДБА+КБА по необходимости либо низкие дозы ИКС/формотерол в качестве поддерживающей терапии. По сравнению с 2018 годом данная рекомендация не изменилась. Также до перехода на Шаг 3 необходимо проверить приверженность пациента к терапии и правильность выполнения техники ингаляций.

Другие варианты терапии:

- средние дозы ИКС или низкие дозы ИКС+АРЛТ;
- у взрослых пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и сопутствующим аллергическим ринитом на фоне приема ИКС следует рассмотреть возможность АСИТ-терапии (в случае прогнозируемого ОФВ₁ ≥70%);
- детям 6–11 лет назначают средние дозы ИКС или низкие дозы ИКС/ДБА в качестве альтернативы.

Шаг 4. Низкие дозы ИКС/формотерол или средние дозы ИК/ДБА+КБА при необходимости. Поскольку индивидуальная чувствительность к ИКС варьирует, у некоторых пациентов с неконтролируемой низкими дозами ИКС/ДБА астмой может быть эффективно увеличение доз (до средних).

Другие варианты терапии:

- добавление тиотропия у пациентов >6 лет с обострениями в анамнезе;
- увеличение (до высокой) дозы ИКС/ДБА (с учетом возрастания риска возможных побочных эффектов ИКС);
- у взрослых пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, сопутствующим аллергическим ринитом и обострениями на фоне приема ИКС рассмотреть возможность АСИТ-терапии (в случае прогнозируемого ОФВ₁ ≥70%);
- у детей 6–11 лет продолжение контроля симптомов с использованием поддерживающей терапии или направление на следующий этап специализированной помощи.

Шаг 5. Углубленная диагностика (исследование фенотипа) и добавочная терапия. При неконтролируемых на Шаге 4 симптомах и/или обострениях астмы пациента необходимо направить на следующий этап специализированной помощи. Карманное руководство GINA 2019 содержит соответствующие алгоритмы принятия решений по оценке и лечению БА у взрослых и подростков с тяжелой БА.

Дополнительная терапия:

- тиотропий у пациентов >6 лет с обострениями в анамнезе;
- препараты анти-IgE у детей ≥6 лет с тяжелой астмой (омализумаб);
- при тяжелой эозинофильной астме: препараты анти-IL-5 (меполизумаб у больных ≥6 лет или реслизумаб – у пациентов ≥18 лет), анти-IL-5/5R (бенрализумаб у пациентов ≥12 лет), анти-IL-4 (дупилумаб у больных ≥12 лет).

Другие варианты терапии:

- у некоторых пациентов могут оказаться эффективными низкие дозы ОКС, однако следует предупредить больного о риске развития системных побочных эффектов при длительной терапии.

Ответ пациентов на лечение и возможности коррекции терапии БА

Как часто пересматривают схему терапии для пациентов с астмой?

После начала лечения необходимо наблюдать пациента в течение 1–3 мес., а затем, с целью контроля, каждые 3–12 мес., за исключением беременности; в этом случае пациентку необходимо консультировать каждые 4–6 недель. В случае обострения больной должен сделать контрольный визит к врачу в течение недели.

В целом частота пересмотра схемы терапии зависит от начального уровня контроля симптомов у больного, его ответа на предыдущее лечение, а также способности и готовности самому осуществлять менеджмент астмы согласно разработанному совместно с лечащим врачом плану действий.

Переход на следующий шаг ступенчатой терапии БА

Астма характеризуется вариабельностью течения, поэтому на любом этапе терапии может потребоваться пересмотр менеджмента заболевания:

- непрерывный «step up» (по крайней мере в течение 2–3 мес.): сохранение симптомов и/или обострения на фоне 2–3 мес. терапии. Перед тем как перейти на следующий шаг, необходимо оценить наиболее распространенные причины неудовлетворительного контроля (неправильная техника ингаляций, низкая приверженность к терапии, модифицируемые факторы риска (курение), коморбидность и т.п.);
- краткосрочный «step up» (1–2 нед.) используется в случае эпизода вирусной инфекции или воздействия аллергена;
- ежедневная коррекция поддерживающей терапии у больных легкой формой астмы, которые принимают низкие дозы ИКС/формотерол при необходимости или постоянно.

Переход на следующий шаг («step down») при достижении контроля БА

После достижения и поддержания контроля над симптомами в течение 3 мес. можно рассмотреть вариант отмены или снижения дозы некоторых препаратов с целью уменьшения риска развития побочных эффектов. Для этого необходимо выполнить ряд условий:

- выбрать благоприятный период для отмены препарата (отсутствие беременности, эпизодов респираторной инфекции, пациент (пациентка) находится не в поездке);

- уточнить исходный клинический статус (контроль симптомов, показатели легочной функции), письменный план действий в отношении астмы, осуществлять тщательное последующее наблюдение за пациентом;
- у взрослых и подростков с астмой полная отмена ИКС не рекомендована (за исключением временной необходимости подтверждения диагноза БА).

Схемы уменьшения дозы ИКС детально представлены в разделе 3–9 полного отчета GINA 2019.

Нефармакологические стратегии по достижению контроля БА

Другие методы лечения могут рассматриваться как дополнение к медикаментозной терапии в достижении контроля над симптомами и снижении риска обострений. Доказательства высокого уровня получены для следующих рекомендаций:

- прекращение курения: при каждом визите пациента акцентировать его внимание на необходимости бросить курить, одновременно обеспечив ему доступ к соответствующим консультациям и информационным ресурсам; также посоветовать близким или опекунам пациента исключить курение в его окружении;
- поощрение больных астмой к регулярной физической активности, благоприятно влияющей на здоровье в целом. Предоставлять пациенту рекомендации относительно купирования бронхоспазма, вызванного физическими упражнениями;
- профессиональная астма: тщательно собрать анамнез, выявить и по возможности устранить воздействие профессиональных аллергенов; при возможности и необходимости направить пациента на следующий этап специализированной помощи;
- нестероидные противовоспалительные препараты (включая ацетилсалициловую кислоту): перед назначением этой группы препаратов уточнить наличие/отсутствие БА.

Хотя у сенсibilизированных пациентов воздействие аллергенов и провоцирует развитие клинической картины астмы, в действительности добиться прерывания контакта с ними часто бывает невозможно. Также не рекомендуется избегать некоторых распространенных триггеров астматических симптомов (физические упражнения, смех), а воздействие других факторов (вирусная инфекция, стресс) контролируют с помощью лекарственных препаратов. ■

Подготовила Наталия Позднякова

Для получения более полной информации перейти по ссылке: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України», тематический номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія», №2 (47), 2019 г.

Сравнительная оценка частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи при применении цефпрозила и амоксициллина/клавуланата у детей



Ж.Н. Изимова – зав. соматическим отделением педиатрии ОДКБ, внештатный главный нефролог, врач педиатр высшей категории, г. Актобе

В публикации представлены анализы сравнения частоты развития «антибиотик-ассоциированной диареи» у детей при применении суспензии амоксициллина/клавуланата и цефпрозила на основе собственного практического опыта.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), инфекции дыхательных путей (ИДП), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), антибактериальный препарат (АБП).

В современной практической медицине антибиотикотерапия имеет широкое применение, т.к. позволяет достичь быстрого положительного эффекта в лечении инфекционных заболеваний. Однако необходимо помнить, что на фоне приема антибактериальных средств нередко развиваются многочисленные побочные эффекты, среди которых важное место занимает нарушение микробиотоза желудочно-кишечного тракта, в частности, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Важно отметить, что развитие ААД может иметь отсроченный характер, в соответствии с чем Всемирная организация здравоохранения под ААД понимает 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 месяцев после применения антибактериальных препаратов.

По данным различных авторов, ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибиотики, дости-

гая в отдельных наблюдениях 62% [1, 2, 3]. При этом диарея возникает приблизительно у 5–10% пациентов, которые принимали ампициллин, у 10–25% – амоксициллин с клавуланатом, у 15–20% – цеффиксим и у 2–5% – цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин. Какие свойства антибактериального препарата (АБП) могут повлиять на частоту развития ААД? [1]. Если рассматривать показатель биодоступности пероральных антибиотиков, используемых в амбулаторной практике педиатра, то у каждой молекулы АБП определенная степень биодоступности, т.е. степень всасывания АБП в ЖКТ неодинакова; чем меньше поступает АБП в кровь из ЖКТ, тем больше активного АБП остается в кишечнике, что ведет к агрессивному воздействию на микрофлору кишечника. Для антимикробных препаратов, принимаемых внутрь, важен такой фар-

макокинетический параметр, как биодоступность.

Введение

С целью изучения частоты развития ААД при применении пероральных антибактериальных препаратов у детей при ИДП был проведен сравнительный анализ применения суспензии цефпрозила и амоксициллина/клавуланата.

Цель исследования

Сравнительная оценка частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи при применении лекарственного препарата Цефпрозил 250 мг/5 мл, отечественного производства АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», в сравнении с препаратом Амоксициллин/клавуланатом (228,5 мг/5 мл и 156,25 мг/5 мл).

Материал и метод исследования

Было обследовано 42 больных ребенка в возрасте 6 мес.–12 лет

с инфекцией дыхательной системы: с внебольничной очаговой неосложненной пневмонией – 15, с острым обструктивным бронхитом – 19, с острым фарингитом – 7, с острым средним отитом – 1, находившихся на лечении в соматическом отделении Областной детской больницы г. Актобе. Диагноз был установлен на основании анамнестических данных, клинических признаков и клинико-лабораторных исследований, которые включали общий анализ крови, мочи, уровень АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина и рентген грудной клетки до и в процессе лечения.

Больные дети были разделены на три группы: 1-я – 20 детей, получавших *per os* суспензии цефпрозила (250 мг/5 мл) 15–30 мг/кг/сут., разделенные в два приема, каждые 12 часов, 2-я – 11 детей, получавших амоксициллин/клавуланат (156,25 мг/5 мл) 20–40 мг/кг/сут., разделенные в три приема, каждые 8 часов и 3-я – 11 детей, получавших амоксициллин/клавуланат (228,5 мг/5 мл) 25–45 мг/кг/сут., разделенные в два приема, каждые 12 часов.

При развитии ААД добавлялись пробиотики.

Длительность курса лечения составила в среднем $7,2 \pm 0,5$ дня и определялась стойкой нормализацией температуры тела, положительной клинико-рентгенологической динамикой. Два пациента из третьей группы (амоксициллин/клавуланата) были переведены в первую группу цефпрозила по причине отсутствия положительной динамики на 3-й день лечения и развития ААД.

Комплексная терапия не отличалась в обеих группах больных детей и включала в себя постельный режим, питание по возрасту, всем больным, кроме антибактериальной терапии, проводились инфузионная терапия, физиотерапевтические процедуры, назначались жаропонижающие, отхаркивающие средства, витамины.

Эффективность лечения оценивалась в динамике по улучшению общего состояния, аппетита, нор-

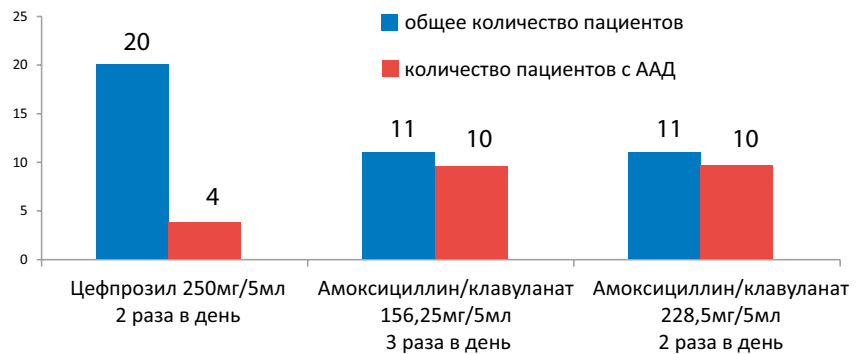


Рисунок 1. Сравнение частоты развития ААД в группах цефпрозила и амоксициллина/клавуланата при ИДП у детей

мализации температуры тела, положительной рентгенологической динамике.

Переносимость препаратов и их безопасность оценивали на основании клинических признаков, данных лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты и обсуждения

Результаты проведенных исследований до лечения показали, что у 13 (65%) больных 1-й группы, 7 (62,3%) больных 2-й группы, у 8 (63,3%) наблюдались температура, снижение аппетита, нарушение сна. У 15 (75%), у 8 (36,4%) и у 8 (36,4%) пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно наблюдался сухой кашель, у 4 (20,1%), 2 (20,9%) и 4 (42,2%) больных – одышка. В периферической крови лейкоцитоз с нейтрофилезом и повышением СОЭ наблюдался у 7 (34,8%), 4 (42,2%) и 3 (36,3%) больных детей 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Оценка эффективности лечения, проведенная через 3–4 дня после начала лечения у 18 (90%) детей 1-й группы, 8 (82,3%) и 2-й группы и 9 (86,3%) – 3-й группы, показала положительную клиническую динамику течения болезни: уменьшились проявления интоксикационного синдрома, температура тела нормализовалась либо снизилась до субфебрильных величин, повысился аппетит, уменьшились слабость, недомогание, дети стали более активными, в связи с чем антибиотикотерапия,

назначенная эмпирически, была продолжена. Но в третьей группе у 2 (9,1%) пациентов не отмечалось положительной динамики, поэтому их перевели в 1-ю группу на препарат цефпрозил.

Исчезновение кашля, одышки и нормализация физикальных изменений в легких в трех группах отмечались в среднем к 7–10-му дню лечения. На 8–10-й день лечения отмечалась положительная динамика гематологических показателей: количество лейкоцитов уменьшилось и в среднем составило $7,1 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ снизилась до $4,7 \pm 1,5$ мм/ч. Показатели гепатограммы, нефрограммы и общего анализа мочи на протяжении всего периода наблюдения в трех группах были в пределах нормы.

В трех группах наблюдали положительный антибактериальный эффект. Средний курс лечения составлял 7–10 дней. При развитии ААД в трех группах добавляли пробиотики. В группе цефпрозила из 20 пациентов у 2 наблюдали ААД. В группе амоксициллина/клавуланата (156,25 мг/5 мл) из 11 пациентов у 10 и в группе амоксициллина/клавуланата (228,5 мг/5 мл) из 11 пациентов у 10 наблюдали ААД, этим пациентам добавляли пробиотики (рис. 1). Двух пациентов из третьей группы на третий день из-за отсутствия положительной динамики перевели в первую группу на цефпрозил.

Выводы

Результаты показывают, что активное вещество АБП может

быть фактором, определяющим частоту развития ААД. Лекарственный препарат Префикс 250 мг/5 мл, отечественного производства АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», в сравнении с суспензией Амоксициллина/клавуланата 156,25 мг/5 мл и 228,5 мг/5 мл вызывает меньший риск развития ААД, при этом оказывает надежный антибактериальный эффект. Антибиотик-ассоциированная диарея у пациентов, принимающих препарат Префикс, встречалась у 2% против 92% у

группы, принимавших амоксициллина/клавуланат.

Благодаря быстрому и полному всасыванию антибиотика его практически не остается в кишечнике, что существенно уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку.

Необходимо отметить, показатель биодоступности молекулы Цефпрозил – 95%, что определяет степень всасывания лекарственного вещества в ЖКТ и, следовательно, меньший риск развития ААД [1, 6]. Высокая степень всасывания перорального

антибиотика Цефпрозила (Префикса) из ЖКТ позволяет достичь высоких концентраций антибиотика в очаге инфекции и минимизировать риск развития ААД [8, 9].

Антибиотик-ассоциированные состояния – это новая проблема цивилизации. Важным аспектом для их профилактики является просвещение врачей разных медицинских специальностей о фармакологических особенностях АБП, уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования антибактериальных средств. ■

Список литературы

1. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея – новая проблема цивилизации. ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.
2. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция // Эффективная фармакотерапия. – 2013.
3. Юлиш Е.И. Дифференцированное применение пероральных цефалоспоринов при острой респираторной патологии у детей / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2011. – №6.
4. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. РМЖ. – 2004.
5. Острые респираторные инфекции у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. – М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
6. Справочник Видаль, 2020.
7. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2. – Смоленск: МАКМАХ, 2007.
8. Bolaños-Díaz R. and Calderón-Cahua M. (2014) Cefprozil versus Amoxicillin/Clavulanate for the Treatment of Acute Otitis Media in Children: Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Pharmacology & Pharmacy*; 5; 386–394.
9. Pediatric Tonsillopharyngitis – An Evaluation of Cefprozil in Indian Patients Nomeeta Gupta, Abhijit Mukhejee 1 and A.K. Moharana 2.

Приверженность пациентов к ингаляционной терапии и ее влияние на течение хронического обструктивного заболевания легких

M. Humenberger, A. Horner, A. Labek и др., Австрия

Распространенность хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) стремительно растет во всем мире, и в то же время оно остается недостаточно диагностируемым. Необходимо помнить, что ХОЗЛ является предотвратимой и поддающейся лечению патологией. Хорошо известны принципы терапии ХОЗЛ, которые включают предупреждение прогрессирования заболевания, способствование улучшению качества жизни пациентов и уменьшению количества обострений. В одном из исследований 2018 года, проведенном группой австрийских ученых Магдаленой Хуменбергер (Magdalena Humenberger), Андреасом Хорнером (Andreas Horner) и Анной Лабек (Anna Labek) с коллегами, была оценена связь между приверженностью к ингаляционной терапии ХОЗЛ, его стадией и обострениями.

ХОЗЛ представляет собой серьезную проблему на протяжении последних десятилетий и, вероятно, останется сложным вопросом медицины в XXI веке.

Ключевыми моментами снижения смертности среди пациентов с ХОЗЛ, уменьшения экономических и клинических расходов, а также улучшения качества жизни больных являются предотвращение прогрессирования заболевания, снижение частоты его обострений и коррекция сопутствующих заболеваний. Существенную роль в достижении целей лечения играет приверженность к ингаляционной терапии. Поэтому крайне важно повышать осведомленность пациентов и врачей в этом вопросе.

На сегодняшний день имеется недостаточно данных о приверженности больных к лечению и о факторах, влияющих на нее. Мета-анализ, длившийся более чем 50 лет и изучавший приверженность пациентов к терапии, показал связь между комплаенсом, социальными и эмоциональными факторами. В исследовании Balkrishnan и соавт., которое включало и больных ХОЗЛ, продемонстрировано, что число госпитализаций и посеще-

ний врачей было ниже среди пациентов, придерживающихся назначенной терапевтической схемы.

Отсутствие комплаенса является огромной проблемой терапии в целом. Более того, приверженность больных ХОЗЛ на общем фоне особенно низкая, а данные отсутствия у них комплаенса варьируют от 50 до 80%.

У пациентов с ХОЗЛ несоблюдение режима ингаляционной терапии вызвано несколькими факторами, что находит свое отражение как в высоком уровне смертности и заболеваемости, так и в необходимости госпитализации больных, а также ведет к снижению качества жизни. Так, клинические и экономические последствия отсутствия приверженности к терапии не являются клинически и экономически ни абсолютно очевидными, ни до конца изученными, однако зависимость между несоблюдением режима лечения и растущими расходами на здравоохранение однозначно существует.

Целью проведенного ретроспективного анализа данных стало определение взаимосвязи между стадией ХОЗЛ и приверженностью к лечению, а также между привер-

женностью и обострениями ХОЗЛ. Было высказано предположение, что более высокая приверженность к терапии ассоциируется с меньшим количеством обострений ХОЗЛ, ведущих к госпитализации.

Методы

Показателем первичного исхода в данном ретроспективном анализе было определение характеристик когорты жителей Верхней Австрии, страдающих ХОЗЛ, на основе степени приверженности к ингаляционной терапии и ее связи со спирометрически детерминированной стадией ХОЗЛ. Кроме того, приверженность изучена как фактор риска обострения ХОЗЛ и описаны дополнительные аспекты, влияющие на степень приверженности.

Проанализированы данные о пациентах, госпитализированных в 2012 г. в пульмонологическое отделение больницы третичного уровня Верхней Австрии с обострениями ХОЗЛ и выписанных с дальнейшими рекомендациями по использованию ингаляционных препаратов. Следующий осмотр проводился через 24 месяца. Пациенты, умершие в течение первых 6 мес. исследования, были исклю-

чены из него ввиду непродолжительного периода наблюдения. Однако умершие в дальнейшем во время проведения анализа были в него включены. Следовательно, период наблюдения этих пациентов был короче, но предполагалось, что эти люди продолжали бы лечение с той же приверженностью, что и до смерти.

Критериями включения в исследование были возраст >40 лет, установленный диагноз ХОЗЛ [спирометрический класс I–IV согласно GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases – Глобальная инициатива по хроническому обструктивному заболеванию легких)], основанный на данных спирометрии (соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после пробы с бронхолитиком <70%), а также наличие назначенной постоянной ингаляционной терапии с учетом риска (A–D), что было предложено в докладе GOLD 2011 года.

Были пересмотрены истории болезней всех пациентов, выписанных в 2012 г., на предмет наличия диагноза с шифром 44.0–44.9 по МКБ-10 при выписке из больницы. Диагноз и стадия ХОЗЛ верифицированы по данным последней спирометрии 2012 года. В исследование были включены пациенты со

спирографическими признаками частично обратимой обструкции после пробы с бронхолитиком. Однако такие с полностью обратимой обструкцией ($\Delta FEV_1 > 12\%$ или $> 0,2$ л) исключались.

На протяжении 24-месячного периода наблюдения приверженность к ингаляционной терапии оценивалась по количеству полученных пациентом назначенных ингаляторов и классифицирована следующим образом: полная приверженность (>80%), частичная (50–80%) и низкая (<50%). Таким образом, 80% – часто используемый порог для дифференциации приверженности к лечению (полной или низкой). В данном исследовании участники были разделены на три категории приверженности с целью получения более точных результатов в группе низкого комплаенса (подразделена на частичный и низкий комплаенс).

Дополнительно приверженность рассмотрена в виде среднего индекса использования препарата (MPR – medication possession ratio) и описана с учетом пола, ОФВ₁ (выраженного в % от величины должного показателя), статуса курения и назначенной ингаляционной терапии. MPR рассчитывался как соотношение количества месяцев индивидуальной приверженности ко всему периоду наблюдения для отдельных обследуемых.

В качестве постоянной ингаляционной терапии пациенты ежемесячно получали рецепты для каждого доставочного устройства, что считалось признаком полной приверженности к лечению. Поэтому необходимые данные в полном объеме были предоставлены медицинской страховой компанией Верхней Австрии (OÖGKK).

Контролируемость ХОЗЛ оценивали исходя из количества тяжелых обострений за год, требующих госпитализации. Также учитывались другие факторы (возраст, пол, ОФВ₁, статус курильщика, приверженность), вероятно влияющих на частоту обострений.

Результаты

Среди 592 пациентов, госпитализированных с ХОЗЛ и выписанных в 2012 г. с рекомендациями относительно дальнейшей ингаляционной терапии, в базе данных медицинской страховой компании OÖGKK полные сведения были доступны в 476 случаях. В течение 6 мес. после выписки зафиксировано 54 летальных исхода, а 65 больным вовсе не было назначено постоянное ингаляционное лечение, в связи с чем они в дальнейшем не учитывались.

В выборке 357 пациентов мужчины составили 65,8%, женщины – 34,2%, средний возраст – 66,5 года, а средний показатель ОФВ₁ – 55,0%

Таблица. Характеристики пациентов в зависимости от степени их приверженности к терапии (n=357)

	Полная (>80%)	Частичная (50–80%)	Низкая (<50%)	Общий показатель	P
n (%)	120 (33,6)	85 (23,8)	152 (42,6)	357	
Пол, n (%)					
Женщины	42 (34,4)	27 (22,1)	53 (43,5)	122	0,865
Мужчины	78 (33,2)	58 (24,7)	99 (42,1)	235	
Средний возраст, лет (σ)	67,0 (9,2)	66,7 (9,9)	66,0 (11,5)	66,5 (10,4)	0,920
Средний ОФВ ₁ % должн. (σ)	49,2 (17,6)	56,0 (18,3)	59,2 (18,2)	55,0 (18,5)	<0,001
Статус курильщика, n (%)					
Продолжает курить	33 (27,5)	31 (36,5)	62 (40,8)	126 (35,3)	0,081
Бывший курильщик	81 (67,5)	48 (56,5)	76 (50,0)	205 (57,4)	
Никогда не курил	3 (2,5)	3 (3,5)	8 (5,3)	14 (3,9)	
Данные отсутствуют	3 (2,5)	3 (3,5)	6 (3,9)	12 (3,4)	

Примечание: σ – стандартное отклонение.

должной величины. У 55% больных установлена ХОЗЛ спирометрического класса I–II по GOLD, а у 45% – ХОЗЛ спирометрического класса III–IV. Продолжали курить 35,3% больных, 57,4% были бывшими курильщиками и только 3,9% никогда не курили. На момент выписки 77,0% больных рекомендована тройная ингаляционная терапия: антихолинергический препарат длительного действия (АХПДД) + β -агонист длительного действия (БАДД) + ингаляционный кортикостероид (ИКС). 74,2% обследуемых получили дополнительный рецепт на антихолинергический препарат короткого действия (АХПКД) и/или БАДД в качестве ингаляционной терапии по требованию. На длительной кислородной терапии пребывали 17% всех исследуемых. Значимых отличий между мужчинами и женщинами в отношении возраста, ОФВ₁, статуса курения или пребывания на длительной оксигенотерапии не наблюдалось. При этом тройную ингаляционную терапию получали в основном мужчины (83,0 vs 65,6%; $p < 0,001$).

Из 357 пациентов полную приверженность к терапии продемонстрировали 33,6% (33,2% – среди мужчин, 34,4% – среди женщин), средний возраст которых составил 67,0 года, а средний ОФВ₁ – 49,2%. ОФВ₁ был значительно ниже у лиц, у которых наблюдалась полная приверженность, чем у тех, у кого она была низкой (49,2 vs 59,2% соответственно; $p < 0,001$). Другие характеристики пациентов в зависимости от степени их приверженности к лечению приведены в таблице.

Среди 357 пациентов полная приверженность отмечалась у 44,9% участников спирометрического класса IV по GOLD и только у 19,4% – спирометрического класса I (рис.).

Приверженность пациентов к лечению описывалась с помощью MPR, общее среднее значение которого составило 0,565. Таким образом, в течение всего периода наблюдения больные были привержены к терапии в среднем на протяжении 56,5% месяцев.

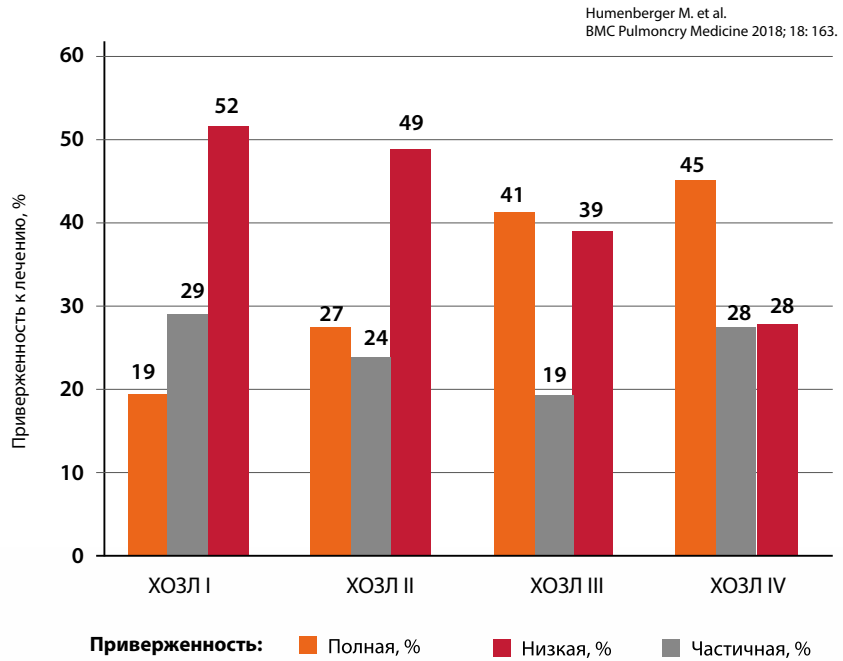


Рисунок. Приверженность к терапии пациентов с ХОЗЛ в зависимости от ее стадии (n=357)

У пациентов мужского пола показатели MPR были несколько выше, чем у женщин (0,568 vs 0,558 соответственно; $p = 0,883$). MPR у больных спирометрических классов I–IV по GOLD составил, соответственно, 0,486; 0,534; 0,609 и 0,755. Эти различия показали статистическую значимость ($p = 0,002$). У больных, бросивших курить, средние значения MPR (0,610) были выше, чем у продолжавших курить (0,510) и тех, кто никогда не курил (0,464) ($p = 0,021$). Пациенты, получавшие тройную ингаляционную терапию (БАДД + АХПДД + ИКС), не были статистически значимо более привержены к лечению, чем больные, использовавшие другие режимы лечения (0,584 vs 0,499 соответственно; $p = 0,089$).

На IV стадии ХОЗЛ по GOLD риск обострений, ведущих к госпитализации, был в 10 раз выше, чем на I стадии. В одномерном и многомерном статистических анализах обнаружена обратная связь между приверженностью к терапии и частотой развития обострений, приводящих к госпитализации. Так, у больных с низкой приверженностью к лечению установлен меньший риск возникновения обострений.

Обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ продемонстрировал, что у пациентов с ХОЗЛ, как правило, наблюдается низкая приверженность к ингаляционной терапии. Полная приверженность к ней была отмечена только у 33,6% больных. Факторами, определяющими более высокую приверженность, стали возраст, отказ от курения и серьезные нарушения функции дыхания.

Согласно более ранним исследованиям, приверженность к лечению ХОЗЛ варьирует в пределах от 70 до 90%, однако, как свидетельствует клиническая практика, в действительности она значительно ниже и составляет 10–40%, независимо от правильности и доступности использования доставочного устройства.

В исследовании показано, что приверженность к ингаляционной терапии была выше у пациентов с ХОЗЛ спирометрического класса III–IV по GOLD, а самой высокой – у больных с ХОЗЛ спирометрического класса IV по GOLD. Это может объясняться тем, что на фоне тяжелых форм заболевания и выраженных симптомов пациент в большей степени осознает необхо-

димось применения ингаляционного препарата. Весомым основанием для лучшей приверженности может стать наличие связи между облегчением симптомов и приемом лекарств. И наоборот, отсутствие клинических симптомов может быть неверно истолковано больным и привести к временной приостановке или полному прекращению лечения. Это соответствует результатам предыдущих исследований, где приверженность к терапии была выше у пациентов с более тяжелым течением заболевания.

Одномерный и многофакторный анализы показали, что риск обострений, приводящих к госпитализации, на IV стадии по GOLD более чем в 10 раз выше по сравнению с I стадией. Пациенты с низкой приверженностью имели меньший риск обострений, ведущих к госпитализации.

В ранее проведенной исследовательской работе получены данные, подтверждающие, что улучшение приверженности к терапии ХОЗЛ связано со снижением риска развития обострений и необходимости обращения за медицинской помощью.

Этот парадоксальный результат может быть обусловлен и другими влияющими на него факторами, поскольку такая тенденция была не резко выраженной и статистически незначимой в многомерном анализе по сравнению с одномерным. К тому же у пациентов с низкой приверженностью была установлена ХОЗЛ спирометрического класса I–II по GOLD, что ассоциируется с менее выраженными нарушениями функции легких, вероятно меньшим количеством симптомов и лучшими показателями качества жизни.

Приверженность к лечению у пациентов с ХОЗЛ является комплексной проблемой, на которую могут оказывать влияние сразу несколько факторов. Параметры, связанные с низкой приверженностью больных, включают в себя режим дозирования, наличие побочных эффектов от лекарств, коморбидность, возраст, затраты на лечение, восприятие пациентом своего заболевания, а также различные социальные факторы.

Информируя пациента о возможностях самоуправления своим заболеванием, меняя его неправильные представления, тесно общаясь и принимая решения совместно с пациентом, а также назначая простые терапевтические схемы с невысокой стоимостью препаратов, возможно улучшить приверженность больного к терапии.

Ограничения

В исследование были включены только пациенты, застрахованные медицинской страховой компанией Верхней Австрии (OÖGKK), что было обусловлено административными ограничениями. В связи с этим отсутствуют данные о больных, застрахованных другими компаниями, хотя медицинская страховая компания Верхней Австрии охватывает более 80% всего населения данного региона.

Исследование базируется на интервенционном подходе, поэтому отсутствовала возможность использовать ингаляторы с электронным контролем, а также шкалы приверженности или опросники для ее оценки. Несмотря на то что показатель частоты повторного получения рецепта широко ис-

пользуется в научной литературе, он может не в полной мере отображать применение пациентами с ХОЗЛ ингаляторов с электронным контролем. Кроме того, частота повторного получения рецепта может зависеть от социальной поддержки или когнитивных способностей больных с ХОЗЛ. К сожалению, данные о социальном статусе пациентов отсутствовали. Поскольку приверженность была классифицирована по количеству назначенных ингаляторов, невозможно было оценить правильность приема лекарства.

Выводы

Полная приверженность пациентов к ингаляционной терапии наблюдалась только примерно у трети больных, ранее госпитализированных в связи с обострением ХОЗЛ. Среди пациентов со спирометрически более тяжелой ХОЗЛ приверженность была значительно выше. Необходимо дальнейшее изучение основных причин плохой приверженности, что требует проведения новых исследований.

Таким образом, полная приверженность к ингаляционной терапии при ХОЗЛ достигается у менее чем половины больных (33,6%), что, в свою очередь, влияет на возникновение обострений и ухудшение течения ХОЗЛ. Стоит еще раз отметить, что в данном случае на комплаенс существенно влияет тяжесть состояния пациентов, поскольку среди лиц, которые полностью придерживались рекомендаций врача, были установлены более тяжелые формы ХОЗЛ. ■

*Адаптированный перевод
с англ. Татьяны Радионовой*

Список литературы

1. M. Humenberger, A. Horner, A. Labek et al. Adherence to Inhaled Therapy and Its Impact on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) BMC Pulm Med. – 2018; 18 (163).

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України», тематический номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія», №1 (46), февраль 2019 г.

Комплексный подход к профилактике и лечению ОРВИ

Лечит болезни врач, но излечивает природа

Гиппократ



З.В. Супрун – д.м.н., профессор
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Острые респираторные заболевания (ОРЗ), в т. ч. грипп, лидируют в структуре всей инфекционной заболеваемости, составляя до 1 млрд человек в год, и обуславливают высокую потерю временной трудоспособности, особенно в период эпидемий. Самыми массовыми заболеваниями ежегодно являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Они ежегодно поражают до 25 % населения земного шара, ассоциируются с 3,9 млн. смертей в мире; ОРВИ служат причиной 30–50 % случаев внебольничных пневмоний, 80 % случаев обострений бронхиальной астмы и 20–60 % случаев обострений хронической обструктивной болезни легких [1, 2]. Особую опасность ОРВИ и грипп представляют для детей, пожилых людей, лиц, страдающих хронической патологией верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы, иммунокомпрометированных пациентов.

Статистические данные по частоте осложнений ОРВИ и смертности (по зарегистрированным случаям) выглядят впечатляюще. По статистике, на каждые 2 000 случаев гриппа регистрируется один летальный исход. Однако, как непосредственная причина смерти грипп регистрируется лишь в 25 % случаев, и это вызывает серьезную недооценку инфекции. Смерть при гриппе может наступить от самой инфекции, от присоединившихся осложнений и от обострения имевшейся у человека хронической патологии. Три четверти случаев смертельных исходов регистрируются под другими причинами, среди которых наиболее частыми являются заболевания легких и сердца. В структуре смертности от гриппа ведущее место занимают больные старше 65 лет (80–90 %), а среди пациентов 45–64 лет без сопутствующей патологии смертность составляет 2 случая на 100 тыс. человек. Среди больных с хроническими заболеваниями риск смертности распределяется следующим образом. Наибольший риск – при сочетании патологии сердца и легких, показатель смертности составляет 870 случаев на 100 тыс.; при сочетании сахарного диабета и

болезней сердца – смертность 481 случай на 100 тыс.; при заболеваниях легких – 240 случаев на 100 тыс.; при заболеваниях сердца – 104 случая на 100 тыс. Смертность среди здоровых взрослых составляет всего 2 случая на 100 тыс. человек [3].

Также ОРВИ сохраняют наибольшую экономическую значимость и стабильный высокий уровень в рейтинге экономического ущерба, наносимого инфекционными болезнями в течение 10 лет. Так, например, в США количество заболевших достигает 30 млн человек в год, что приносит значительные социальные и экономические последствия. Известно, что на лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около 14,6 млрд долларов. Еще больше затрат приходится на косвенные издержки, связанные с потерей трудоспособности. Только в США косвенные потери от гриппа составляют порядка 10–15 млрд долларов в год [4].

Результаты отдельных исследований указывают на четкую связь между ОРВИ и развитием обострения бронхиальной астмы у взрослых и детей. В исследованиях принимали участие пациенты с бронхиальной астмой, у которых

в 80 % случаев ОРВИ приводила к нарастанию таких симптомов, как хрипы и одышка [5].

Этиология

При ОРЗ происходит поражение слизистой верхних дыхательных путей вирусами группы ОРВИ, а также грибковыми и бактериальными возбудителями. Воспаление может распространяться на нижние отделы дыхательных путей и поражать бронхи, бронхиолы и легочную ткань.

К возбудителям ОРВИ относят более 200 видов респираторных вирусов, среди них вирусы гриппа (типы А, В, С), парагриппа (4 типа), аденовирусы (около 60 серотипов), риновирусы (более 100 серотипов), коронавирусы (4 серотипа), респираторно-синцитиальные вирусы (2 серотипа) и др. В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты инфицирования вирусом гриппа (тип А – 12 %, тип В – 3 %) и росту активности других респираторных вирусов, в т. ч. парагриппа – до 50 %, аденовирусов – до 5 %, респираторно-синцитиальных вирусов – 4 %, а также энтеровирусов – 1,2 %, смешанных инфекций – около 23 % случаев [6].

Важно обратить внимание на тот факт, что в последнее время отмечается снижение общего иммунитета среди населения, что способствует росту заболеваемости ОРВИ, а иммунодепрессивное действие респираторных вирусов является причиной повторных ОРВИ и бактериальных осложнений. Опасность простудных заболеваний заключается также в том, что рецидивирующая инфекция при длительной персистенции может приводить к развитию сенсibilизации и способствовать формированию аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита).

Ведущая роль в структуре ОРВИ принадлежит гриппу, т. к. именно это заболевание вызывает эпидемии и пандемии. Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А и В. Грипп (от франц. *grippe*) – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа, входит в группу ОРВИ. Это заболевание с коротким инкубационным периодом, внезапным началом и циклическим течением, которое характеризуется выраженным токсикозом и поражением верхних дыхательных путей и легких. В настоящее время выявлено более 2 000 вариантов вируса гриппа, различающихся между собой антигенным спектром. К гриппу восприимчивы все возрастные категории людей. Заболевание характеризуется аэрозольным механизмом передачи и чрезвычайно быстрым распространением в виде эпидемий и пандемий. Эпидемии гриппа, вызванные серотипом А, возникают примерно каждые 2–3 года, а вызванные серотипом В – каждые 4–6 лет. Серотип С не вызывает эпидемий (только единичные вспышки у детей и ослабленных людей) [7].

Вирус гриппа относится к семейству ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*), которые имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимезного комплекса (РА, РВ1, РВ2), рибонуклеопротеида и матриксного протеина. Липидная оболочка вируса содержит гликопротеиды – Н и

Н, образующие шипы на ее поверхности. Гемагглютинин (Н) имеет высокую изменчивость и иммуногенность и обеспечивает связь вируса с рецепторами клетки, способствуя его проникновению в клетку. Нейраминидаза (N) – это гликопротеидный комплекс, который определяет ферментативную активность и, наоборот, разрушает рецепторы, обеспечивая способность вирусной частицы проникать в клетку хозяина и выходить из нее по окончании цикла размножения вируса и поражать другие клетки. По антигенным вариантам поверхностных гликопротеидов Н и N выделяют подтипы вируса гриппа. Наибольшее значение имеют три основных: Н1, Н2 и Н3 – и из 10 подтипов N вируса А – два основных: N1 и N2. Существует 4 типа вирусов сезонного гриппа – типы А, В, С и D, из них только вирусы гриппа А и В циркулируют и вызывают сезонные эпидемии болезни [8].

Ортомиксовирусы обладают рядом особенностей, в частности уникальной способностью вирусов гриппа А к изменению антигенной структуры поверхностных белков гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N), что позволяет им ускользать от врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета, вызванного предыдущей инфекцией и/или вакцинацией. Незначительные изменения в структуре поверхностных антигенов (гемагглютинина и нейраминидазы) происходят в результате точечных мутаций в генах, которые их кодируют, каждые 1–3 года (*антигенный дрейф*). В результате возникают эпидемии, так как иммунный ответ, вызванный вирусной инфекцией прошедшего эпидемического сезона, обеспечивает лишь частичную защиту от вируса следующего сезона. Таким образом, антигенный дрейф поддерживает непрерывность эпидемического процесса. Другая форма антигенной изменчивости – *антигенный шифт* – это полная замена гена, которая приводит к появлению нового антигенного варианта вируса. В результате обмена целыми сегментами генома между

вирусами человека и животных, попавшими в одну клетку, происходит смена подтипа гемагглютинина или нейраминидазы (а иногда обоих). Появляются новые варианты вирусов с пандемическим потенциалом, которые в отсутствие популяционного иммунитета к шифтовым вариантам быстро распространяются во всем мире (пандемия) с увеличением числа тяжелых форм заболевания и количества летальных исходов (частота – каждые 10–20–40 лет).

В механизме развития гриппа и ОРВИ выделяют пять основных стадий формирования патологического процесса [9]:

- 1) репродукцию вируса в клетках дыхательных путей;
- 2) вирусемии, приводящую к развитию токсических и токсико-аллергических реакций;
- 3) поражение слизистой респираторного тракта с преимущественной локализацией процесса в каком-либо его отделе;
- 4) возможные бактериальные осложнения со стороны респираторного тракта и других систем организма;
- 5) обратное развитие патологического процесса.

При поражении эпителия респираторного тракта вирусы подавляют его двигательную активность, функцию клиренса мукоцилиарного аппарата, а также функцию макрофагов и Т-лимфоцитов. Нейраминидаза вируса гриппа, модифицируя поверхностные гликопротеины клеток, способствует созданию новых мест для адгезии бактерий и развитию вторичной гнойной инфекции.

Клиника

Общими чертами вирусов, вызывающих ОРВИ, являются чрезвычайно высокая контагиозность, формирование микс-инфекций, непрерывный процесс мутации вирусов, что определяет высокую распространенность заболевания. Особенностью большинства респираторных вирусных инфекций является короткий инкубационный период, бурная репликация вируса,

заканчивающаяся в первые 1–3 дня болезни.

В результате воздействия вируса изменяется работа инфицированной клетки – клеточные ферменты включаются в синтез вирусных белков, что приводит к образованию новых, дочерних вирионов. В инфицированной клетке нарушаются физиологические механизмы жизнедеятельности, нарастают метаболические изменения. Процесс первичной вирусной репликации заканчивается высвобождением дочерних вирионов из инфицированной клетки. Образовавшиеся вирионы проникают в еще неповрежденные эпителиоциты слизистой оболочки дыхательных путей, а также попадают в сосудистое русло. Развивающаяся при этом вирусемия клинически проявляется симптомами продромального периода заболевания (недомогание, озноб, головная боль и др.). Вирусемия, как правило, носит кратковременный характер и не приводит к генерализации, но при определенных условиях может способствовать дальнейшему распространению инфекции. Несмотря на многообразие вирусов, патогенез большинства ОРВИ характеризуется едиными механизмами. Продолжительность инкубационного периода составляет в среднем 2–3 сут (максимально 5 сут) [10].

Возбудители гриппа и ОРВИ проникают в организм человека через дыхательные пути и поражают преимущественно клетки слизистой оболочки различных отделов дыхательного тракта, что определяет появление характерных клинических симптомов. Основной мишенью вируса гриппа являются клетки однослойного многорядного цилиндрического реснитчатого эпителия дыхательных путей (носа, трахеи и бронхов). Для заражения вирус должен преодолеть факторы неспецифической резистентности организма – вязкие свойства слизи, движение ресничек цилиндрического эпителия, неспецифические ингибиторы репликации вируса в слизи, макрофагальный барьер и IgA. С помощью гемагглютинина

вирус прикрепляется к рецепторам клеток-мишеней и проникает в них, где и проходит цикл репликации. Уже через 4–6 часов в клетке появляется партия новых вирусов, которая «выталкивается» через клеточную мембрану наружу. Через 24 часа число вирусов, «родитель» которых проник в клетку, может достигать нескольких сотен миллионов. Гемагглютинин вызывает агрегацию эритроцитов, давая возможность вирусу закрепиться на клетках организма. Таким образом, взаимодействие вируса с клеточной мембраной является первым этапом инфекционного процесса. Освободившиеся вирионы инфицируют соседние клетки, часть из них попадает в кровь. Последующая гибель эпителиальных клеток обусловлена не только цитопатогенным действием вируса, но и неспособностью клетки полностью восстановиться после репликации возбудителя.

Локализация инфекционного процесса обуславливает характерную клиническую картину заболевания, которая может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний, а также от серотипа вируса. К трем основным синдромам гриппа относят: интоксикационный, катаральный и геморрагический. В период разгара заболевания на первый план выступает интоксикационный синдром, который чаще всего проявляется ознобом, головной болью, ломотой в мышцах, иногда в суставах, болью при движении глазами, слезотечением, слабостью и утомляемостью. Эти симптомы появляются первыми и часто доминируют над катаральным синдромом в первые дни заболевания. Интоксикация при гриппе напрямую связана с развитием сначала местной, а затем системной воспалительной реакции.

Большое количество респираторных вирусов вызывают целый спектр заболеваний, от легких самоограниченных симптомов при вовлечении в процесс верхних дыхательных путей (ринит) до

угрожающих жизни синдромов, связанных с поражением нижних дыхательных путей, таких как бронхит и пневмония. Среди осложнений, обусловленных вирусной инфекцией, выделяют ринит, отит, синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхолит, пневмонию [11]. Воздействие вируса гриппа может приводить к жизнеугрожающим осложнениям: инфекционно-токсическому шоку, геморрагическому шоку, рабдомиолизу. В группу риска по тяжелому течению гриппа входят больные с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением, алкоголизмом и другими хроническими заболеваниями, а также беременные, пожилые люди и дети до 1 года. Грипп способен обострять течение других сопутствующих заболеваний, что чрезвычайно опасно для людей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной системы, центральной нервной системы и др. [12].

Бактериальное поражение дыхательных путей может быть первичным, также бактериальная флора может быть следствием присоединения к вирусной инфекции и приводить к развитию вторичной бактериальной пневмонии (4 %), бронхита, бактериального поражения верхних дыхательных путей: гнойного фарингита, ринита, гайморита, тонзиллита, а также орбитальных осложнений (флегмоны орбиты, периостит), отитов, внутричерепных осложнений.

Также при гриппе и ОРВИ значительно снижается качество жизни пациентов, которое определяется в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Есть данные, что при легких формах гриппа качество жизни снижается примерно на 30 %. При осложнениях: гайморитах, пневмонии (до 65 % госпитализированных больных гриппом), фронтитах, отитах, токсическом повреждении миокарда – качество жизни снижается в прямой зависимости от степени тяжести гриппа (ОРВИ), осложнений и сопутствующих заболеваний. Это требует дополнительного вклю-

чения медикаментозной терапии, повышения финансовых затрат на лечение и проведение реабилитационных мероприятий.

Профилактика

Наиболее эффективным методом защиты от инфекции является вакцинация. В арсенале иммунопрофилактики имеются вакцины против ряда возбудителей острых респираторных заболеваний (ХИБ-вакцины (вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b), пневмококковая, коклюшная, дифтерийная, гриппозные вакцины). Наиболее эффективна вакцинация в тех случаях, когда циркулирующие вирусы в значительной мере соответствуют вирусам вакцины, однако против основных возбудителей ОРВИ специфических вакцин нет.

Для профилактики гриппа эффективно применение этиотропных противогриппозных лекарственных средств (химиопрепаратов) – блокаторов М2-каналов вируса гриппа А (амантадин, римантадин) и ингибиторов функции нейраминидазы вируса гриппа А и В (озельтамивир, занамивир), а также средств для активизации неспецифической резистентности организма. Индукторы ИФН в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИФН не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, слабоаллергенны, а самое главное – вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Наиболее доказанным в настоящее время выглядит использование интерферонов (ИФН) с целью профилактики вирусных инфекций. Система ИФН является естественной защитной системой организма. Ее основная роль – ингибирование репликации вирусов. Выделяют три основных типа интерферонов – ИФН-а, ИФН-б и ИФН-г. Все они в той или иной степени обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами,

при этом наиболее выраженным противовирусным эффектом обладает ИФН-а [13].

Главный недостаток вакцинации и специфической противовирусной профилактики – действие, ограниченное только вирусами гриппа, защита против других возбудителей ОРВИ отсутствует.

Лечение

Успех терапии во многом обусловлен наиболее ранним ее началом. Терапия ОРЗ должна быть комплексной, адекватной этиологии и тяжести течения заболевания и направленной на все звенья патогенеза. Тактика этиотропной терапии обусловлена возбудителем заболевания и предусматривает либо противовирусную, либо антибактериальную терапию. Основной задачей терапии гриппа и других ОРВИ является подавление репликации вирусов на ранних сроках болезни [14].

При ОРЗ бактериальной этиологии широко используется местная антибактериальная терапия. Лекарственный препарат в виде спрея вводится локально в нос или зев. При этом минимизируется системное воздействие, включая риски побочных реакций, подавление нормальной микрофлоры, развитие антибиотикорезистентности.

Этиотропная патогенетическая терапия включает химиопрепараты, интерфероны (ИФН), индукторы ИФН. Лечебное действие препаратов группы интерферонов не обладает значимой эффективностью. К противовирусным средствам прямого действия относят ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), ингибитор гемагглютинина (умифеновир), ингибиторы М2-белка (римантадин), ингибиторы олигомеризации NP-белка вируса гриппа. Их применение ограничивается рядом присущих этим средствам недостатков: токсичностью, высокой стоимостью, развитием резистентности, эффективностью лишь при назначении в первые 24 ч от начала заболевания, невозможностью использования у некоторых контингентов (беременные и др.).

Особенностью ОРВИ является этиологический полиморфизм возбудителей, среди которых значительную часть составляют вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы и др., что усложняет проведение целенаправленной этиотропной фармакотерапии. В связи с этим особое значение приобретает поиск безвредных и эффективных соединений, избирательно и специфически подавляющих адсорбцию и репродукцию вирусных частиц и сочетающих в себе прямое противовирусное, противовоспалительное, антибактериальное и иммуномодулирующее действие. В связи с этим необходимы новые терапевтические подходы широкого спектра.

Препараты, нацеленные на различные вирусы, разные стадии репликации вируса гриппа, будут представлять эффективные средства борьбы с инфекциями и минимизируют развитие резистентных вирусов. Таким требованиям отвечают особые компоненты морских водорослей (красных, бурых и зеленых) – каррагинаны, фукоиданы, ульваны. Это обширный класс биополимеров, содержание и структура которых варьируют (в зависимости от вида водоросли, места ее произрастания, климатических условий, сезона сбора, способа экстракции и других факторов), но при этом все они, согласно данным литературы, обладают противовирусной активностью не только по отношению к вирусу гриппа, но и ко многим другим вирусам – возбудителям гепатита С, клещевого энцефалита, болезни Ньюкасла, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, лихорадки Денге, СПИДа и др. [15].

Известно, что в организме человека наиболее распространенными гетерополисахаридами являются гликозаминогликаны – отрицательно заряженные длинные неразветвленные полимерные полисахариды (ПС), состоящие из повторяющихся единиц – дисахаридов. Связывание гликозаминов с различными лигандами приводит к посттрансляционным модификациям, обеспечивающим миграцию клеток, их пролиферацию, дифференцировку

и т.д. Среди гликозаминогликанов особенно интересен класс гепарин/гепарансульфатов, присутствующих в базальных мембранах, во внеклеточном матриксе, а также на поверхности клеток в составе мембран, которые способны специфически взаимодействовать с макромолекулами внеклеточного матрикса (фибронектин, ламинин), ферментами и обширным классом гепаринсвязывающих молекул (факторы роста, хемокины). Миметики гликозаминогликанов, в том числе и гепарин/гепарансульфаты, связываясь с другими молекулами, обеспечивают широкий спектр биологических эффектов и модулируют влияние многих сигнальных молекул на клетку. Природными миметиками гепарансульфатов являются сульфатированные полисахариды (СПС) морских водорослей, которые могут имитировать действие эндогенных факторов и регулировать функции систем макроорганизма через ключевые рецепторы клеток и ферментов. Благодаря этому СПС обладают способностью связываться с различными рецепторами на поверхности клетки хозяина и конкурировать с вирусами гриппа за гликопротеиновые рецепторы [16].

Каррагинаны – СПС красных водорослей, в основе химической структуры которых находится дисахаридное повторяющееся звено, состоящее из остатков D-галактозы, соединенных регулярно чередующимися β -1-4 и α -1-3 гликозидными связями. Структурное разнообразие каррагинанов обусловлено присутствием β -(1-4) остатка в виде 3,6-ангидрогалактозы, а также количеством и местоположением сульфатных групп в моносахаридных остатках. Природные каррагинаны редко соответствуют регулярным структурам, чаще они представлены нерегулярной или гибридной структурой, что объясняется многоступенчатым биосинтезом ПС в клеточной стенке водорослей.

Характерной особенностью молекул каррагинанов является большое количество сульфатных групп. Количество и место размещения остатков серной кислоты

определяют тип, форму и функции каррагинанов, каждый из которых активно применяется в производстве продуктов мясного, молочного и кондитерского ассортимента для улучшения микротекстуры продукции, в качестве желирующего агента, эмульгатора и загустителя. Среди ПС водорослей каррагинаны являются наиболее изученными с точки зрения токсичности, пирогенности и аллергенности. Безопасность их использования в пищевых и медицинских целях подтверждена многочисленными исследованиями. Среди разнообразных биологических свойств сульфатированных полисахаридов наибольший интерес в настоящее время привлекают противовирусная, антикоагулянтная, иммуномодулирующая, противоопухолевая, противовоспалительная активности. Каррагинаны, как и другие СПС, взаимодействуют со множеством протеинов клеток эукариот и оказывают на иммунный ответ организма разнонаправленное действие, как ингибирующее, так и стимулирующее, что позволяет рассматривать их в качестве возможных иммуномодуляторов. Предполагается, что иммуномодулирующее действие каррагинанов инициируется α -Gal-(1,3)-Gal эпитопами [17].

Каррагинаны привлекли внимание исследователей, занимающихся проблемой гриппа и других ОРВИ, возможностью создания физического барьера в полости носа против респираторных вирусов, в том числе, вируса гриппа. С этой целью были применены каррагинаны из красных водорослей (*Rhodophyceae*) – каппа (k), йота (i) и лямбда (λ). Ранее было известно, что каррагинаны блокируют взаимодействие вирусов с клетками, а также подавляют образование синцития, индуцированное вирусом. A. Leibbrand et al. (2010) провели исследования для выяснения эффективности каррагинана в качестве средства против вирусов гриппа А человека – определяли чувствительность штаммов вируса гриппа H1N1, а также пандемического штамма H3N2 к каррагинанам i- и k-подтипов при помощи

метода бляшкообразования в эпителиоподобных клетках почки собаки. Самым активным в этом тесте оказался i-каррагинан (IC50 или 50 % inhibitory concentration=0,04 мг/мл), менее активным – k-каррагинан (IC50=0,3 мкг/мл). Йота-каррагинан в концентрациях 40 и 4 мкг/мл эффективно снижал репликацию вируса на 2–4 log в течение 96 часов после инфицирования, что позволило сделать вывод – i-каррагинан способствует выживанию клеток, инфицированных вирусом, путем прямого воздействия на вирус. В другой серии экспериментов эти же авторы исследовали влияние каррагинанов на инфицированную вирусом гриппа первичную культуру клеток человеческого эпителия носовой полости. В этих условиях i-каррагинан ингибировал образование бляшек пандемическим штаммом H1N1/2009 (IC50 – около 0,04 мкг/мл). При этом был установлен интересный факт: для получения эффекта при заражении клеток другим вирусом (A/PR8/34 H1N1) требовалась в пять раз более высокая концентрация ПС, т.е. чувствительность разных штаммов к каррагинану различна [18].

В работах ряда авторов (Carlucci M.J. et al., 1999; Buck C.B. et al., 2006; Talarico L.B. et al., 2007; Crassauer A. et al., 2008) сообщалось, что основным механизмом противовирусного действия каррагинанов является прямое связывание ПС с поверхностью вирусных частиц [19–22]. A. Leibbrand et al. (2010) пришли к выводу, что каррагинан ингибирует инфицирование клеток, непосредственно взаимодействуя с вирусными частицами, тем самым предотвращая адсорбцию вируса гриппа к клеткам. В экспериментах на мышах *in vivo* животным интраназально вводили i-каррагинан в дозе 60 мкг/мышь сразу после интраназального заражения. Лечение проводили два раза в день в течение 15 дней. В результате 70 % животных, получивших каррагинан, выжили, в то время, как в контрольной группе выжили 10 % животных. При этом можно было начать лечение даже через 1–2 дня после заражения, и в

этом случае выживаемость животных значительно повышалась при обработке каррагинаном. Повышение выживаемости животных авторы связывают с сокращением числа вирусных частиц в полости носа и, следовательно, в легких в поздние сроки болезни [18].

Каррагинаны – высокомолекулярные соединения, в связи с чем маловероятно, что они могут проходить через барьеры организма. Однако локальное их использование дает отличный эффект, например, при гриппозной инфекции и других вирусных процессах дыхательной системы. В этом случае каррагинаны уменьшают распространение вируса в поверхностном эпителии органов дыхания инфицированных животных и способствуют их выживанию. Спрей для носа на основе *i*-каррагинана уже успешно продается в Европе для использования при вирусных инфекциях дыхательных путей у людей, и результаты, полученные A. Leibbrand et al. (2010), свидетельствуют о том, что *i*-каррагинан может применяться и для профилактики гриппозной инфекции. Об эффективности спрея при ОРВИ сообщили R. Eccles et al. (2010) и показали, что по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, лица, входившие в опытную группу, отмечали значительное ослабление таких симптомов болезни, как заложенность носа, насморк, кашель, чихание [23]. Так, заложенность носа в конце срока наблюдения отмечали 63,6 % лиц группы плацебо и 28,6 % группы, получавшей каррагинан. Вирусная нагрузка у пациентов, получавших спрей, в полости носа статистически значимо (на 92%) снижалась, в то время как в группе плацебо лечение не влияло на репликацию вируса. Назальный спрей был эффективен в том случае, когда его применяли в течение первых 48 часов от появления симптомов. Близкие результаты получены M. Ludvig et al. (2013), которые доказали, что применение спрея снижало уровень провоспалительных цитокинов и увеличивало уровень антагонистов рецепторов IL-1 и IL-12p40 в носо-

вом лаваже пациентов с респираторными вирусными инфекциями, что рассматривается как проявление противовоспалительного действия [24]. IL-12p40 необходим для ингибирования гиперреактивности дыхательных путей и перибронхиального фиброза. Известно, что экспрессия воспалительных медиаторов в ходе вирусной инфекции может осложнить ранее развившиеся болезни (астма, ХОБЛ). В связи с этим снижение интенсивности иммунного ответа из-за более низкой вирусной нагрузки представляется привлекательным свойством лечения *i*-каррагинаном.

Особого внимания заслуживают исследования T. Fazekas et al. (2012) – в клинических условиях с участием 213 детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет, больных респираторными вирусными инфекциями, в том числе гриппом В, которым интраназальный спрей вводили 3 раза в день в течение 7 дней [25]. Проводился мониторинг динамики симптомов и определялась вирусная нагрузка. В этом исследовании *i*-каррагинан в составе спрея не уменьшал выраженность симптомов у детей с острыми симптомами простуды, но значительно снижал вирусную нагрузку в носовом лаваже пациентов, получавших спрей, по сравнению с группой контроля (27 % и 13 % соответственно).

Доказано, что соединения каррагинана признаны безопасными и разрешены к применению. В 2015 г. комитет экспертов по пищевым добавкам ВОЗ (JECFA) сделал заключение о допустимости употребления каррагинана даже в детском возрасте – «Использование каррагинана в детской формуле или формуле для специальных медицинских целей при концентрациях до 1000 мг/л не вызывает беспокойства» [26].

Следующим потенциальным противовирусным модификатором функций иммунитета рассматривают использование средств, активирующих именно первичное звено иммунитета – макрофаги. Активаторами макрофагов могут выступать вещества различной химической структуры и происхождения,

например, эндотоксины, вирусы, бактерии. Однако их использование далеко не всегда является высокоэффективным и безопасным относительно осложнений проводимой терапии, а соединения класса бета1,3/1,6-глюкана и бета1,3(D) глюкана, напротив – безопасны, в том числе и в токсикологическом отношении (класс generally recognized as safe (GRAS) согласно классификации Food and Drug Administration (FDA), США, 2001), и их можно применять как энтерально, так и парентерально. Эта фармакокинетическая особенность бета-глюканов обуславливает их широкое применение в медицинской практике [27].

Бета-глюканы представляют собой семейство полисахаридов мономеров D-глюкозы, соединенных посредством бета-гликозидных связей и отличающихся между собой молекулярной массой, плотностью и трехмерной структурой. Наиболее активной в биологическом отношении формой бета-глюканов является бета-1,3/1,6-глюкан, в молекуле которого глюкоза привязана к позициям 1 и 3, а также молекула имеет ответвления в позициях 1 и 6 (Bohn J.A., BeMille J.N., 1995). Чаще всего данный тип бета-глюканов содержится в некоторых видах дрожжевых грибов, бактерий, а также грибов (в частности, в вешенке обыкновенной – *Pleurotus ostreatus*), что является весьма привлекательным с позиции источников их получения [28].

Бета-глюканы обнаружены учеными около 30 лет назад и играют в иммунологии такую же важную роль, как пенициллин в мире антибиотиков. В восточной медицине грибы применяются уже более трех тысячелетий. Из нескольких тысяч видов грибов в настоящее время используется только несколько десятков видов, так называемые «медицинские грибы». Они обладают очень значительными лечебными возможностями: противоопухолевыми, иммуномодуляционными и радиопротективными действиями.

Бета-глюканы – это крупные молекулы, не подвергающиеся ферментативной фрагментации в же-

лудочно-кишечном тракте. Они захватываются клетками слизистой оболочки кишечника и активно переносятся в подслизистый слой, где активируют макрофаги, а через них – лимфоциты, ответственные за защиту эндотелия, то есть за местный иммунитет (Seijelid R. et al., 1981; Young S.H. et al., 2001). Благодаря механизму репопуляции активированные лимфоциты из слизистой оболочки кишечника диссеминируют в слизистые оболочки различных органов, обеспечивая таким образом их защиту от инфекций [29].

Механизм действия бета-1,3/1,6-глюкана в общем виде может быть объяснен его выраженной селективностью в отношении специфических рецепторов Dectin-1, Complement 3, Lactosylceramide и др.) на поверхности макрофагов, связывающихся только с неразветвленным участком молекулы бета-глюкана, в результате чего происходит активация макрофагов, что приводит к реализации триггерных механизмов целого ряда процессов, направленных на иммунную защиту организма [30]. С одной стороны, активируется фагоцитарная функция макрофагов, с другой — начинают усиленно синтезироваться и высвобождаться такие вещества, как цитокины (интерлейкины, интерферон), являющиеся сигналом для других клеток иммунной системы, например, Т-лимфоцитов, фактора роста эпидермальных клеток, фактора ангиогенеза (Okazaki M. et al., 1995; Williams D.L., 1997) [31]. Часть бета-глюканов с током крови через воротную вену попадают в печень, где захватываются Купферовскими клетками, которые в ответ на взаимодействие с полисахаридами выделяют цитокины, активирующие системный иммунитет. Так, в частности бета-1,3/1,6-глюкан стимулирует продукцию фактора некроза опухоли, который, в свою очередь, активирует моноцитарную систему иммунитета (Sandula J. et al., 1995) [32]. Таким образом, бета-глюканы активируют как местный иммунитет, обеспечивая защиту организма от вторжений антигенов, так и системный иммунитет,

что приводит к уничтожению уже проникшего внутрь организма чужеродного генетического материала и восстановлению иммунного гомеостаза. При этом следует подчеркнуть отличительную особенность иммуномодулирующего действия бета-1,3/1,6-глюкана, которая состоит в адекватном повышении активности иммунной системы без ее чрезмерной стимуляции, что нередко служит причиной возникновения аутоиммунных заболеваний.

Так, в исследовании M. Döll и соавторов (2005) продемонстрирована хорошая переносимость препаратов бета-глюкана при пероральном применении, что сопровождалось выраженным повышением концентрации иммуноглобулина А [33]. Здоровые добровольцы были разделены на три группы, ежедневно получавшие растворы бета-глюкана в трех различных концентрациях (100; 200 и 400 мг) в течение 4 дней в виде полосканий полости рта, которые затем предлагалось проглатывать. По завершении эксперимента показано значительное повышение концентрации иммуноглобулина А (от $65,8 \pm 29,4$ до $105,4 \pm 73,9$ мг/мл) в слюне пациентов в группе с наибольшей концентрацией бета-глюкана в растворе (400 мг/сут). Растворы бета-глюкана хорошо переносились всеми участниками исследования, побочных эффектов не выявлено.

Выраженная иммуномодулирующая активность бета-1,3/1,6-глюкана показана в клиническом исследовании возможности предупреждения инфекционных заболеваний, сепсиса и пневмоний у больных с тяжелыми множественными травмами. В результате исследования показано существенное уменьшение количества инфицирования больных (с 65 до 14,4 %), а также смертности от инфекций (с 30 до 4,8 % в контрольной и основной группах соответственно). Общая смертность снизилась с 42,1 до 23,5 % в контрольной и основной группах соответственно (Lehne G. et al., 2006) [34].

Помимо выраженного иммуномодулирующего действия в плане как специфического, так и неспецифического иммунитета, бета-глю-

каны обладают антиоксидантными свойствами, что нашло подтверждение в экспериментальных условиях относительно уменьшения ишемических повреждений. Из местных эффектов бета-глюканов особого внимания заслуживает их способность стимулировать процессы регенерации путем активации кератиноцитов и фибробластов (Sugiyama A. et al., 2010; Woo Y.I. et al., 2010) [35]. Анализ и обобщение данных, выявленных в экспериментальных и клинических условиях, подтверждает, что бета 1,3/1,6-глюканы являются многовекторными модуляторами биологической реактивности организма со значительным иммуномодулирующим потенциалом.

Для борьбы с симптомами ОРВИ традиционно используют несколько групп лекарственных препаратов, в первую очередь жаропонижающие средства, анальгетики, интраназальные деконгестанты, а также разнообразные лекарственные формы для местной симптоматической терапии (растворы для полоскания, спреи и пр.). Такое разнообразие средств для лечения ОРВИ сопровождается частыми случаями бесконтрольного применения лекарств, особенно нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), противокашлевых средств без необходимых показаний, что в конечном итоге сопровождается целым рядом нежелательных явлений и осложнений заболевания. Из-за того что пациент, как правило, имеет несколько проявлений поражения дыхательных путей, в терапии ОРВИ на первый план выходит проблема полипрагмазии. Нередко такие пациенты получают до 5–7 симптоматических препаратов.

Последствиями данной тактики фармакотерапии становятся развитие нежелательных явлений, низкая приверженность пациентов к лечению из-за необходимости следовать зачастую сложным схемам приема препаратов, удлинение сроков выздоровления, осложнение течения заболевания и увеличение финансовых затрат на лечение пациента и экономических потерь здравоохранения. Такое обилие лекарственных средств из разных фармакологиче-

ских групп, наличие множества аналогов представляются неудобными для любой категории больных как с точки зрения выбора наиболее оптимального метода лечения, так и с экономических позиций. Поэтому в последние годы получили широкое распространение комбинированные препараты. Их преимуществом является наличие практически всех необходимых активных ингредиентов для комплексной терапии заболеваний в одной форме. Возможность одновременно воздействовать на многие симптомы ОРВИ и гриппозной инфекции удобна для пациента, выгодна с экономической точки зрения (затраты меньше, чем при терапии несколькими симптоматическими средствами), характеризуется более низким риском возникновения нежелательных явлений вследствие подобранной и апробированной в клинических исследованиях рецептуры.

На ранних стадиях заболевания стратегия применения комплексных многокомпонентных средств определяется необходимостью воздействия на первичные звенья патогенеза ОРВИ (т. е. на иммунную систему и метаболические нарушения), последующее дальнейшее прогрессирование клинических проявлений. Прием комбинированных препаратов на фоне развернутой клинической картины заболевания направлен прежде всего на облегчение состояния больного и устранение или уменьшение выраженности различных по механизмам возникновения симптомов инфекционного процесса. Главное требование к комбинированному средству – наличие в составе не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических

групп и не более одного активного вещества из каждой фармакологической группы. При этом каждый активный ингредиент должен присутствовать в эффективной и безопасной концентрации.

Среди имеющихся в арсенале поликомпонентных средств для фармакотерапии ОРВИ выделяется спрей ОРВИ-АКТИВ с натуральными компонентами комплексного действия – йота-каррагинан, карбоксиметил бета-глюкан, монофосфат и дифосфат калия, ЭДТА-натрий и изотонический раствор хлорида натрия (Abbott Laboratories GmbH, Германия). Такой подбор компонентов комбинации осуществлен с учетом цели фармакотерапии, совместимости, безопасности и синергичности действия и оказывает не прямое местное противовирусное, иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие, без системного влияния на организм.

Натуральный йота-каррагинан образует защитный барьер с противовирусным действием на слизистой оболочке носа и способствует уменьшению отека; оказывает мощное противовирусное действие и помогает быстрее устранять симптомы заболевания. Натуральный бета-глюкан активизирует местный иммунитет, усиливая защиту организма от вирусов и бактерий. Благодаря этим активным натуральным компонентам и солевому раствору, который также входит в его состав, ОРВИ АКТИВ рекомендуется для профилактики вирусных и бактериальных респираторных инфекций и в качестве дополнения к его комплексному лечению, а также:

- способствует удалению вирусов и бактерий со слизистой оболочки носа;
- помогает создать тонкий за-

щитный увлажняющий слой на слизистой оболочке носа, который служит барьером для распространения и размножения вирусов и бактерий;

- поддерживает естественную защиту от внешнего агрессивного воздействия и против возбудителей респираторных инфекций, оказывает местное иммуномодулирующее действие.

Входящие в состав комбинированного препарата ингредиенты в целом отличаются хорошей переносимостью и незначительной токсичностью при соблюдении правил их применения. Благодаря форме выпуска (спрей) ОРВИ АКТИВ не оказывает системного воздействия на организм. ОРВИ АКТИВ способствует комплексной защите против вирусов и бактерий, способствует уменьшению проявлений и продолжительности симптомов гриппа и простуды, может применяться для детей от 1 года и беременных после консультации врача.

Итак, комбинированные препараты являются высокоэффективными средствами фармакотерапии ОРВИ и в распоряжении клиницистов имеется достаточное их количество. В основе рациональной терапии гриппа и других ОРВИ лежит принцип минимальной достаточности с обязательным учетом индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания в каждом конкретном случае. Искусство врача заключается в том, чтобы после тщательного анализа клинической картины заболевания сделать правильный выбор средства комплексного воздействия на основании данных о его эффективности и безопасности. ■

Список литературы

1. Методический материал по острым респираторным вирусным инфекциям <http://prostudainfo.ru/for-doctors/articles/546-manuals-sars.html>, <https://newizv.ru/news/society/29-12-2010/138862-rospotrebnadzor-prodolzhaetsja-rost-zabolevaemosti-grippom-i-orvi-statistika>
2. Ritchie AI, Mallia P, Johnston SL. Viral infection. In: Acute exacerbations of pulmonary diseases. Burgel PR, Contoli M, López-Campos JL, editors. ERS Monograph. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2017: 76-96.
3. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ. Русский медицинский журнал. 2015; 4:211.
4. Лapidус Н.И. Школа терапевта. ОРВИ: рациональная фармакотерапия. Мед. совет. 2014; 16:48-54.
5. The common cold. Terho Heikkinen, Asko Järvinen. Department of Oral Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Uusimaa, Finland. The Lancet (Impact Factor: 45.22). 02/2003; 361(9351):51-9.

6. Якимова С.С. Комплексный подход к лечению гриппа и простудных заболеваний. Медицинский совет. 2013; 4:14-19.
7. Practical Guide to Clinical Virology. Edited by L.R. Naeheim, J.R. Pattison and R.J. Whitley. Copyright © 2002 John Wiley & Sons, Ltd. – P. 157-165.
8. Сергеева И.В., Демко И.В. Особенности течения гриппа и вирусно-бактериальных пневмоний. М.: Издательский Дом Академия естествознания, 2017. – 179 с.
9. Лусс Л.В. Комплексный подход к терапии гриппа и ОРВИ. Медицинский совет. 2017; 5:168-173.
10. Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях. Медицинский совет. 2015; 4:36-45.
11. Taylor S, Lopez P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, Kerdpanich A, Angel Rodriguez We- Практическая пульмонология | 2018 | № 2 Респираторная инфекция <http://atm-press.ru> 39 ber
12. M, Mascareñas de Los Santos A, Tinoco JC, Safadi MA, Lim FS, Hernandez-de Mezerville M, Faingezicht I, Cruz-Valdez A, Feng Y, Li P, Durviaux S, Haars G, Roy-Ghanta S, Vaughn DW, Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. The Journal of Infection 2017 Jan;74(1):29-41.
13. WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance, November 2009
14. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) [Электронный ресурс]
15. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке. Лечащий врач, 2014, 2: 86-91.
16. Беседнова Н.Н., Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А. и др. Антивирусное действие и патогенетические мишени сульфатированных полисахаридов морских водорослей при гриппозной инфекции Health. Medical ecology. Science 3 (75) – 2018
17. Sheng G.J., Oh Y.I., Chang S.K. et al. Tunable heparin sulfate mimetics for modulating chemokine activity. J Am Chem Soc. 2013; 135(30):10898-10901.
18. Bhattacharyya S., Liu H., Zhang Z. et al. Carrageenan-induced innate immune response is modified by enzymes that hydrolyze distinct galactosidic bonds. J Nutr Biochem. 2010;10:906-913.
19. Leibbrandt A., Meier C., Konig-Schuster M. Iotacarrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. PLoS One. 2010; 5: e14320.
20. Carlucci M.J., Ciancia M., Matulewicz M.C. et al. Antiherpetic activity and mode of action of natural carrageenans of diverse structural types. Antiviral Res. 1999; 43:93-102.
21. Talarico L.B., Damonte E.B. Interference in dengue virus adsorption and uncoating by carrageenans. Virology. 2007; 363 (2):473-485.
22. Buck C.B., Thompson C.D., Roberts J.N. et al. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. PLoS Pathog. 2006;2:69.
23. Crassauer A., Weinmuellner R., Meier C. et al. Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection. Virol J. 2008;5:107
24. Eccles R., Meier C., Jawad M. et al. Efficacy and safety of an antiviral Iota-carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. Respir Res. 2010; 11(1):108-116.
25. Ludwig M., Enzenhofer E., Schneider S. et al. Efficacy of carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. Respir Res. 2013; 14(1):124-135.
26. Fazekas T., Eickhoff P., Pruckner N. et al. Lessons learned from a double-blind randomized placebocontrolled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device children with acute symptoms of common cold. BMC Complement Altern Med. 2012; 5(12): 147-158.
27. Safety evaluation of certain food additives [Electronic resource]: WHO Food Additives Series: 70: Prepared by the Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva: World Health Organization. 2015. Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171781/3/9789240693982_eng.pdf.
28. The biological activities of (1,3)»(1,6)»beta»D»glucan and porous electro» spun PLGA membranes containing beta»glucan in human dermal fibro» blasts and adipose tissue»derived stem cells / Woo Y. I., Park B. J., Kim H. L. [et al.] // Biomed. Mater. 2010. Vol. 5 (4). P. 044109.
29. Bohn J. A. (1»>3)»»beta»D»Glucans as biological response modifiers: a review of structure»functional activity relationships / J. A. Bohn, J. N. BeMille // Carbohydrate Polymers. 1995. Vol. 28 (1). P. 3-14.
30. Seijelid R. Glycan stimulation of macrophages in vitro / Seijelid R., Bogwald J., Lundwall A. // Exp. Cell. Res. 1981. Vol. 131 (1). P. 121-129.
31. Brown G. D. Immune recognition. A new receptor for beta»glucans / G. D. Brown, S. Gordon // Nature. 2001. Vol. 413 (6851). P. 36-37
32. Structure»activity relationship of (1»>3)»beta»D»glucans in the induction of cytokine production from macrophages, in vitro / Okazaki M., Adachi Y., Ohno N., Yadomae T. // Biol. Pharm. Bull. 1995. Vol. 18 (10). P. 1320-1327.
33. Sandula J. Mitogenic activity of particulate yeast beta-(1»>3)»D»glucan and its water»soluble derivatives / J. Sandula, E. Machova, V. Hribalova // Int. J. Biol. Macromol. 1995. Vol. 17 (6). P. 323-326.
34. Doll M. Anwendungsbeobachtung: Immunmodulierende Wirkung von (1,3),(1,6)»beta»D»Glucan»Gezeigt an der Neopterin» und b»Defensin» Synthese / M. Doll, R. Hauss, R. Spermezan // Naturheilpraxis. 2005. Vol. 5. P. 676-681.
35. Oral administration of a new soluble branched beta»1,3»D»glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers / Lehne G., Haneberg B., Gaustad P. [et al.] // Clin. Exp. Immunol. 2006. Vol. 143 (1). P. 65-69.
36. Oral administration of paramylon, a beta-1,3»D»glucan isolated from Euglena gracilis Z inhibits development of atopic dermatitis»-like skin lesions in NC/Nga mice / Sugiyama A., Hata S., Suzuki K. [et al.] // J. Vet. Med. Sci. 2010. Vol. 72 (6). P. 755-763.

ОРВИ АКТИВ

Инструкция по медицинскому применению изделия медицинского назначения

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

«11» ноября 2019 г. №N024622

Название изделия медицинского назначения

ОРВИ АКТИВ, назальный спрей 30 мл

Состав и описание изделия

Йота-каррагинан, карбоксиметил бета-глюкан (натриевая соль), моно- и дифосфат калия, ЭДТА-натрий, изотонический раствор хлорида натрия.

Наименование и (или) товарный знак организации-производителя

Абботт Лабораториз ГмбХ, Германия

Область применения

ОРВИ АКТИВ рекомендован для профилактики и дополнения к комплексной терапии вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей.

ОРВИ АКТИВ способствует:

- профилактике инфекций дыхательных путей: ОРЗ, ОРВИ, грипп;
- длительному физиологическому увлажнению слизистой оболочки носа;
- облегчению состояния при инфекциях дыхательных путей: ОРЗ, ОРВИ, грипп;
- облегчению состояния при заболеваниях, обусловленных сухой или раздраженной слизистой оболочкой носа, таких как: острый ринит, острый катаральный синусит, синдром Шегрена, коркообразование слизистой оболочки носа;
- облегчению состояния при частых и затяжных воспалительных заболеваниях носоглотки и придаточных пазух носа, таких как: синусит, полипоз носоглотки, хронический ринит с/без бактериальной или грибковой инфекцией;

Благодаря активным компонентам природного происхождения, таким как йота-каррагинан и карбоксиметил бета-глюкан, ОРВИ АКТИВ способен не только удалять со слизистой оболочки носа вирусы и избыточную слизь, но также образовывать тонкую пленку, которая защищает слизистую оболочку носа от внешнего агрессивного воздействия. ОРВИ АКТИВ способствует комплексной защите против вирусов и бактерий, способствует уменьшению проявлений и продолжительности симптомов, не оказывает системного воздействия на организм.

Способ применения

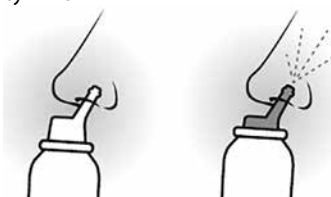
Для детей с 3-х лет и взрослых.

Для ежедневного использования в качестве профилактики острых респираторных заболеваний или других вирусных инфекций дыхательных путей спрей используют 3 раза в день по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход.

При первых признаках респираторной инфекции спрей, при необходимости, может использоваться до 5 впрыскиваний в каждый носовой ход.

Возможно применение беременным и детям от 1 года после консультации врача.

- Установите распылитель на баллончик
- Очистите нос
- Аккуратно вставьте насадку в носовой ход
- Нажмите на распылитель один или несколько раз
- Повторите ту же самую процедуру для другого носового хода
- После использования очистите насадку распылителя мыльной водой, промойте и высушите



Форма выпуска и упаковка

Спрей в алюминиевом баллоне, объемом 30 мл, снабженным защитным колпачком, назальным аппликатором и инструкцией по применению, вложенных в пачку из картона.

Баллончик под давлением: пропеллентом выступает воздух.

Условия хранения

Хранить в сухом защищенном от света месте вдали от источников тепла, при температуре от 10 до 30°C.

Срок годности

36 месяцев. Не применять после истечения срока годности.

Дата истечения срока годности распространяется на закрытый продукт, который хранится надлежащим образом.

Дата истечения срока годности указывается на пачке из картона и на баллончике.

Организация-производитель

BIODUE S.p.A., Италия. Адрес: Via A. Lorenzetti, 3/A – 50028 Tavarnelle V. Pesa – FI, Италия

Наименование, страна, а также

юридический адрес организации-производителя или его представительства

Абботт Лабораториз ГмбХ.

Адрес: Freundallee 9 A, 30173 Hannover, Германия

Наименование и адрес организации, представляющей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) по изделиям медицинского назначения от потребителей:

ТОО «Абботт Казахстан»

050060, г. Алматы, Республика Казахстан ул. Ходжанова 92, офис 90

Тел.: +7 (727) 244-75-44, +7 (727) 244-76-44

E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Меры предосторожности (безопасности)

Продукт предназначен исключительно для назального использования.

По гигиеническим причинам и во избежание передачи возбудителей один распылитель должен использоваться только одним человеком.

Не используйте в случае повышенной чувствительности или несовместимости с каким-либо компонентом продукта.

Используйте продукт только при отсутствии повреждений слизистой оболочки.

Если после недели использования состояние не улучшится, следует обратиться к врачу.

Детям в возрасте до 3 лет и беременным женщинам возможно применение продукта после консультации врача.

Длительное применение продукта, как и всех продуктов для местного применения, может привести к локальному раздражению или повышению чувствительности; в таком случае следует прекратить использование препарата и проконсультироваться с врачом.

Не используйте продукт, если при первом открытии целостность баллончика была нарушена или он имеет внешние повреждения. Не используйте продукт после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Храните продукт вне поля зрения и доступа детей.

Данные о выпуске или последнем пересмотре инструкции по медицинскому применению

Дата пересмотра инструкции в стране организации-производителя Италии март 2015 г.

Знак **CE** наносится на маркировку, которое удостоверяет, что изделие соответствует основным требованиям директив ЕС гармонизирован стандартами Европейского союза. Данная маркировка указывает на то, что изделие не является вредным (опасным) для здоровья его потребителей, а также безвредно для окружающей среды.

Клинический случай успешного лечения тяжелой внебольничной пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа ВНЗН2



Е.Н. Клигуненко¹, В.Г. Корпусенко², С.В. Болтянский², С.В. Рудейченко², А.М. Матушак², В.И. Олейник², Е.В. Корнеева², А.А. Медведев², Е.П. Новгородцева²

¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

² КУ «Днепропетровское клиническое отделение скорой медицинской помощи» ДОС, г. Днепр

Пневмония – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологии острых инфекционно-воспалительных процессов с преимущественным вовлечением паренхимы легких и формированием внутриальвеолярной воспалительной экссудации. Летальность от внебольничной пневмонии (ВП) составляет 47% от летальности вследствие болезней органов дыхания.

В 10% случаев ВП характеризуется тяжелым течением, требующим госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, а летальность в этой группе составляет 15–30%.

Вирусные инфекции – причина 5% всех тяжелых пневмоний, причем основное значение имеют вирусы гриппа. При неблагоприятном течении гриппа развивается вирус-опосредованное поражение (вплоть до цитолиза) эндотелиоцитов дыхательных путей, в первую очередь бронхиол и альвеол, с массивной экссудацией в интерстиций, нарушением синтеза сурфактанта, микроателектазированием и формированием респираторного дистресс-синдрома. Острая дыхательная недостаточность вследствие респираторного дистресс-синдрома является основной причиной летальности у данных больных на первоначальном этапе лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ), досуточная летальность составляет ~50% от общей летальности.

На последующих этапах лечения летальность обусловлена контаминацией дыхательных путей с присоединением бактериального компонента, прогрессированием полиорганной недостаточности вследствие гипоксического поражения, органоспецифической тропности вирусов, осложнений медикаментозной терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Таким образом, во всем мире, несмотря на достаточно большой выбор противовирусных и антибактериальных препаратов, а также современные технологии лечения, проблема тяжелых пневмоний, в том числе и вирусных (вирусно-бактериальных), сохраняет высокую актуальность.

Клинический случай

Больной Б., 48 лет, 98 кг, переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАИТ) КУ «Днепропетровское клиническое отделение скорой медицинской помощи» ДОС на 7-е сутки от начала заболевания из ОИТ инфекционной больницы, где находился в течение двух суток с диагнозом «внегоспитальная двусторонняя полисегмент-

тарная пневмония». В течение двух суток нахождения в ОИТ инфекционной больницы динамика отрицательная, несмотря на проводимую терапию, в том числе антибактериальную (клиндамицин + моксифлоксацин), за счет прогрессирования дыхательной недостаточности.

На момент поступления в ОАИТ состояние больного тяжелое, уровень сознания – глубокое оглушение. Дыхание спонтанное через естественные дыхательные пути. Оксигенация через маску с резервуаром. При этом частота дыхательных движений – 36/мин, частота сердечных сокращений – 132 уд./мин, артериальное давление – 220/100 мм рт.ст., сатурация кислородом крови (SaO₂) – 80%, температура тела – 37,8°C. В анализах: лейкоцитоз –

17,0 Г/л, сдвиг формулы влево, абсолютная и относительная лимфоцитозия и моноцитопения; азотемия: мочевины – 46,9 ммоль/л, креатинин – 420 мкмоль/л. В анализе газов крови и кислотно-щелочного состояния (КЩС) (FiO₂=0,5): рН – 7,305, PaCO₂ – 32,2 мм рт.ст., PaO₂ – 42 мм рт.ст., TCO₂ – 17,1, HCO₃ – 16,1, BE – 10,5, SaO₂ – 73,4%, PaO₂/FiO₂ – 90 мм рт.ст., PORT – 128 баллов, APACHE II – 23 балла, SOFA – 8 баллов.

Выполнена интубация трахеи, и больной переведен на ИВЛ в протективном режиме аппаратом Maquet (ServoAir), на фоне медикаментозной седации и миоплегии, с паттерном вентиляции – VC-SIMV ° DC-SIMV, дыхательный объем – 500 мл, Ti:Te – 1:2 ° Ti:Te – 1:1, FiO₂ – 1,0,

РЕЕР – $10^{\circ} 18$ см вод.ст., коррекция частоты дыхания по постоянной времени (t). Несмотря на проводимую ИВЛ с инверсией соотношения Ti:Te до 1:1 и поднятие РЕЕР до 18 см вод.ст., относительная нормоксемия (SaO_2 – 88–91%) оставалась достижима только при FiO_2 1,0. В связи с сохраняющейся выраженной кислородозависимостью дважды проведен маневр рекрутмента (первый раз – по давлению, второй – по объему) – без выраженного эффекта. Больной переведен в rpop-позицию с шинированием плечевого пояса и диафрагмы, повторно выполнен рекрутмент по объему – с положительной динамикой. Удалось добиться относительной нормоксемии при снижении FiO_2 до 0,8, а затем и до 0,6 в течение 12 ч. К концу первых суток, на фоне продолжающейся ИВЛ в протективном режиме с использованием концепции driving pressure и снижения FiO_2 до 0,6, достигнуто состояние нормоксемии с перmissiveй гиперкапнией: рНа – 7,193, PaCO_2 – 51,8 мм рт.ст., PaO_2 – 83 мм рт.ст., TCO_2 – 21,5, HCO_3 – 19,9, ВЕ – 8,5, SaO_2 – 93%, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – 138 мм рт.ст. Получено лабораторное подтверждение вируса гриппа ВНЗН2, установлен диагноз «внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, ассоциированная с вирусом гриппа ВНЗН2, острая дыхательная недостаточность 3-й степени паренхиматозного генеза. Сепсис. Синдром полиорганной недостаточности (легкие – недостаточность, почки – недостаточность, печень – дисфункция)». На вторые сутки пребывания в ОАИТ, после стабилизации респираторных показателей, выполнена трахеостомия, проведена санационная бронхоскопия, которая в дальнейшем проводилась ежедневно. В течение трех суток продолжалась протективная ИВЛ на фоне медикаментозной седации и миоплегии с паттерном вентиляции – DC-SIMV с ежедневным переводом в rpop-позицию на 8 часов.

С третьих суток пребывания в стационаре течение заболевания с отрицательной динамикой за счет нарастания полиорганной недоста-

точности, в первую очередь почечной, с переходом недостаточности в несостоятельность в виде олигурии >16 ч., несмотря на стимуляцию диуреза адекватными дозами салуретиков и нормализацию кислородного паттерна и КЩС (при $\text{FiO}_2=0,5$): рНа – 7,387, PaCO_2 – 51,4 мм рт.ст., PaO_2 – 66 мм рт.ст., TCO_2 – 32,5, HCO_3 – 30,9, ВЕ – 5,7, SaO_2 – 92%. При этом наблюдался рост азотемии (мочевина – 108 ммоль/л, креатинин – 612 мкмоль/л). Переход в полиурическую стадию на пятые сутки от момента прогрессии острой почечной недостаточности (ОПН). Почечная заместительная терапия не проводилась по техническим причинам. По мере перехода в полиурическую стадию ОПН у больного на фоне постепенного снижения уровня мочевины развился гиперосмолярный синдром с неконтролируемым ростом уровня Na, который носил, по-видимому, компенсаторный (на момент возникновения) характер, направленный на поддержание вне- и внутриклеточной осмолярности. Расчетная осмолярность плазмы крови составляла >400 мосм/л (Na – 177,3 ммоль, мочевина – 43,9 ммоль/л). Учитывая опасность внутриклеточной гипергидратации при быстрой коррекции осмолярности, был выбран ступенчатый подход к ее коррекции в объеме не более 20% от расчетной потребности в сутки. Коррекция гиперосмолярности проводилась путем введения через назогастральный зонд дистиллированной воды, а также внутривенной инфузии гипотонического 0,45% раствора NaCl в течение 16 суток – до достижения нормальных расчетных значений осмолярности.

Также у больного на третьи сутки возникли нарушения сердечного ритма по типу пароксизма трепетания предсердий с блоком проведения 2:1 и гипотонией, потребовавшие проведения электроимпульсной терапии. Восстановлен синусовый ритм, который и удерживался в дальнейшем.

На 8-е сутки нахождения в ОАИТ (15-е сутки от начала заболевания), одновременно с от-

носительной стабилизацией показателей газообмена и респираторного драйва ($\text{FiO}_2=0,5$): рНа – 7,566, PaCO_2 – 57,8 мм рт.ст., PaO_2 – 81 мм рт.ст., TCO_2 – 54,2, HCO_3 – 52,5, ВЕ – 25,7, SaO_2 – 96,9%, статический комплаенс (Cst) – 42 мл/мбар, позволивших прекратить медикаментозную седацию с восстановлением сознания, выявлен неврологический дефицит в виде глубокого тетрапареза и гипоалгезии конечностей. Установлен диагноз «миопатическая квадриплегия критического состояния». В терапию включена патогенетическая медикаментозная терапия (в том числе ингибиторами холинэстеразы), кинезиотерапия. Лечебная тактика эффективна, получен достаточный регресс неврологической симптоматики к 22-м суткам от ее диагностики.

На фоне проводимой терапии состояние больного с положительной динамикой, проявления синдрома полиорганной недостаточности купированы, респираторная поддержка снижена. Проводилась смена режимов вентиляции в следующем порядке: PC-SIMV+PS с постепенным уменьшением количества аппаратных вдохов до 0° CPAP+PS с постепенным снижением PS и вентиляцией в положении сидя, с постепенно увеличивающимися периодами спонтанного дыхания. Полностью ИВЛ удалось прекратить на 22-е сутки с момента ее начала. Трахеостома деканюлирована на 26-е сутки пребывания в стационаре.

С 12-х суток от начала заболевания на фоне повторного снижения Cst с целью профилактики фибропролиферативного синдрома проведена пульс-терапия метилпреднизолоном.

Во время пребывания больного в ОАИТ с целью поиска возможного возбудителя, коррекции проводимой антибактериальной терапии выполнялись микроскопические и бактериологические исследования бронхоальвеолярных смывов: первый посев (2-е сутки) – роста нет, второй посев (9-е сутки) – *Clebsiella pneumoniae* 10^6 КОЕ/мл, третий

(21-е сутки) – *Enterobacter cloacae* 10^4 КОЕ/мл. Последовательная смена режимов антибактериальной терапии, проводимая по результатам чувствительности: меронем + линезолидин, тазпен + линезолидин, ципрофлоксацин + браксон.

Азотистый баланс поддерживался по результатам метаболического мониторинга (потери белка достигали 435 г/сут., или 4,4 г/кг/сут.) с помощью комбинированного парентерально (инфезол)-энтерального (пептамен АФ) питания в адекватных потерям дозировках с учетом уровня азотемии.

После стабилизации состояния, на 33-и сутки пребывания в ОАИТ, больной был переведен в терапевтическое отделение, откуда в дальнейшем выписан домой.

Выводы

1. Наличие значительного количества больных с внебольничными (в том числе вирусными и вирусно-бактериальными) пневмониями, требующих лечения в условиях ОАИТ, трудоемкость и непредсказуемость эффекта лечебных действий требуют внедрения алгоритма клинико-диагностических мероприятий для обеспечения адекватной лечебной тактики в данной нозологической группе.

2. Целью стартовой интенсивной терапии у больных с острой дыхательной недостаточностью, обусловленной тяжелой пневмонией (в том числе и постгриппозной), является ранняя респираторная стабилизация, цель которой – достижение относительной нормоксемии: $PaO_2 \geq 60$ мм рт.ст., $SaO_2 \geq 90\%$ при принудительной ИВЛ с паттерном VC-CMV (PC-CMV, DC-CMV) при $Vt \leq 6$ мл/кг, $FiO_2 \leq 0,6$, при PEEP 5–20 см вод.ст., Ppeak

≤ 35 см вод.ст., Pplat ≤ 30 см вод.ст., Pmean ≤ 20 см вод.ст. При этом допустимой является вентиляция в режиме перmissive гиперкапнии с $pNa \geq 7,2$, инверсия Ti:Te с 1:2 в 1:1, лимитированная величиной pNa и $PaCO_2$, частота дыханий подбирается индивидуально по постоянной времени (t). При асинхронии ИВЛ показана медикаментозная седация, в случае неэффективности которой, а также при выполнении определенных лечебных процедур (ИВЛ в prone-позиции, рекрутмент) – миорелаксация.

3. Для снижения уровня респираторной поддержки и перевода больного на спонтанное дыхание необходимо использование имеющихся протоколов прекращения длительной ИВЛ с учетом имеющегося в конкретном лечебном учреждении оборудования. Оптимальным, по нашему мнению, является следующий алгоритм: VC-CMV (PC-CMV), PC-SIMV+PSV с постепенным уменьшением количества аппаратных вдохов до 0, PSV (BiPAP) с постепенным снижением Ppeak (Phigh) до уровня PEEP (baseline), PC-CSV (CPAP, PS или PV), спонтанное дыхание. Перевод на спонтанное дыхание (эпизодическое, а затем и постоянное) осуществляется при позитивных критериях успешного отлучения от ИВЛ, после оценки работоспособности дыхательной мускулатуры ($VC \geq 30$ мл/кг, $Vt \geq 6$ мл, $f \leq 26$ в 1 мин), оценки дыхательного драйва ($P 0,1 \leq 4,5$ см вод.ст.), паттерна дыхания ($f/Vt \leq 100$) и при положительном тесте спонтанного дыхания.

4. Позднее начало инвазивной ИВЛ (фатальные нарушения ритма, нестабильность гемодинамики, острый гипоксический психоз) является грубой тактической ошиб-

кой и требует в дальнейшем значительных усилий для стабилизации кислородного режима.

5. При планируемой длительной ИВЛ целесообразно раннее наложение трахеостомы (сразу после первичной респираторной стабилизации больного).

6. Терапия полиорганной недостаточности требует взвешенного подхода и должна учитывать не только величины отклонения от нормы, но и продолжительность этих изменений, так как некоторые из них могут иметь компенсаторный характер.

7. Выбор стартовой антибиотикотерапии должен учитывать тяжесть состояния больного, особенности микрофлоры (предполагаемые возбудители и чувствительность), сезонность (ОРВИ, грипп), профессии (медработники, лица, контактирующие с антибактериальными средствами), нахождение в стационаре в течение последних трех месяцев, наличие сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения ритма с удлинением периода QT, сахарный диабет), предварительную неэффективную терапию антибактериальными средствами. На последующих этапах лечения возможна модификация антибиотикотерапии в соответствии с изменяющимся микробиологическим профилем.

8. Метаболический мониторинг является обязательной частью интенсивной терапии данной категории больных и осуществляется по определению суточных потерь азота (мочевина мочи). Положительный азотистый баланс поддерживается за счет энтерального (зондового), а при необходимости и комбинированного парентерально-энтерального питания. ■

Список литературы

- 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень №310. Май, 2014. Availableat: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>.
- Вирусная пневмония грипп А (H1N1), осложненная ОРДС / Ю.С. Полушин, К.Н. Храпов, М.Ю. Майская, К.В. Дикарев // Общая реаниматология. – 2010. – №3. – С. 15–22.
- Светлицкая О.И. Острое повреждение легких у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией на фоне избыточной массы тела и ожирения / О.И. Светлицкая, И.И. Канус // Медицинские новости. – 2013. – №3. – С. 6–10.
- Mortality Rates for Patients With Acute Lung Injury / ARDS Have Decreased Over Time / M. Zamboni, J.-L. Vincent // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 1120–1127.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», №15, 16 (710, 712), 2019 г.

Кашель у детей: причины, диагностические подходы, лечение



Н.А. Ильенкова – д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск

Статья содержит анализ наиболее частых причин кашля, алгоритм диагностики заболевания, современные возможности оценки кашля, а также ключевые рекомендации по выбору, применению, режиму дозирования муколитических препаратов. Особое внимание уделено детской форме ацетилцистеина.

Ключевые слова: кашель, причины кашля, диагностика кашля, лечение кашля, ацетилцистеин, амброксол.

N.A. Ilenkova

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk

Cough in children: causes, diagnostic approaches, treatment

The article contains an analysis of the most frequent causes of cough, an algorithm for diagnosing the disease, modern possibilities for assessing cough, and key recommendations for the selection, use, dosing regimen of mucolytic drugs. Particular attention is paid to the child form of acetylcysteine.

Keywords: cough, causes of cough, diagnosis of cough, cough treatment, acetylcysteine, ambroxol.

Пациенты с жалобой на кашель – одни из наиболее частых посетителей участкового врача-педиатра. Перед врачом первичного звена здравоохранения всегда стоят задачи: распознать заболевание, определиться с объемом диагностических мероприятий и назначить лечение.

По определению кашель (tussis) – это форсированный трехфазный экспираторный маневр, обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуками. Кашель появляется, когда «эскалаторный» механизм перестает справляться со своей функцией. В большинстве случаев кашель рассматривается как защитный сложорефлекторный акт, его задача – удаление из дыхательных путей (ДП) мокроты, частиц пыли, дыма. Кашель лежит в основе мукоцилиарного клиренса, который в сочетании с трахеобронхиальным эпителием

Картина здорового бронха

1–3-й день болезни

4-й день болезни



Рисунок 1. Стадии патологического процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева при ОРВИ [24]

является важным звеном системы местной защиты органов дыхания [1–3]. Следует отметить, что свою защитную функцию кашель выполняет только при определенных реологических свойствах мокроты (вязкость, эластичность, адгезивность) [1].

Причины и патогенез

Самая частая причина острого кашля у детей – вирусные или вирусно-бактериальные инфекции

верхних ДП. Одним из ведущих патогенетических механизмов развития инфекционно-воспалительного заболевания в дыхательном тракте у детей являются нарушение образования и эвакуации трахеобронхиального секрета (избыточное образование и/или повышение вязкости бронхиального секрета) и, как следствие, дезорганизация функции системы самоочищения бронхов – мукоцилиарного транспорта [5].

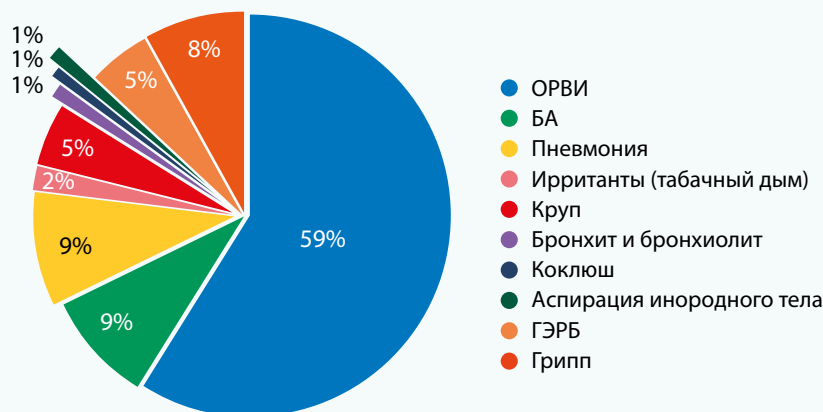


Рисунок 2. Структура диагнозов при остром кашле у детей [4]

Уже в первые минуты заболевания, когда вирусы (или бактерии) попали на слизистую оболочку бронхиальной стенки, проявляется защитная реакция в виде гиперсекреции более вязкой слизи с повышенными адгезивными свойствами, уменьшается функциональная активность реснитчатого эпителия, которая приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта и ослаблению основных местных защитных механизмов: снижению продукции секреторного иммуноглобулина (Ig) А, интерферона, лактоферрина и лизоцима. В результате нарушается дренажная функция ДП, создаются условия для бронхиальной обструкции, инвазии микроорганизмами и колонизации бронхов патогенной микрофлорой (рис. 1) [2, 10]. Кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [2, 11]. Эффективность кашля, особенно у детей раннего возраста, зависит от выраженности кашлевого рефлекса, вязкости и адгезивности бронхиального секрета, бронхиальной проходимости [5]. В начале острой респираторной инфекции (ОРИ) кашель, как правило, сухой и непродуктивный или малопродуктивный, а в дальнейшем приобретает влажный характер вследствие усиленного образования мокроты. У детей в возрасте первых 4–5 лет жизни мокрота может не откашливаться, так как ребенок ее проглатывает [2].

Диагностические подходы

В подавляющем большинстве случаев кашель у детей связан с

острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). В основном в качестве диагноза фигурируют: инфекция верхних ДП либо бронхит, на третье место выходит бронхиальная астма (БА), другие причины встречаются значительно реже (рис. 2).

Для диагностики кашля проводятся **классический расспрос и осмотр пациента**. Цель расспроса – исключить основные группы заболеваний как причины кашля. Для этого определяют возраст и пол пациента, характеристики кашля; анамнез настоящего заболевания: выясняют основные и второстепенные жалобы, особенно о дебюте болезни, клинике обострений, ремиссий, госпитализациях, эффектах лечений, динамике болезни; профессиональные вредности (с точкой приложения – ДП), увлечения, домашние животные; семейный анамнез; перенесенные ранее заболевания, операции; лекарственный, аллергологический, гемотрансфузионный анамнез.

Обязательные вопросы [1]:

- Как давно появился кашель?
- Кашель сухой или с мокротой?
- Какое количество мокроты отделяется за 1 сут.?
- Каков характер мокроты?
- Отмечалась ли в мокроте примесь крови?
- Есть ли выделения из носа?
- Связана ли работа с профессиональными вредностями?
- Имеются ли у родных длительный кашель, туберкулез, рак, БА?

- Принимаете ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, цитостатики?

При кашле необходимо определить его интенсивность, тембр, периодичность, время появления, наличие и свойства мокроты и прочие клинические особенности, что может помочь в диагностике и определить тактику лечения.

Одной из важнейших характеристик кашля является его **продуктивность**, т.е. наличие мокроты. В зависимости от количества и качества мокроты различают сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель [5]. Продуктивность кашля зависит как от характера заболевания, так и от фазы воспалительного процесса [2]. Практически любой респираторный эпизод у ребенка наряду с повышенной гиперсекрецией вязкой слизи сопровождается неэффективным малопродуктивным кашлем [43, 44]. Усугубляют ситуацию и такие анатомо-физиологические особенности детского организма, как узкие и короткие ДП, неполноценная коллатеральная вентиляция, маленький объем гладкой мускулатуры, гиперплазия железистой ткани. В обзоре, посвященном изучению закономерностей течения кашля при ОРИ у детей, отмечено, что при естественном течении ОРИ у 10% пациентов продолжительность кашля достигает 4 нед., в 25% случаев кашель сохраняется более 2 нед. и у 50% детей – до 2 нед., не только нарушая самочувствие ребенка, но и снижая качество жизни и сна ребенка и родителей [6].

В соответствии с обновленным в 2017 г. руководством Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physician) по диагностике хронического кашля у детей младше 14 лет, под этим понятием подразумевается кашель продолжительностью более 4 нед. [7].

Резюме данных рекомендаций:

- Необходимо придерживаться педиатрических алгоритмов диагностики кашля у детей,

в частности ориентироваться на выявление тревожных сопутствующих симптомов, свидетельствующих о серьезном заболевании, требующем проведения углубленного диагностического поиска.

- Лечение должно быть по возможности этиотропным.
- Эмпирическая терапия (*ex juvantibus*) при подозрении на такие заболевания, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ (кашель в качестве внепищеводного проявления), БА (кашлевая форма), синдром постназального затека, должна проводиться только при наличии дополнительных симптомов, характерных для этих заболеваний.
- Хронический кашель предполагает исключение коклюша и паракоклюша (серологические тесты на недавно перенесенную инфекцию).
- При хроническом кашле рекомендуется выполнение рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии с бронхолитической пробой, если позволяет возраст ребенка.
- С учетом того, что хронический кашель часто заканчивается самостоятельно, без дополнительного лечения, эмпирическая терапия (антисекреторными препаратами при подозрении на ГЭРБ, ингаляционными глюкокортикостероидами при подозрении на БА) не должна быть слишком длительной, чтобы не перепутать спонтанное выздоровление с эффектом от лечения. Возобновление симптомов после прекращения терапии свидетельствует в пользу предполагаемого диагноза.
- Дополнительные обследования (кожное аллергологическое тестирование, исследование общего и специфических Ig – IgE, диаскин-тест или реакция Манту, бронхоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки) при

хроническом кашле не являются рутинными и выполняются только по клиническим показаниям (обоснованное подозрение на атопию, туберкулез легких, объемное образование, инородное тело и т.д.).

- При обоснованном подозрении на БА у детей старше 6 лет целесообразно выполнение бронхопровокационных тестов для выявления гипервосприимчивости ДП.

Пароксизмы лающего кашля с шумным вдохом (репризы) типичны для коклюша, появление свистящих хрипов – для обструктивных заболеваний (обострение БА, бронхиолит), басовые хрипы – для бронхита, фокус влажных мелкопузырчатых хрипов с притуплением – для пневмонии. Провести дифференциальную диагностику помогают другие симптомы заболевания: лихорадка, одышка, втяжение уступчивых мест грудной клетки и т.д. Аспирация инородного тела вероятно при внезапном появлении приступа кашля, одышки на фоне полного здоровья, при этом ребенок, например, имел доступ к игрушкам с мелкими деталями или кашель появился во время еды.

В диагностике помогает прививочный анамнез: у детей, привитых от коклюша и гриппа, вероятность этих заболеваний уменьшается. Необходимость в дополнительных исследованиях (рентгенография органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, бронхоскопия, лабораторные и др.) при остром кашле возникает нечасто – при подозрении на заболевание, угрожающие развитием осложнений.

Необходимо помнить, что у 50% детей кашель продолжается более 10 дней, а в 10% случаев постинфекционный кашель затягивается более чем на 3 нед. [4].

Самой частой причиной **хронического кашля** у детей является затяжной бактериальный бронхит [8]. К симптомам тревоги, указывающим на необходимость проведения углубленного обследования

детей с хроническим кашлем, относятся [7, 9]: выявление деформации дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек; подозрение на патологию сердца; отставание в физическом развитии; отклонения в психомоторном развитии; лихорадка; подозрение на иммунодефицитное состояние; сложности с приемом пищи (например, поперхивание); отягощенный эпидемиологический анамнез (например, контакт с больными с открытыми формами туберкулеза легких); боли в грудной клетке; хронический влажный или продуктивный кашель; кровохарканье; специфические характеристики кашля (грубый лающий кашель при крупе, трахеомалации, психогенное покашливание, откашливание густой мокроты в виде слепков бронхов при пластическом бронхите, пароксизмальный кашель с репризами и рвотой в конце приступа при коклюше, отрывистый кашель при хламидийной инфекции, кашель с рождения); рецидивирующие пневмонии; цианоз; ранее перенесенные болезни легких или указания на особые условия возникновения кашля (например, болезни легких в периоде новорожденности, аспирация инородного тела); одышка в покое или при физической нагрузке; деформация грудной клетки; побочные дыхательные шумы при аускультации (стридор, свистящие или басовые хрипы, влажные хрипы); патология по результатам рентгенографии грудной клетки; патология по результатам исследования функции внешнего дыхания.

Подходы к терапии кашля при ОРИ по-прежнему неоднозначны и зависят от многих факторов [6, 12]. В зависимости от основной причины кашля применяют этиотропное лечение, отхаркивающие и муколитические препараты, противовоспалительную терапию, бронхолитические препараты [13].

Противокашлевые препараты показаны лишь при непродуктивном, мучительном, навязчивом сухом кашле, способствующем нарушению сна, аппетита и негативно влияющем на качество жизни

Таблица. Систематизация мукоактивных средств (R. Balsamo и соавт., 2010; А.И. Синолальников и соавт., 2017, с дополнениями)

Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие
разжижение вязкого секрета	изменение состава продуцируемого секрета	стимуляция активности мерцательного эпителия	рефлекторная и резорбтивная стимуляция секреции и перистальтики
Классические: Ацетилцистеин Эрдостеин	Карбоцистеин Лизиновая соль карбоцистеина	Амброксол	Секретомоторные средства Гипертонические растворы Гвайфенезин Фитопрепараты
Пептидные дорназа альфа		Комбинированные препараты Гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин	
Другие препараты с опосредованным мукоактивным действием			
Глюкокортикостероиды Бронхолитики Сурфактант Релиз-активные препараты Макролиды и др.			

ребенка. При этом желательно использовать ненаркотические противокашлевые средства [3, 14].

Важно помнить, что у детей, особенно младшего возраста, использование отхаркивающих растительных средств, увеличивающих объем мокроты, опасно развитием застоя мокроты, что может способствовать реинфицированию ДП, а в некоторых случаях – аспирации [5, 15–22].

В связи с этим муколитическая терапия становится важной составляющей в комплексном лечении заболеваний органов дыхания у детей. Однако сохраняется много спорных или нерешенных вопросов по выбору мукоактивных препаратов (отхаркивающих средств рефлекторного действия, муколитиков, секретолитиков, мукорегуляторов, комбинированных и других препаратов): как выбрать муколитик, какова возможная длительность применения, как и в какие сроки оценивать эффективность и т.п. [23]?

Важно помнить, что рациональный выбор терапии кашля у детей и ее применение предполагают знание причин кашля, особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте и, конечно, особенностей препаратов, используемых для лечения кашля [2].

Муколитические препараты

Муколитики в отличие от других мукоактивных препаратов способны изменять реологические свойства биологических жидкостей – адгезию, вязкость и эластичность. В отличие от отхаркивающих препаратов муколитики не вызывают увеличения объема мокроты, не усиливают рвотный рефлекс [5, 24].

На сегодня не принято единой системы градации этих препаратов, а существующие классификации все время совершенствуются. По классификации, разработанной Р. Вraga и соавт. [26], муколитические средства подразделяют на группы в зависимости от их влияния (прямого или непрямого) на бронхиальную секрецию. Однако ферментные препараты в педиатрической практике имеют очень узкую нишу и применяются главным образом в терапии хронических заболеваний, например, муковисцидоза. Для практических целей, научных исследований необходима систематизация мукоактивных средств с включением новых препаратов, а также пересмотром актуальных данных по механизмам действия, побочным эффектам, возрастным ограничениям уже известных мукоактивных средств. Поэтому недавно междис-

циплинарной группой экспертов был предложен один из вариантов подобных группировок мукоактивных препаратов, используемых именно в педиатрии, основанный на доминирующем механизме действия (см. таблицу) [60].

Механизмы действия отдельных представителей этой группы различны, поэтому разные муколитики могут оказывать несколько отличные эффекты, несмотря на общую цель применения [14].

Амброксол стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, повышает синтез и секрецию сурфактанта, активирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, нормализует соотношение слизистого и серозного компонентов мокроты [28].

Бромгексин является предшественником амброксола и реализует свое муколитическое действие, метаболизируясь в печени до амброксола.

Карбоцистеин стимулирует активность сиаловой трансферазы – фермента, повышающего синтез гидрофильных муцинов, а также стимулирует регенерацию слизистой оболочки ДП.

Ацетилцистеин оказывает прямой муколитический эффект за счет снижения вязкости мокроты путем деполимеризации при

разрыве дисульфидных связей муцинов бронхиального секрета [16, 29]. С. Livingstone и соавт. изучали эффекты ацетилцистеина на модели очищенного слизистого геля *in vitro*. По результатам хроматографии геля было показано, что ацетилцистеин редуцировал размеры гликопротеинов, разрывал сеть мукопротеинов (эффект, хорошо заметный при электронной микроскопии). В опыте на препаратах трахеи было показано, что ацетилцистеин не стимулировал продукцию слизи, т.е. не увеличивал ее объема [30].

Дополнительно ацетилцистеин может тормозить полимеризацию мукопротеидов, что уменьшает вязкость слизи. На фоне уменьшения вязкости и адгезивности мокроты происходит восстановление мукоцилиарного клиренса, т.е. отмечается еще и отчетливое мукокинетическое действие препарата.

В сравнительных исследованиях по эффективности и безопасности ацетилцистеина, амброксола и бромгексина у детей с острым бронхитом показано, что именно ацетилцистеин обладал самым быстрым клиническим эффектом, регистрируемым уже на 2-е сутки от начала заболевания [31]. При назначении бромгексина и амброксола также отмечался выраженный муколитический эффект, но в более поздние, чем у ацетилцистеина, сроки от начала лечения.

При оценке эффекта различных муколитиков у детей с бронхообструктивными заболеваниями ацетилцистеин имел преимущество с точки зрения клинического эффекта в группе детей первых 3 лет жизни. У детей более старшего возраста при наличии бронхоспазма преимущество имели амброксол или бромгексин в сочетании с β -адреномиметиками, причем в этом случае оптимальным явилось сочетание ингаляционного и перорального приемов амброксола. Назначение ацетилцистеина не было столь эффективно в терапии бронхообструктивных заболеваний. При изучении эффективности амброксола и ацетилцистеина при хронических легочных заболеваниях

было показано некоторое преимущество амброксола, особенно при необходимости ингаляционного и/или эндобронхиального введения препарата [31].

Наряду с муколитическим, антиоксидантным и противовоспалительным ацетилцистеин оказывает также антитоксическое действие. Благодаря усилению выработки глутатиона под влиянием ацетилцистеина реализуется его детоксицирующее действие, т.е. ацетилцистеин можно считать своеобразным антидотом при острых отравлениях альдегидами, парацетамолом и фенолами [25, 40, 41]. Антитоксические эффекты у других муколитиков не выявлены.

Ацетилцистеин является мукоактивным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности, хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных и российских исследований. Не подавляет местную иммунную защиту и не нарушает синтез секреторного IgA и лизоцима, оказывает антиоксидантное действие и, являясь предшественником глутатиона, способен уменьшать воспаление слизистой оболочки ДП и защищать ее от повреждающего действия свободных радикалов. При этом нет известных ограничений по длительности приема препарата. Анализ современных данных по безопасности и эффективности показывает, что ацетилцистеин может применяться в качестве стартового муколитика с 1-го дня кашля на фоне ОРИ у детей с 2-летнего возраста [60].

При проведении комплексной терапии у детей с респираторной патологией необходимо учитывать возрастные особенности реагирования ДП на инфекционно-воспалительный или аллергический процесс. В частности, в неонатальном периоде высокая частота, затяжное и осложненное течение респираторной патологии обусловлены анатомо-физиологическими особенностями новорожденного. Одним из причинных факторов может явиться дефицит образования и выброса сурфактанта. У детей актуальна

проблема эффективного дренажа, прежде всего из-за несовершенного кашлевого рефлекса. Согласно наблюдениям из родильного отделения, кашель, по-видимому, отсутствует при рождении и редко встречается у здоровых новорожденных. Кашель начинает появляться после 2-го месяца жизни, когда ребенок теряет защиту материнских антител и становится восприимчивым к инфекциям верхних ДП [57]. Позже кашель становится наиболее частым респираторным симптомом у младенцев и дошкольников, но объективных данных о распространенности кашлевого рефлекса в этом возрастном диапазоне не хватает, главным образом потому, что младенцы и маленькие дети не могут в полной мере сотрудничать с исследователями при проведении теста чувствительности к капсаицину [58].

Таким образом, выбор муколитического препарата должен быть строго индивидуальным, с обязательным учетом механизма его фармакологического действия, характера патологического процесса, преморбидного фона и возраста ребенка. Так, ацетилцистеин предпочтителен при острых инфекциях верхних и нижних ДП, особенно при их сочетанном поражении, в том числе наличии симптомов риносинусита. При риносинуситах возможно также рекомендовать карбоцистеин, однако выраженного антиоксидантного и противовоспалительного действия он не оказывает. Для детей младше 2 лет, детей с бронхообструктивным синдромом на фоне острых, а особенно хронических болезней органов дыхания, включая БА, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных, можно рекомендовать препараты амброксола [2, 31].

Муколитики могут быть использованы у детей при лечении кашля, вызванного трахеитом, бронхитом, пневмонией, в том числе у детей первых 5 лет жизни, у которых повышенная вязкость бронхиального секрета является основным фактором формирования кашля. Важно

отметить, что амброксол ввиду влияния на синтез сурфактанта и необходимости его применения при респираторном дистресс-синдроме новорожденных разрешен к применению с рождения, а ацетилцистеин и карбоцистеин разрешены к применению у детей без рецепта с 2-летнего возраста [24]. В исследованиях подтверждены эффективность и безопасность ацетилцистеина в этом возрастном периоде [35, 45], в то время как данных о применении у детей младшего возраста недостаточно. Однако у детей младше 2 лет даже амброксол должен применяться под строгим врачебным контролем!

Данные клинических исследований о безопасности и эффективности ацетилцистеина

Проведено около 20 исследований с привлечением 1080 больных в возрасте от 2 мес. до 13 лет, в которых подтверждена безопасность применения ацетилцистеина в педиатрической практике [42–55].

В 2013 г. был опубликован обновленный Кохрановский систематический обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина и карбоцистеина при лечении острых инфекций верхних и нижних ДП у детей без хронических бронхолегочных заболеваний [55]. Мета-анализ включал данные клинических исследований и системы фармаконадзора. Большая часть работ (6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 497 больных) была посвящена оценке эффективности ацетилцистеина. Анализ продемонстрировал эффективность препаратов при лечении респираторных

инфекций, в частности достоверное сокращение продолжительности кашля у детей и положительное воздействие на качество жизни пациентов. Также была проанализирована безопасность ацетилцистеина и карбоцистеина по результатам 34 исследований с участием более 2 тыс. пациентов. Анализ показал, что в целом профиль безопасности препаратов при использовании у детей является высоким. Возможность усиления бронхореи и, следовательно, необходимость применять препараты с осторожностью оговариваются лишь при использовании муколитиков у детей до 2 лет. Данные исследования, опубликованные в июне 2014 г., свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ацетилцистеина в форме инъекций через небулайзер при лечении острого бронхоолита у детей в возрасте от 2 до 24 мес. [56].

Оценка эффективности муколитической терапии

Амбулаторное мониторирование кашля – наиболее перспективный метод объективной оценки кашля. Нельзя мгновенно оценить эффект муколитической терапии, так как необходимо учитывать механизм действия муколитика, время начала которого составляет от 30 мин. до 3 ч. Длительность приема муколитика составляет 3–7 дней и больше. За это время не стоит отменять лечение, а нужно определить его эффект в начале и конце дня, чтобы оценить динамику проводимой терапии.

Для оценки эффективности муколитической терапии обращают внимание на следующие признаки:

динамика и характеристика кашля (особенно продолжительность) – скорость трансформации сухого кашля в продуктивный; аускультативные изменения в легких – исчезновение хрипов; частота бактериальных осложнений; продолжительность периода болезни, сроки исчезновения мукостаза и бронхообструкции [31].

Для оценки динамики кашля в процессе лечения рекомендуется использовать визуальную аналоговую шкалу, аналогичную шкале Борга. На шкале пациент самостоятельно отмечает степень выраженности кашля на отрезке прямой линии длиной 10 см, разделенной на 10 частей, соответствующих от 0 до 10. В кашлевом дневнике пациент фиксирует эпизоды и серии кашлевых толчков с помощью балльной оценки кашля. С этой целью может применяться 4- или 6-балльная шкала, где каждому баллу соответствует описание кашля по его силе и частоте [60].

Таким образом, кашель – самая частая жалоба, с которой обращаются к врачу-педиатру первичного звена. Знание причины болезни, современных диагностических подходов позволяет избежать полипрагмазии и своевременно назначить рациональную терапию. Следует иметь в виду, что препараты ацетилцистеина наряду с муколитическими и мукокинетическими свойствами являются антиоксидантами, обладают противовоспалительным действием и будут полезны в первые дни течения вирусной инфекции (особенно при гриппе). Назначая препарат при появлении первых симптомов заболевания, можно предотвратить развитие мукостаза. ■

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Изд. 2-е, пер. и доп. – М.: Эхо, 2012. / Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Kasha. Izd. 2-e, per. i dop. – М.: Ekho, 2012. [in Russian]
2. Геппе Н.А., Дронов И.А., Баяндина Г.Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. Доктор. Ру. – 2017; 4 (133). / Geppe N.A., Dronov I.A., Baiandina G.N. Terapevticheskaiia taktika pri ostrykh respiratornykh infektsiakh u detei. Doktor. Ru. – 2017; 4 (133). [in Russian]
3. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей. РМЖ. – 2013; 24: 1153. / Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Differentsirovannyi podkhod k terapii kashlia u detei. RMZh. – 2013; 24: 1153. [in Russian]
4. Worrall G. Acute cough in children. Can Fam Physician. – 2011; 57 (3): 315–8.
5. Косенкова Т.В. Особенности муколитической терапии в педиатрической практике. Лекция. Вopr. практической педиатрии. – 2016; 4 (11). / Kosenkova T.V. Osobennosti mukoliticheskoi terapii v pediatricheskoi praktike. Lektsiia. Vopr. prakticheskoi pediatrii. – 2016; 4 (11). [in Russian]
6. Shields M.D., Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. Cough. – 2013; 9 (1): 11.

7. Chang A.B. et al. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. – 2017; 151 (4): 875–83.
8. Kantar A. Update on Pediatric Cough. *Lung*. – 2016; 194 (1): 9–14.
9. Chang A.B. Cough: are children really different to adults? *Cough Lond Engl*. – 2005; 1: 7.
10. Дворецкий Л.И. Муколитические и мукорегулирующие препараты в лечении хронического бронхита. *PMЖ*. – 2005; 15: 1012. / Dvoretckii L.I. Mukoliticheskie i mukoreguliruiushchie preparaty v lechenii khronicheskogo bronkhita. *RMZh*. – 2005; 15: 1012. [in Russian]
11. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.А. Геппе, А.Б. Малахова. – М., 2012. / Kompleksnyi podkhod k lecheniiu i profilaktike ostrykh respiratornykh infektsii u detei. *Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. N.A. Geppe, A.B. Malakhova*. – М., 2012. [in Russian]
12. Goldman R.D. Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth. *Paediatr Child Health*. – 2011; 16 (9): 564–6.
13. Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д., Шаталина С.И. Диагностика и лечение кашля у детей. *Мед. совет*. – 2017; 1: 140–3. / Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D., Shatalina S.I. Diagnostika i lechenie kashlia u detei. *Med. sovet*. – 2017; 1: 140–3. [in Russian]
14. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему. *PMЖ*. – 2003; 1: 49. / Zaitseva O.V. Mukoliticheskie preparaty v terapii boleznei organov dykhaniia u detei: sovremennyi vzgliad na problemu. *RMZh*. – 2003; 1: 49. [in Russian]
15. Сорока Ю.А., Прохорова И.Н. Муколитическая терапия в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*. – 2010; 1: 73–8. / Soroka Iu.A., Prokhorova I.N. Mukoliticheskaiia terapiia v pediatricheskoi praktike. *Zdorov'e rebenka*. – 2010; 1: 73–8. [in Russian]
16. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Корнюшин М.А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. – М., 1999. / Samsygina G.A., Zaitseva O.V., Korniusheva M.A. Bronkhity u detei. *Otkharkivaiushchaya i mukoliticheskaiia terapiia*. – М., 1999. [in Russian]
17. Василевский И.В. Иммунологические аспекты оздоровления часто болеющих детей. *Мед. панорама*. – 2003; 1: 43–6. / Vasilevskii I.V. Immunologicheskie aspekty ozdorovleniia chasto boleiushchikh detei. *Med. panorama*. – 2003; 1: 43–6. [in Russian]
18. Илькович М.М., Гембицкая Т.Е., Панина Н.Т. Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных острыми и хроническими заболеваниями легких. *Пульмонология*. – 2009; 6: 101–6. / Il'kovich M.M., Gembitskaia T.E., Panina N.T. Farmakologicheskaiia korrektsiia narusheniia mukotsiliarnogo klirensa u bol'nykh ostrymi i khronicheskimi zabolevaniiami legkikh. *Pul'monologiya*. – 2009; 6: 101–6. [in Russian]
19. Кобылянский В.И., Окунева Е.Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы. *Тер. архив*. – 2006; 3: 74–84. / Kobylanskiy V.I., Okuneva E.Iu. Korrektsiia mukotsiliarnoi nedostatochnosti: vozmozhnosti i perspektivy. *Ter. arkhiv*. – 2006; 3: 74–84. [in Russian]
20. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Азатян А.С., Крамной А.И. Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом. *Вестн. оториноларингологии*. – 2008; 2: 10–3. / Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Azatian A.S., Kramnoi A.I. Mukotsiliarnyi transport i dvigatel'naia aktivnost' tsiliarnogo apparata slizistoi obolochki nosa u bol'nykh khronicheskim polipoznym rinosinusitom. *Vestn. otorinolaringologii*. – 2008; 2: 10–3. [in Russian]
21. Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините. *Лечащий доктор*. – 2011; 9: 17–20. / Ozerskaia I.V., Geppe N.A., Maliavina U.S. Mukotsiliarnaia sistema respiratornogo trakta pri bronkhial'noi astme i allergicheskome rinite. *Lechashchii doktor*. – 2011; 9: 17–20. [in Russian]
22. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М.: Медицина, 1987. / Rachinskiy S.V., Tatochenko V.K. *Bolezni organov dykhaniia u detei*. – М.: Meditsina, 1987. [in Russian]
23. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батоjarгалова Б.Ц., Логиновская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2011; 2 (56): 45–50. / Mel'nikova I.M., Mizernitskii Iu.L., Batozhargalova B.Ts., Loginevskaiia Ia.V. Sovremennye printsipy mukoliticheskoi terapii u detei s ostrymi i khronicheskimi bronkholegochnymi zabolevaniiami. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. – 2011; 2 (56): 45–50. [in Russian]
24. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. *Вопр. совр. педиатрии*. – 2013; 12 (4): 136–41. / Simonova O.I. Mukolitiki v pediatricheskoi praktike: ratsional'nyi vybor, lechebnye efekty i osobennosti terapii. *Vopr. sovr. pediatrii*. – 2013; 12 (4): 136–41. [in Russian]
25. Новикова Л., Баранова О., Илькович Ю. Применение ацетилцистеина в клинической пульмонологии. *Врач*. – 2014; 2: 13–6. / Novikova L., Baranova O., Il'kovich Iu. *Primenenie atsetiltsisteina v klinicheskoi pul'monologii*. *Vrach*. – 2014; 2: 13–6. [in Russian]
26. Braga P., Ziment I., Allegra L. Classification of agents that act on bronchial mucus. *Drugs in Bronchial Mucology*. New York: Raven Press, 1989. P. 59–67.
27. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д. и др. Терапевтические эффекты амброксола: новые свойства знакомого препарата. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. – 2016; 2: 33–6. / Malakhov A.B., Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D. et al. Therapeutic effects of ambroxol: new features of a well-known medication. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. – 2016; 2: 33–6. [in Russian]
28. Беседина М.В. Ацетилцистеин – новый «старый знакомый». *Практика педиатра*. – 2007; 5: 64–6. / Besedina M.V. *Atsetiltsistein – novyi «taryi znakomyi»*. *Praktika pediatra*. – 2007; 5: 64–6. [in Russian]
29. Livingstone C.R. et al. Model systems for the evaluation of mucolytic drugs: acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine. *J. Pharm Pharmacol*. – 1990; 42 (2): 73–8.
30. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. *PMЖ*. – 2009; 19: 1217–22. / Zaitseva O.V. Ratsional'nyi vybor mukoliticheskoi terapii v lechenii boleznei organov dykhaniia u detei. *RMZh*. – 2009; 19: 1217–22. [in Russian]

31. Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. *Вопр. совр. педиатрии.* – 2015; 14 (4): 509–13. / Simonova O.I. Prostyie otvety na slozhnyye voprosy o mukolitikakh dlia detei. *Vopr. sovr. pediatrii.* – 2015; 14 (4): 509–13. [in Russian]
32. Ушкалова Е.А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы. *Фарматека.* – 2007; 17: 30–6. / Ushkalova E.A. Atsetiltstsistein v klinicheskoi praktike: nastoiashchee i perspektivy. *Farmateka.* – 2007; 17: 30–6. [in Russian]
33. Aruoma O.L., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med.* – 1989; 6 (6): 593–7.
34. Biscatti G., Bruscellini M., Damonte G., Capozzi F. Controlled studies of the clinical effects of acetylcysteine in oral administration in respiratory infections in pediatrics [Ricerca controllata sugli effetti clinici dell'acetilcisteina per via orale nelle infezioni respiratorie in pediatria]. *Minerva Pediatrica.* – 1972; 24: 1075–84.
35. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Alt Med Rev.* – 1998; 24 (2): 114–27.
36. Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога. *Вопр. практической педиатрии.* – 2016; 11 (4): 24–32. / Ovsiannikov D.Iu., Dukhanin A.S. Mukoaktivnaia terapiia u detei: vzgliad peditra i farmakologa. *Vopr. prakticheskoi pediatrii.* – 2016; 11 (4): 24–32. [in Russian]
37. Rubin B.K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucocactive agents. *Paediatr Respir Rev.* – 2006; 7 (Suppl. 1): S215–9.
38. Zafarullah M. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci CMLS.* – 2003; 60 (1): 6–20.
39. Gillissen A. Anti-inflammatory efficacy of N-acetylcysteine and therapeutic usefulness. *Pneumologie.* – 2011; 65 (9): 549–57.
40. Piperno E., Berssenbruegge D. Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine. *Lancet.* – 1976; 2 (7988): 738–9.
41. Dear J.W., Antoine D.J. Stratification of paracetamol overdose patients using new toxicity biomarkers: current candidates and future challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2014; 7 (2): 181–9.
42. Trastotenojo M.S., Harsoyo N., Sachro A.D. et al. Use of acetyl cysteine in respiratory tract disease in children. *Paediatrica Indonesiana.* – 1984; 24: 1–10.
43. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicol-acetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Clin Pediatr.* – 1972; 54: 30–51.
44. Bellomo G. Comparative study of the efficacy of acetylcysteine by the oral and intramuscular routes in acute respiratory affections in pediatrics. *Minerva Pediatr.* – 1973; 25: 844–9.
45. Caramia G., Bizzarri V., Compagnoni L., Gregorini S. Combined anti biotic plus mucolytic treatment in bronchopulmonary disease: cefuroxime plus acetylcysteine. *Curr Ther Res Clin Exp.* – 1984; 36: 658–63.
46. Ramenghi M., Sabayini G., Mengoni M. Combined antibiotic plus mucolytic treatment for recurrent bronchial diseases in infancy. *Curr Ther Res.* – 1984; 36: 664–7.
47. Santangelo G., Lombardo S., Giannotti G. A combination of cefuroxime and N-acetylcysteine for the treatment of lower respiratory tract infections in children. *Int J. Clin Pharmacol Ther Toxicol.* – 1985; 23: 279–81.
48. Fiochi A., Vignati B., Sala M. et al. A new N-acetylcysteine formulation in acute bronchopneumopathy in children. *Giornale Italiano Delle Malattie del Torace.* – 1989; 43: 327–34.
49. Camurri S., Marengo G. Clinical evaluation of the safety and efficacy of a new pharmaceutical formulation of bromhexine compared to N-acetylcysteine in pediatric patients with acute bronchitis. *Gazzetta Medica Italiana.* – 1990; 149: 45–8.
50. Amir J., Wilunsky E., Zelikovic I., Reisner S.H. Acetylcysteine for severe atelectasis in premature infants. *Clin Pharm.* – 1985; 4: 255.
51. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *Eur J. Res Dis Suppl.* – 1980; 61 (111): 70–3.
52. Szekely E., Farkas E. Treatment of chronic bronchitis with oral acetylcysteine in children. *Eur J. Res Dis Suppl.* – 1980; 61 (111): 142.
53. Volk V.K.P., Schneider B. Treatment of airway diseases with N-acetylcystein. An open therapeutic observational study involving 2512 patients. *Fortsch Med.* – 1992; 10: 346–50.
54. Zens V.M. Clinical trial with a mucolytic agent, acetylcysteine, in children with bronchitis. *Fortsch Med.* – 1967; 85: 206–7.
55. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic bronchopulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Issue 5. Art. No.: CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4
56. Naz F., Raza A.B., Ijaz I., Kazi M.Y. Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. *J. Coll Physicians Surg Pak.* – 2014; 24 (6): 408–11. DOI: 06.2014/JCPS.408411
57. Demoulin-Alexikova S., Plevkova J. et al. Impact of Air Pollution on Age and Gender Related Increase in Cough Reflex Sensitivity of Healthy Children in Slovakia. *Front Physiol.* – 2016; 7: 54.
58. Ioan I., Poussel M. et al. What is chronic cough in children? *Front Physiol.* – 2014; 5: 322.
59. Чикина С.Ю. Флуимуцил: разнообразие лекарственных форм и способов доставки. *Пульмонология и аллергология.* – 2007; 3: 42–6. / Chikina S.Iu. Fluimutsil: raznobraziye lekarstvennykh form i sposobov dostavki. *Pul'monologiya i allergologiya.* – 2007; 3: 42–6. [in Russian]
60. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* – 2017; 4: 40–5. / Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V. et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* – 2017; 4: 40–5. [in Russian]

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum. Педиатрия» (Приложение к журналу), №01, 2018 г., стр. 57–62.



Идиопатический легочный фиброз



С.Н. Авдеев – чл-кор. РАН, д.м.н., профессор, рук. клин. отд.
ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения в подходах к диагностике и лечению ИЛФ. В статье содержатся современные данные об эпидемиологии ИЛФ, приведены результаты новых исследований о патогенезе, освещены основные подходы к диагностике заболевания. Кроме того, представлены новые данные о терапии ИЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, эпидемиология, терапия. S.N. Avdeev

Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Moscow

Idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common disease from the group interstitial lung disease and occurs predominantly in persons of middle and old age. Over the past decade there have been significant changes in approaches to diagnosis and treatment of IPF. This article contains modern data on the epidemiology of IPF, the results of new research on the pathogenesis, basic approaches to the diagnosis of the disease. In addition, presented new data on the therapy of IPF.

Keywords: *interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, epidemiology, therapy.*

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частой формой идиопатических интерстициальных пневмоний и встречается преимущественно у людей среднего и пожилого возраста [1–7].

Несмотря на то что ИЛФ относится к группе относительно редких заболеваний, его социальное и экономическое бремя очень велико. По предварительным подсчетам, ежегодно в Европе диагностируется около 40 тыс. новых случаев ИЛФ [8], который является гетерогенным заболеванием с различными индивидуальными темпами прогрессирования, но при этом прогноз пациентов с ИЛФ в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто хуже, чем при многих злокачественных опухолях [9]. Расходы на терапию пациента с ИЛФ очень высоки, например, в США на одного больного

ИЛФ ежегодно расходуется около 25 тыс. дол. США, что превышает прямые расходы на терапию опухоли молочной железы [10].

Эпидемиология ИЛФ

ИЛФ является наиболее часто встречаемой формой идиопатической интерстициальной пневмонии. Согласно данным современных регистров на долю ИЛФ приходится около 17–37% от всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [11, 12]. Тем не менее заболеваемость и распространенность ИЛФ все еще изучены недостаточно, а доступные данные характеризуются большой вариабельностью эпидемиологических показателей, что затрудняет их интерпретацию. Такой разброс статистических показателей связан с рядом объективных факторов. Во-первых, точную информацию по эпидемиологии хронической об-

структивной болезни легких сложно получить, так как в проведенных исследованиях были использованы разные подходы к определению ИЛФ, а исследования, осуществленные до публикации первого руководства по ИЛФ в 2000 г. [13], скорее всего, включают не только пациентов с ИЛФ, но и многие схожие с ИЛФ ИЗЛ. Во-вторых, в проведенных исследованиях были использованы различные методики включения пациентов: поиск медицинских карт по коду Международной классификации болезней, регистры умерших больных, опросы врачей разных специальностей. И, наконец, исследования имели различный дизайн, и поэтому полученные результаты непросто сравнивать между собой. В недавно опубликованном исследовании, выполненном на основе базы данных страховой компании Medicare (США) в период с 2001 по 2011 г.,

PC-KZ-100112

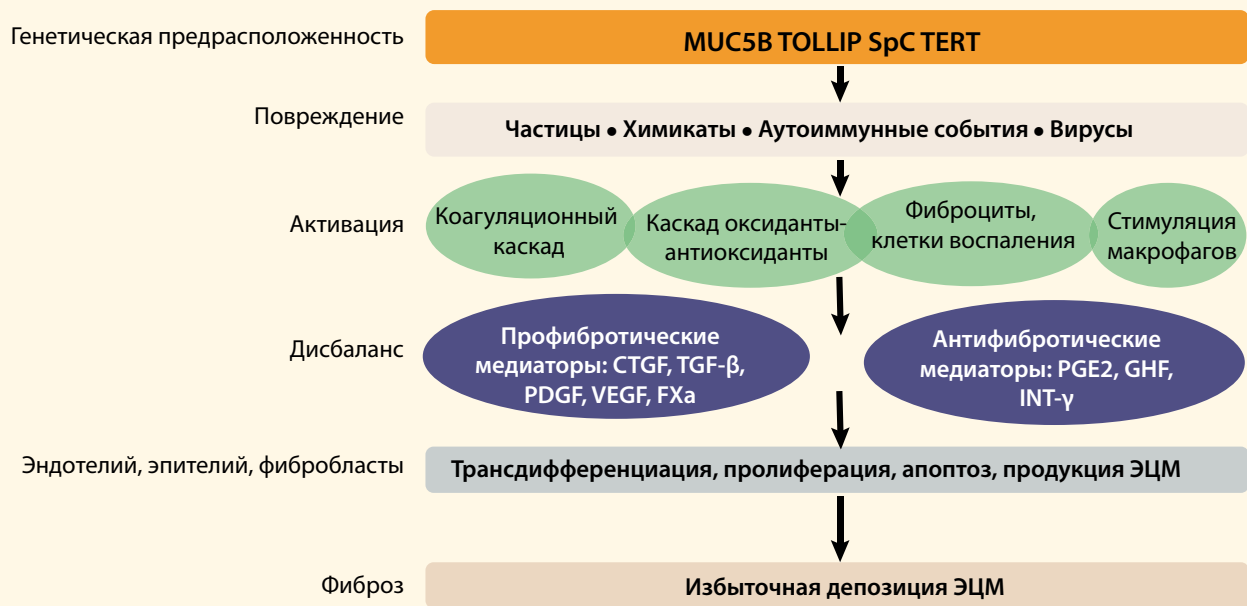


Рисунок 1. Современная модель патогенеза ИЛФ [21]

было показано, что частота развития ИЛФ среди населения старше 65 лет значительно выше, чем было принято считать ранее: заболеваемость (incidence) – 93,7 случая на 100 тыс. за 1 год, а распространенность (prevalence) – 494,5 случая на 100 тыс. населения [14]. За период наблюдения заболеваемость ИЛФ практически не изменилась, в то время как распространенность выросла почти в 2 раза.

По данным исследования, проведенного в Великобритании в 2000–2009 гг., распространенность ИЛФ составила 7,4 случая на 100 тыс. населения за 1 год [8]. Кроме того, на основе недавно проведенных исследований в развитых странах были сделаны предположения, что распространенность ИЛФ растет, в то время как заболеваемость практически не меняется. При анализе этих данных с учетом пола и возраста больных легко увидеть, что распространенность и заболеваемость ИЛФ выше у мужчин, и эти показатели повышаются с увеличением возраста, особенно после 75 лет.

Возможно, существуют и определенные этнические особенности, предрасполагающие к развитию ИЛФ. Данное заболевание относительно редко встречается у негроидной расы. Кроме того, есть данные о меньшей предрасполо-

женности к ИЛФ у лиц азиатской расы [15].

Прогноз при ИЛФ

Изучение прогностических показателей ИЛФ связано с теми же трудностями, что и анализ распространенности и заболеваемости ИЛФ. В основном, данные исследования основаны на сертификатах смерти в национальных регистрах, а с учетом гиподиагностики и неправильной диагностики ИЛФ можно предполагать, что официальная смертность от заболевания существенно занижена [16]. В нескольких исследованиях было показано, что смертность от ИЛФ существенно выше у мужчин, увеличивается с возрастом [17, 18], прослеживаются тенденции к постепенному росту смертности от ИЛФ в течение последних лет.

А. Olson и соавт. при изучении смертности, связанной с ИЛФ в США в течение 1992–2003 гг., показали, что с учетом поправок на возраст и пол смертность от ИЛФ составляет 50,8 случая на 100 тыс. населения за 1 год, при этом за период исследования был отмечен рост смертности на 28,4% у мужчин и 41,3% – у женщин [19]. Причины такого роста пока сложно объяснить, но можно предположить, что основное значение имеет не столько истинный рост

летальности, сколько улучшение диагностики заболевания. С точки зрения причин смертности на первом месте стоит дыхательная недостаточность (60%), далее следуют сердечно-сосудистые заболевания (8,5%) и рак легкого (2,9%) [19]. То есть основной причиной смерти от ИЛФ является прогрессирование заболевания [16].

Патогенез ИЛФ

Гетерогенность рентгенологической и морфологической картины, разная скорость прогрессирования заболевания и разный ответ на терапию при ИЛФ позволяют предположить, что развитие легочного фиброза является следствием активации многих патогенетических путей, на которые оказывают влияние комплексные взаимодействия между эндогенными и экзогенными факторами [20, 21]. Данная мультикомпонентная модель патогенеза ИЛФ объясняет разочаровывающие результаты терапии, направленной на единичные рецепторы или один из путей патогенеза ИЛФ. Вероятно, что будущие подходы к терапии ИЛФ будут сфокусированы на комбинированной терапии, мишенью которой является сразу несколько патогенетических путей, что, например, сегодня используется при лечении некоторых опухолей [22].



Еще около 10–15 лет назад основной парадигмой патогенеза ИЛФ являлось хроническое воспаление как предшественник развития прогрессирующего фиброза легких. Однако в течение последнего десятилетия произошел переход к парадигме «анормального заживления раневой поверхности», развивающегося в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные повреждающие факторы: сигаретный дым, микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [7]. В ряде экспериментальных работ было показано, что за апоптозом клеток альвеолярного эпителия вследствие повреждения следуют экстравазальная коагуляция, активация иммунного ответа и aberrантная персистирующая активация альвеолоцитов, даже при отсутствии первичного стимула [23]. Данные клетки, в свою очередь, индуцируют миграцию и пролиферацию местных фибробластов, рекрутируют циркулирующие фиброциты к очагу повреждения и промотируют дифференциацию фибробластов в миофибробласты. Все это приводит к формированию фокусов миофибробластов, отличительному гистологическому признаку ИЛФ, в котором перманентно активированные миофибробласты секретуют избыточное количество протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Беспорядочная депозиция и аккумуляция компонентов ЭЦМ в интерстиции и альвеолах приводит к формированию

фиброза, прогрессирующей деформации легочной архитектоники и потере функции легких.

В данный патогенетический каскад вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов, таких как факторы роста, энзимы, хемокины, факторы коагуляции и активные формы кислорода, каждый из которых, в свою очередь, находится под влиянием многих внутренних и внешних факторов [24, 25]. Кардинальным при ИЛФ является трансформирующий фактор роста β (TGF- β), мощный профибротический медиатор, вовлеченный в рекрутирование и дифференцировку миофибробластов, а также в индукцию продукции ЭЦМ (рис. 1) [24, 25].

В крупных геномных исследованиях (Genome-Wide Association Studies) было обнаружено несколько общих генетических вариантов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ИЛФ и риском прогрессирования заболевания. Выявленные гены связаны с факторами защиты, межклеточной адгезией и восстановлением ДНК [26, 27].

Однонуклеотидный полиморфизм в регионе промотора гена MUC5B, кодирующего муцин, который вовлечен в защиту дыхательных путей [28], имеет сильные ассоциации со спорадическими и семейными формами ИЛФ [29] и, парадоксально, является фактором более благоприятного прогноза [30].

В исследованиях семейных форм ИЛФ были выявлены редкие генетические варианты в генах, кодирующих протеины сурфактанта, включая протеины сурфактанта С (SFTPC) и A2 (SFTPA2), и в генах, связанных с функцией теломер, таких как TERT и TERC [31]. Укорочение теломер, так же как и свидетельства ремоделирования легочной паренхимы и эпителиальной дисфункции, было выявлено у бессимптомных близких родственников пациентов с семейным ИЛФ и может быть маркером самых ранних стадий ИЛФ [32]. Даже при отсутствии полиморфизма TERT и TERC у пациентов с ИЛФ достаточно часто обнаруживают короткие теломеры мононуклеарных клеток периферической крови, что также является фактором неблагоприятного прогноза [32, 33].

Клиническая картина

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель [1–7]. Также могут наблюдаться дискомфорт в грудной клетке или так называемые конституциональные признаки (утомляемость, слабость и снижение массы тела). У некоторых больных ИЛФ первыми находками являются нереспираторные симптомы, а изменение легочных функциональных параметров или компьютерной томографии [34].

Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в

Таблица. ВРКТ-признаки ОИП [1]

Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения «Сотовое легкое» с тракционными бронхоэктазами и без них Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание симптома «матового стекла» Участки консолидации Одиночные очаги Очаговые диссеминации Преобладание изменений в верхних и средних отделах Перибронховаскулярное распределение изменений Воздушные кисты вне кортикальных отделов

заднебазальных отделах легких, которую описывают как «хрипы Velcro», около 1/2 всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек [1–7]. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии и легочного сердца, такие как акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки [35, 36]. Цианоз и периферические отеки относятся к поздним признакам ИЛФ [1–3].

Рентгенологическая картина ИЛФ

Рентгенография грудной клетки у пациентов с ИЛФ чаще всего выявляет двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако до 10% больных ИЛФ имеют абсолютно нормальную рентгенологическую картину [1, 4, 6]. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются, в ряде случаев становятся различимыми периферические изменения по типу сотового легкого и признаки легочной гипертензии, такие как расширение диаметра легочной артерии и кардиомегалия.

Одним из основных методов, необходимых для диагностики ИЛФ, является высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ). Данный метод позволяет получить более детальную картину изменений интраторакальных структур и часто является достаточным диагностическим методом для подтверждения некоторых форм ИЛФ [6, 37, 38].

При ИЛФ на ВРКТ представлен паттерн так называемой обычной интерстициальной пневмонии (ОИП): наличие двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами преимущественно в субплевральных отделах и субплевральные сотовые

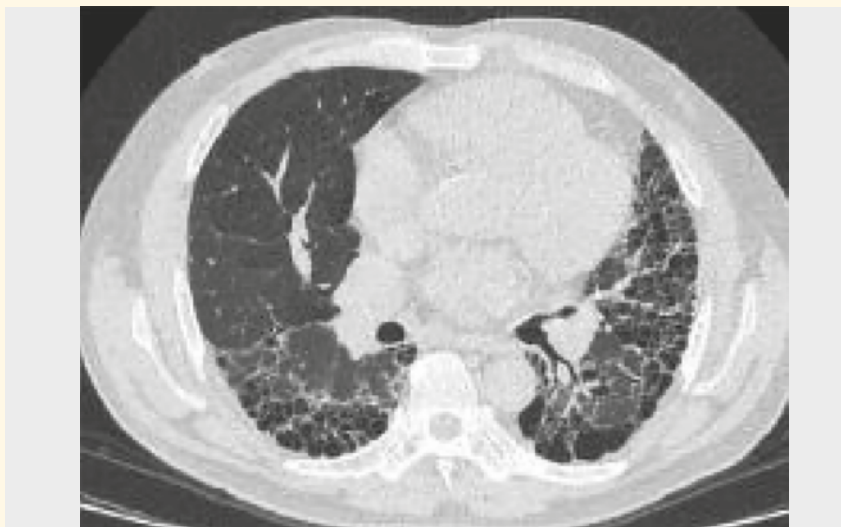


Рисунок 2. ОИП, типичная картина. Ретикулярные изменения в кортикальных отделах, обусловленные утолщением внутривдольковых перегородок, выраженное «сотовое легкое»

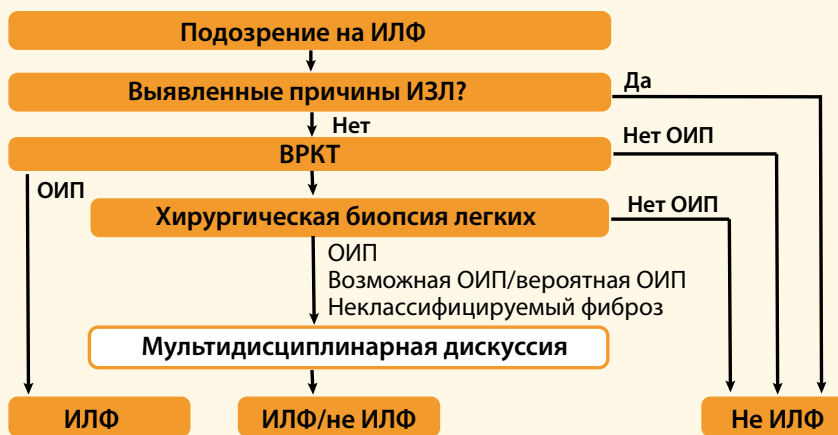


Рисунок 3. Диагностический алгоритм ИЛФ [4, 53]

изменения [1, 6, 37, 38] (см. таблицу, рис. 2).

Однако необходимо отметить, что в ряде случаев сотовые изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы [39]. Если присутствуют изменения по типу «матового стекла», то их протяженность должна быть меньше, чем ретикулярных изменений. Также при ИЛФ возможно небольшое увеличение размеров лимфатических узлов, но обычно отсутствуют изменения со стороны плевры. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому более чем в 90% случаев [1, 4, 37–39].

Легочные функциональные тесты

Легочные функциональные тесты у пациентов с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные изменения легких с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких [1–7]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение диффузионной способности легких при нормальных легочных объемах. Одним из ранних признаков нарушения газообмена является расширение альвеоло-артериального градиента по кислороду. Даже при нормальных уровнях насыщения крови кислородом в условиях покоя физическая нагрузка приводит к десатурации, т.е. сни-



жению показателей оксигенации, что также довольно характерно для ИЛФ.

При сочетании ИЛФ и эмфиземы показатели легочных объемов и потоков могут быть практически нормальными [40]. Таким образом, у больного ИЛФ с выраженной одышкой спирография и бодиплетизмография могут демонстрировать неизменные функциональные показатели. В таких ситуациях, как правило, обнаруживают значительное снижение диффузионной способности легких, а ВРКТ позволяет выявить в одном и том же легком больного легочный фиброз (в базальных отделах) и эмфизему (в верхних отделах) [41, 42].

Лабораторные тесты

Общий анализ крови может показать ускоренное СОЭ, однако, как правило, уровень гемоглобина и общее число лейкоцитов крови находятся в пределах нормальных значений [1, 4]. У некоторых пациентов с ИЛФ обнаруживают повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора или другие аутоантитела, в то же время не удается выявить наличие системных заболеваний соединительной ткани [1, 4, 6]. В течение последних лет удалось идентифицировать потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры периферической крови, характерные для ИЛФ. Данные биомаркеры включают матричные металлопротеиназы (ММР)-1 и ММР-7, хемокин SCL-18, протеин сурфактанта А, хитиназа-подобный протеин YKL-40, свободно циркулирующую ДНК, периостин и остеопонтин [43, 44]. Фактор Krebs von den Lungen 6 (KL-6) является муциновым высокомолекулярным гликопротеином, который экспрессируется в основном на пневмоцитах 2-го типа и эпителиальных клетках респираторных бронхиол. Сывороточный уровень KL-6 является маркером повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и может быть использован для оценки тяжести ИЗЛ, в том числе и ИЛФ [45, 46]. Близким по

структуре KL-6 является маркер альвеоломуцин (3EG5) [47].

Диагностика ИЛФ

Современные подходы к диагностике ИЛФ впервые были описаны в международном руководстве по ИЛФ, опубликованном в 2001 г., и затем подверглись коррекции в новой версии руководства в 2011 г. [4]. Согласно новым рекомендациям, диагностические критерии ИЛФ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине и диктуют необходимость проведения так называемой мультидисциплинарной дискуссии (консилиума) среди опытных специалистов – клиницистов, рентгенологов и морфологов, что является «золотым стандартом» для постановки диагноза ИЛФ. В соответствии с современным руководством в 2/3 всех случаев достоверный диагноз ИЛФ может быть поставлен на основании клинической картины и типичного паттерна ОИП по данным ВРКТ (рис. 3).

Если же клиническая картина и изменения на ВРКТ не являются типичными для ОИП, то для уточнения диагноза рекомендовано проведение хирургической биопсии легких. Однако данная процедура ассоциирована с определенными рисками и часто противопоказана, особенно при тяжелых формах ИЛФ, у пожилых или из-за наличия сопутствующих заболеваний [48].

Кроме того, даже в экспертных центрах приблизительно у 10–20% пациентов с прогрессирующим фиброзом легких ставится диагноз «неклассифицируемое ИЗЛ» [49]. В качестве более безопасной альтернативы хирургической биопсии легких сегодня рассматривается метод эндоскопической криобиопсии легких. В недавно выполненном исследовании на основе анализа данных 117 пациентов с фибротическими формами ИЗЛ было продемонстрировано, что бронхоскопическая криобиопсия легких является безопасным и эффективным диагностическим

методом, так как позволяет получить адекватные образцы легочной ткани, что повышает уровень правильной диагностики ИЗЛ [50]. Данная менее инвазивная методика в будущем может изменить диагностические алгоритмы ИЛФ и других ИЗЛ.

Терапия ИЛФ

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения [51]. Если раньше в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались препараты, подавляющие воспалительный и иммунный ответы – глюкокортикостероиды и цитостатики, то в настоящее время предпочтение отдают препаратам с антифибротическими свойствами [51].

Противовоспалительная терапия

В исследовании PANTHER-IPF было показано, что «тройная терапия» (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина – NAC, которая была популярной в странах Европы в течение последних лет) на самом деле приводит к повышенному риску летальных исходов, госпитализаций и серьезных побочных эффектов у больных ИЛФ [52]. Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, оказалась неэффективной при ИЛФ [51] и, согласно современным рекомендациям, «тройная терапия» не должна назначаться пациентам с ИЛФ [4, 53].

Антифибротические препараты

Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. К препаратам с доказанной антифибротической активностью при лечении ИЛФ относятся только два – нинтеданиб и пирфенидон.

Нинтеданиб

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор разных тирозинкиназ, блокирует рецепторы факторов роста, таких как: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком вышеуказанных рецепторов, что приводит к: 1) блокированию внутриклеточной передачи сигналов; 2) торможению пролиферации, миграции и трансформации фибробластов; 3) замедлению образования ЭЦМ [54]. Целью двух клинических исследований III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являлась оценка эффективности и безопасности лечения больных ИЛФ нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 52 нед. [55].

В обоих исследованиях скорректированная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) была достоверно ниже в группе нинтеданиба, чем в группах плацебо: -114,7 мл в год в группах плацебо и -239,9 мл в год в группах плацебо в исследовании INPULSIS-1 (разница между группами – 125,3 мл в год); -113,6 мл в год по сравнению с -207,3 мл в год соответственно в исследовании INPULSIS-2 (разница между группами – 93,7 мл). Таким образом, результаты исследований INPULSIS показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб замедляет прогрессирование заболевания. Подгрупповой анализ, проведенный на базе исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2, показал эффективность нинтеданиба у разных групп пациентов: с эмфиземой, без «сотовой легкого» и у пациентов с ранней и поздней стадией болезни (ФЖЕЛ < 50%) [55].

По данным суммарного анализа исследований TOMORROW и INPULSIS по изучению эффективности нинтеданиба при ИЛФ было сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом достоверно снижает риск обострений на 47% и риск смерти от всех причин на 30%, от респираторных причин – на 38%

и смерти во время терапии – на 43% [56]. Побочные эффекты достаточно часто встречаются при назначении нинтеданиба (диарея – до 60% случаев), однако обычно они не приводят к прекращению приема препарата.

Пирфенидон

Пирфенидон является небольшой синтетической непептидной молекулой, обладающей антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, а также способностью блокировать синтез коллагена, индуцированный TGF-β [57].

Целью рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ASCEND было подтверждение влияния пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [58]. Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед. в группе пирфенидона составила -122 мл, в группе плацебо – -262 мл (абсолютная разница – 140 мл, относительная разница – 53,5%). В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY пирфенидон достоверно снизил риск летального исхода в течение 1 года на 48% по сравнению с плацебо (ОР 0,52). На фоне приема пирфенидона достаточно часто развивались желудочно-кишечные (тошнота – около 36% случаев) и кожные побочные эффекты, но в целом они были обратимыми и не имели клинически значимых последствий. Таким образом, лечение больных ИЛФ пирфенидоном приводит к существенному замедлению прогрессирования заболевания [58].

Н-ацетилцистеин

Так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и фиброобразования при ИЛФ [59], достаточно часто пациентам с ИЛФ назначалась терапия НАС, который является предшественником естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта – глутатиона [59]. В исследовании PANTHER-IPF проведено прямое сравнение эффективности терапии НАС и плацебо [60], и не было получено достоверных раз-

личий между группами по большинству конечных показателей, включая DLCO и ФЖЕЛ, а также по частоте летальных исходов, обострений ИЛФ и общей частоте госпитализаций. Таким образом, у больных ИЛФ и легким либо умеренным снижением легочной функции НАС не способствует замедлению скорости снижения ФЖЕЛ.

Большой интерес вызывает анализ данного исследования post hoc, который показал, что генетический полиморфизм гена TOLLIP определяет ответ на терапию НАС, которая была высокоэффективной у пациентов с ИЛФ с ТТ-генотипом TOLLIP [61]. Безусловно, полученные результаты этого анализа требуют подтверждения в проспективных клинических исследованиях.

Антирефлюксная терапия

Распространенность гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у пациентов с ИЛФ достигает 90% [62]. Широко обсуждается гипотеза, согласно которой хроническая трахеобронхиальная микроаспирация желудочного секрета в условиях ГЭР может играть значимую роль в прогрессировании ИЛФ [63].

По данным ретроспективного исследования J. Lee и соавт., антирефлюксная терапия была ассоциирована с меньшей выраженностью фиброза легочной ткани по данным ВРКТ и являлась независимым предиктором более длительной выживаемости пациентов с ИЛФ [64]. В другом исследовании ретроспективно проанализированы исходы антирефлюксной терапии у пациентов с ИЛФ, получавших плацебо в трех крупных рандомизированных исследованиях [65]. После поправок на пол и легочную функцию было продемонстрировано, что антирефлюксная терапия приводит к замедлению потери легочной функции и достоверно снижает риск развития обострений ИЛФ [65].

Однако антирефлюксная терапия не всегда способна полностью контролировать кислотный рефлюкс, и тем более она не оказывает никакого влияния на некилотный



рефлюкс, не предотвращает развитие микроаспираций [66]. Только хирургические вмешательства, включающие устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и фундопликацию, способны обеспечить полный контроль над ГЭР [67]. Возможность выполнения таких вмешательств была доказана у пациентов с тяжелыми нарушениями легочной функции [68]. Таким образом, медикаментозная и хирургическая антирефлюксная терапия может значительно улучшить течение ИЛФ.

Заключение

ИЛФ является наиболее частым заболеванием из группы ИЗЛ и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ, сегодня считается, что заболевание является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить то, что стратегия, направленная на уменьшение легочного вос-

паления (глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной при ИЛФ. Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. Среди препаратов данного ряда наибольшую перспективу сегодня имеют нинтеданиб и пирфенидон, которые в недавно проведенных исследованиях продемонстрировали способность замедлять прогрессирование заболевания. ■

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология. – 2016; 26 (4): 399–419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. i dr. Diagnostika i lechenie idiopaticeskogo legochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologija. – 2016; 26 (4): 399–419. [in Russian]
2. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Библиотека врача-специалиста. Под ред. М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Interstitial'nye i orfannye zabolevaniia legkikh. Biblioteka vracha-spetsialista. Pod red. M.M. Il'kovicha. – М.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
3. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Пульмонология. – 2015; 25 (5): 600–12. / Avdeev S.N. Idiopaticeskii legochnyi fibroz. Pul'monologija. – 2015; 25 (5): 600–12. [in Russian]
4. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al and ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J. Respir Crit Care Med. – 2011; 183: 788–824.
5. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. and ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J. Respir Crit Care Med. – 2013; 188: 733–48.
6. Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. Mayo Clin Proc. – 2014; 89: 1130–42.
7. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. – 2011; 378: 1949–61.
8. Navaratnam V.F.K., West J., Smith C.J. et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. Thorax. – 2011; 66: 462–7.
9. Vancheri C., Failla M., Crimi N., Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. Eur Respir J. – 2010; 35: 496–504.
10. Collard H.R., Chen S.-Y., Yeh W.-S. et al. Health care utilization and costs in idiopathic pulmonary fibrosis in United States medicare beneficiaries aged 65 years and older. Ann Am Thorac Soc. – 2015; 12: 981–7.
11. Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. Acta Clin Belg. – 2001; 56: 163–72.
12. Tinelli C., de Silvestri A., Richeldi L., Ogonianni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2005; 22: S4–8.
13. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. Am J. Respir Crit Care Med. – 2000; 161: 646–64.
14. Raghu G., Chen S.-Y., Yeh W.-S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence and survival, 2001–2011. Lancet Respir Med. – 2014; 2: 566–72.
15. Natsuzaka M., Chiba H., Kuronuma K. et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J. Respir Crit Care Med. – 2014; 190: 773–9.
16. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J. Respir Crit Care Med. – 1994; 150: 967–72.
17. Mannino D.M., Etzel R., Parrish R.G. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. Am J. Respir Crit Care Med. – 1996; 153: 1548–52.
18. Johnston I., Britton J., Kinnear W., Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. BMJ. – 1990; 301: 1017–21.
19. Olson A.L., Swigris J., Lezotte D.C. et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. Am J. Respir Crit Care Med. – 2007; 176: 277–84.

20. Maher T.M., Wells A.U., Laurent G.J. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J.* – 2007; 30: 835–9.
21. Daccord C., Maher T.M. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000 Research* 2016, 5 (F1000 Faculty Rev): 1046. DOI: 10.12688/f1000rese-arch.8209.1.
22. Wuyts W.A., Antoniou K.M., Borensztajn K. et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med.* – 2014; 2 (11): 933–42.
23. Ahluwalia N., Shea B.S., Tager A.M. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2014; 190: 867–78.
24. Selman M., Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2014; 189 (10): 1161–72.
25. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M. et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J.* – 2013; 41: 1207–18.
26. Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet.* – 2013; 45: 613–20.
27. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* – 2013; 1: 309–17.
28. Roy M.G., Livraghi-Butrico A., Fletcher A.A. et al. MUC5B is required for airway defence. *Nature.* – 2014; 505: 412–6.
29. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl J. Med.* – 2011; 364: 1503–12.
30. Peljto A.L., Zhang Y., Fingerlin T.E. et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* – 2013; 309: 2232–9.
31. Kropski J.A., Blackwell T.S., Loyd J.E. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* – 2015; 45: 1717–27.
32. Kropski J.A., Pritchett J.M., Zoz D.F. et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2015; 191: 417–26.
33. Stuart B.D., Lee J.S., Kozlitina J. et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med.* – 2014; 2: 557–65.
34. Richeldi L., Rubin A., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine.* – 2015; 13: 237.
35. Behr J., Ryu J.H. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* – 2008; 31: 1357–67.
36. Nathan S.D., Noble P.W., Tuder R.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2007; 175: 875–80.
37. Silva C.I., Müller N.L. Idiopathic interstitial pneumonias. *J. Thorac Imaging.* – 2009; 24: 260–73.
38. Lynch D.A., Godwin J.D., Safrin S. and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2005; 172: 488–93.
39. Arakawa H., Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J. Roentgenol.* – 2011; 196: 773–82.
40. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. and Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* – 2005; 26: 586–93.
41. Jankowich M.D., Rounds S.I. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* – 2012; 141: 222–31.
42. Ryerson C.J., Hartman T., Elicker B.M. et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* – 2013; 144: 234–40.
43. Zhang Y., Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* – 2012; 18: 441–6.
44. Vij R., Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res.* – 2012; 159: 218–27.
45. Tzouveleki A., Kouliatsis G., Anevlavis S., Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res.* – 2005; 6: 78.
46. Prasse A., Müller-Quernheim J. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. *Respirology.* – 2009; 14: 788–95.
47. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология.* – 1998; 2: 22–7. / Avdeeva O.E., Lebedin Yu.S., Avdeev S.N. i dr. Glikozilirovannyi mutsin-antigen 3EG5 – syvorotochnyi marker aktivnosti i tiazhesti pri interstitsial'nykh zabolovaniyakh legkikh. *Pul'monologiya.* – 1998; 2: 22–7. [in Russian]
48. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M. et al. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. – 2000 to 2011. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2016; 193: 1161–7.
49. Ryerson C.J., Urbania T.H., Richeldi L. et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* – 2013; 42: 750–7.
50. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2016; 193: 745–52.



51. Spagnolo P, Wells A.U., Collard H.R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dru-dis.2015.01.001>
52. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl J. Med.* – 2012; 366: 1968–77.
53. Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2015; 192: e3–e19.
54. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl J. Med.* – 2011; 365: 1079–87.
55. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl J. Med.* – 2014; 370: 2071–82.
56. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med.* – 2016; 113: 74–9.
57. Oku H., Shimizu T., Kawabata T. et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J. Pharmacol.* – 2008; 590: 400–8.
58. King T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl J. Med.* – 2014; 370: 2083–92.
59. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl J. Med.* – 2005; 353: 2229–42.
60. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl J. Med.* – 2014; 370: 2093–101.
61. Oldham J.M., Ma S.-F., Martinez F.J. et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2015; 192: 1475–82.
62. Tobin R.W., Pope C.E., Pellegrini C.A. et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 1998; 158: 1804–8.
63. Lee J.S., Collard H.R., Raghu G. et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J. Med.* – 2010; 123: 304–11.
64. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2011; 184: 1390–4.
65. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* – 2013; 1: 369–76.
66. Raghu G., Meyer K.C. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J.* – 2012; 39: 242–5.
67. Dallemagne B., Weerts J., Markiewicz S. et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc.* – 2006; 20: 159–65.
68. Raghu G., Morrow E., Collins B.F. et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J.* – 2016; 48: 826–32.

Обзор рекомендаций Европейского респираторного общества/Американского торакального общества: Ведение пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких



ERS EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY
every breath counts



ATS
AMERICAN
THORACIC SOCIETY

Jadwiga A. Wedzicha (ERS co-chair), Marc Miravittles, John R. Hurst, Peter M.A. Calverley, Richard K. Albert, Antonio Anzueto, Gerard J. Criner, Alberto Papi, Klaus F. Rabe, David Rigau, Pawel Sliwinski, Thomy Tonia, Jürgen Vestbo, Kevin C. Wilson, Jerry A. Krishnan (ATS co-chair)

Рабочая группа использовала комплексные доказательства, чтобы представить свои суждения о пользе по сравнению с бременем, неблагоприятными последствиями и издержками; качество доказательств; обоснование и приемлемость различных вмешательств при обострении хронической обструктивной болезни легких. Сильная рекомендация была дана относительно неинвазивной вентиляции легких у пациентов с острой гиперкапнической дыхательной недостаточностью. Условные рекомендации были даны относительно применения пероральных кортикостероидов у амбулаторных пациентов, пероральных, а не внутривенных кортикостероидов у пациентов, которые получают лечение в стационаре, антибиотикотерапии, лечения на дому подходящим образом отобранных пациентов и начала легочной реабилитации в течение 3 недель после выписки из стационара (табл.). Условная рекомендация была дана относительно того, что не рекомендуется начинать легочную реабилитацию во время госпитализации. Систематический обзор и методология GRADE, которые мы использовали для данного Руководства ERS/ATS, в ряде случаев указывают на недостаточную доказательность. В таких случаях мы рекомендуем проведение более подробных исследований. С появлением новых доказательств эти рекомендации следует пересмотреть.

Введение

Хроническое и прогрессирующее течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) часто прерывается обострениями, которые клинически определяются как эпизоды нарастания респираторных симптомов, особенно одышки, кашля, образования мокроты и увеличения гнойной мокроты. Обострение ХОБЛ оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с этим заболеванием [1, 2], ускоряет прогрессирование заболевания и может привести к госпитализации и смерти [3, 4].

В практических Руководствах, основанных на данных доказательной медицины, разработанных

другими организациями, рекомендуется применять у пациентов с обострением ХОБЛ ингаляционную терапию бронходилататором, а также дополнительно кислород у пациентов с гипоксией [5]. В Руководствах также рекомендуется применение системных кортикостероидов, антибактериальной терапии, неинвазивной механической вентиляции (NIV) и даются рекомендации по ведению таких пациентов в домашних условиях. Цель наших рекомендаций – обновить последние рекомендации и рассмотреть конкретные вопросы, касающиеся лечения обострений ХОБЛ, ответы на которые не дают существующие Руководства.

Результаты

Следует ли применять пероральные кортикостероиды для лечения пациентов с легкой степенью обострения ХОБЛ, которое можно лечить амбулаторно (например, у амбулаторных пациентов)?

Польза

Пероральные кортикостероиды улучшали функцию легких у амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ. Также наблюдалась тенденция к сокращению числа госпитализаций.

Вред

В исследованиях были зарегистрированы различные побочные эффекты, включая судороги, бессонницу, увеличение массы тела,



тревожность, депрессивные расстройства и гипергликемию. Тем не менее не ясно, были ли методы, используемые для оценки вреда, одинаковыми во всех исследованиях. Также число серьезных побочных эффектов, о которых сообщалось, было слишком малым, чтобы адекватно оценить разницу риска вреда пероральных кортикостероидов и плацебо у амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ.

Другие соображения

В исследованиях не было информации о времени следующего обострения и неадекватной информации, позволяющей быть уверенным во влиянии системных кортикостероидов на различные результаты, которые считаются критичными или важными для принятия решений (госпитализация, смертность и серьезные неблагоприятные события).

Выводы и перспективы исследования

Курс пероральных кортикостероидов в течение 9–14 дней у амбулаторных больных с обострением ХОБЛ улучшает функцию легких и вызывает тенденцию к сокращению числа госпитализаций. Было продемонстрировано отсутствие влияния на неудачу лечения, смерт-

ность или побочные эффекты, хотя в исследованиях было слишком мало событий, чтобы окончательно подтвердить или исключить влияние на любой из этих неблагоприятных исходов. Рабочая группа сделала вывод о том, что преимущества применения пероральных кортикостероидов, вероятно, перевешивают неблагоприятные последствия, бремя и издержки, но это утверждение остается неопределенным из-за очень низкой уверенности в точности оценки.

Определение фенотипа ответчиков на лечение пероральными кортикостероидами является областью исследований, которая еще должна быть изучена. Есть некоторые данные, свидетельствующие о том, что пациенты с повышенным содержанием эозинофилов в крови лучше отвечают на лечение пероральными кортикостероидами, чем пациенты с низким их содержанием. В одном рандомизированном исследовании продемонстрировано, что у пациентов, у которых число эозинофилов в крови составляло $\geq 2\%$, улучшалось качество жизни и наблюдалось более быстрое восстановление после приема пероральных кортикостероидов по сравнению с

плацебо. Напротив, среди пациентов, у которых количество эозинофилов в крови составляло $< 2\%$, достоверно лучшее качество жизни наблюдалось у лиц, получавших плацебо [17]. В другом исследовании собраны данные из трех рандомизированных исследований пациентов с обострением ХОБЛ и было установлено, что среди пациентов, получающих системные кортикостероиды, у которых количество эозинофилов в крови $\geq 2\%$, число случаев неудачного лечения составляет всего 11% по сравнению с частотой неудачного лечения 66% среди пациентов, получающих плацебо. Однако среди пациентов с числом эозинофилов в крови $< 2\%$ частота неудач лечения составляла 26% в группе применения преднизона и только 20% – в группе использования плацебо [18]. Необходимы более крупные рандомизированные контролируемые исследования со стратификацией по количеству эозинофилов в крови. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с обострением ХОБЛ, находящихся на лечении в стационаре, даже более короткая продолжительность лечения системными кортикостероидами (например,

Таблица. Рекомендации по лечению обострений ХОБЛ

Рекомендации	Сила	Качество доказательств
Для амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ мы предлагаем назначать короткий курс (≤ 14 дней) пероральных кортикостероидов	Условная	Очень низкое
Для амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ мы предлагаем назначать антибиотики	Условная	Умеренное
Для пациентов, которые госпитализированы с обострением ХОБЛ, мы предлагаем назначать пероральные кортикостероиды, а не внутривенные кортикостероиды, если желудочно-кишечный тракт функционирует нормально	Условная	Низкое
Для пациентов, которые госпитализированы с обострением ХОБЛ, связанным с острой дыхательной недостаточностью или острой на фоне хронической дыхательной недостаточности, мы рекомендуем использовать неинвазивную механическую вентиляцию	Сильная	Низкое
Для пациентов с обострением ХОБЛ, которым необходима госпитализация в отделение неотложной помощи или стационар, мы предлагаем программу стационара на дому	Условная	Умеренное
Для пациентов, которые госпитализированы с обострением ХОБЛ, мы предлагаем начать легочную реабилитацию в течение 3 недель после выписки из стационара	Условная	Очень низкое
Для пациентов, которые госпитализированы с обострением ХОБЛ, мы предлагаем не начинать проведение легочной реабилитации во время госпитализации	Условная	Очень низкое

3 [19], 5 [20] или 7 дней [21]) может быть столь же эффективной, как более длительные курсы лечения; аналогичные исследования должны проводиться у амбулаторных пациентов. Наконец, для подтверждения результатов исследований эффективности необходимо проведение таких исследований в реальных жизненных ситуациях.

Что говорится в других Руководствах

В Руководствах NICE 2010 года [5] сделан вывод о том, что при отсутствии значимых противопоказаний пероральные кортикостероиды следует применять в сочетании с другими видами терапии у всех пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, и у пациентов с обострением со значительным нарастанием одышки, которое мешает повседневной активности. В документе стратегии Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2014 года [22] сделан вывод о том, что «системные кортикостероиды полезны при лечении ХОБЛ. Они сокращают время восстановления, улучшают функцию легких и гипоксемию и могут снизить риск раннего развития рецидива, неудачи лечения и продолжительности пребывания в больнице. Рекомендуемая доза составляет 30–40 мг преднизона в день в течение 5 дней».

Рекомендации ERS/ATS

Для амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ мы предлагаем короткий курс (≤ 14 дней) пероральных кортикостероидов (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Ремарки

Рабочая группа определяет короткий курс пероральных кортикостероидов как курс длительностью ≤ 14 дней.

Ценность и предпочтения

Эта рекомендация придает большое значение сокращению неудачи лечения и более малое значение неопределенности в вопросах потенциальных побочных эффектов.

Следует ли назначать антибиотик амбулаторным пациентам с обострением ХОБЛ?

Польза

Антибиотикотерапия уменьшала риск неудачи лечения и увеличивала длительность периодов между обострениями ХОБЛ.

Вред

Пациенты, получавшие антибиотики, имели тенденцию к большему числу неблагоприятных эффектов, большинство из которых были легкими побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диарея).

Другие соображения

При проведении оценки обострений у амбулаторных пациентов ни в одном из исследований не было какой-либо информации о нескольких исходах, представляющих интерес для рабочей группы; в частности, о коэффициенте госпитализации, продолжительности пребывания в больнице и смертности.

Выводы и перспективы исследования

Использование антибиотиков у амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ снижает частоту отказа от лечения и увеличивает время до следующего обострения. Однако большинство пациентов избегали неудачи лечения даже в группе плацебо (58%), предполагая, что не все обострения требуют лечения антибиотиками. Оценка эффективности должна проводиться в реальных ситуациях, чтобы подтвердить результаты исследований эффективности. Определение биомаркеров бактериальной инфекции может помочь пациентам требовать более точного выбора антибиотикотерапии [32]. Для определения, каким пациентам необходима антибактериальная терапия, следует провести дополнительные исследования.

Что говорится в других Руководствах

Руководство NICE 2010 года [5] рекомендует использовать антибиотики для лечения обострений ХОБЛ с гнойной мокротой. Однако эта ре-

комендация не является специфичной для амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ. В документе стратегии GOLD 2014 года [22] сообщается, что антибиотики следует назначать пациентам с обострением ХОБЛ, которые соответствуют определенным критериям; опять же, рекомендация не является специфичной к амбулаторным пациентам, имеющим обострение ХОБЛ.

Рекомендации ERS/ATS

Амбулаторным пациентам с обострением ХОБЛ мы предлагаем назначать антибиотики (условная рекомендация, умеренное качество доказательств). Выбор антибиотиков должен основываться на местных паттернах чувствительности.

Ремарки

Исследования показывают, что при обострениях, при которых существует гнойная мокрота, скорее всего, будут полезны антибиотики; однако при принятии решения о назначении антибиотика [22] могут быть другие соображения (например, тяжесть заболевания).

Ценность и предпочтения

Эта рекомендация придает большое значение сокращению неудачи лечения, увеличению периода времени между обострениями и снижению ценности избегания развития нежелательных явлений.

Следует ли применять пероральные кортикостероиды для лечения пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар?

Польза

Не было различий между положительными результатами применения кортикостероидов, например, таким как уменьшение неудач лечения, при применении пероральной и внутривенной форм.

Вред

Только в одном исследовании, в котором участвовали 40 человек, сообщалось о частоте нежелательных явлений; было установлено, что их было больше в группе, получавшей внутривенные кортикостероиды, по сравнению с группой, где использовали пероральные кортикостероиды (например, 11 случаев



гипергликемии против 4 и 3 случаев увеличения артериальной гипертензии против отсутствия такого побочного эффекта соответственно) [34]. Однако оценка побочных эффектов не была замаскирована, и побочных эффектов было слишком мало, чтобы сделать окончательные выводы об относительном риске развития побочных эффектов при любом из представленных видов лечения. Большое обсервационное исследование с участием 80 000 пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ (не в ОИТ), продемонстрировало, что более 90% клиницистов в США предпочитают таким пациентам назначать внутривенные, а не пероральные кортикостероиды [35]. Интересно, что в этом исследовании у пациентов, получавших внутривенные кортикостероиды, срок пребывания в больнице и стоимость лечения были более высокими, чем у пациентов, получавших пероральные кортикостероиды, без явных доказательств пользы (оценка с использованием комбинированного исхода: смерть, потребность в механической вентиляции или повторная госпитализация в течение 30 дней) [36].

Другие соображения

В обоих исследованиях не было информации о длительности промежутка времени до следующего обострения – результате, который представлял интерес для рабочей группы. Существовал серьезный риск предвзятости из-за отсутствия «ослепления» для большинства результатов, а количество нежелательных эффектов и число пациентов были небольшими для всех результатов; эти позиции уменьшили доверие к оцениваемым эффектам.

Выводы и перспективы исследования

Не было достоверных различий в таких характеристиках, как неудачи в лечении, повторные госпитализации и длительность госпитализации, между группами пациентов, получающих пероральные и внутривенные кортикостероиды, однако результаты показывают, что

применение внутривенных кортикостероидов может увеличить риск побочных эффектов. Не было продемонстрировано никакого влияния на смертность, хотя в исследованиях было слишком мало случаев смерти, чтобы окончательно подтвердить или исключить влияние на смертность. Поскольку в исследованиях не применялся дизайн с меньшей эффективностью, а доверительные интервалы указывали на неточность как для пользы, так и для вреда, мы не можем сделать вывод о том, что как для внутривенных, так и для пероральных кортикостероидов характерны одинаковые польза или вред. Поэтому нет достаточных доказательств в пользу преимуществ одного метода введения над другим. Необходимо адекватное исследование, сравнивающее относительный вред и преимущества внутривенных и пероральных кортикостероидов у таких пациентов, особенно с учетом возможности увеличения продолжительности пребывания в стационаре и затрат на лечение при применении внутривенной терапии, как это было продемонстрировано в наблюдательном исследовании.

Что говорится в других Руководствах

В Руководстве NICE 2010 года [5] не сравнивали пероральные и внутривенные кортикостероиды. В стратегии GOLD 2014 года [22] сообщается, что предпочтительной является пероральная форма преднизолона.

Рекомендации ERS/ATS

Для пациентов, которые госпитализированы в связи с обострением ХОБЛ, мы предлагаем применение пероральных, а не внутривенных кортикостероидов, если нет нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Ремарки

Внутривенные кортикостероиды следует применять у пациентов, которые не могут переносить пероральные кортикостероиды. Вышеупомянутая терапия кортикосте-

роидами у пациентов, которые не переносят лечение пероральными кортикостероидами, не является вариантом лечения по причине преимуществ терапии кортикостероидами.

Ценность и предпочтения

Эта Рекомендация придает большое значение простоте применения пероральных кортикостероидов по сравнению с внутривенными, и потенциальной возможности сократить расходы на лечение путем применения пероральных форм кортикостероидов, а не убедительным доказательствам о преимуществах или вреде одной формы кортикостероидов по сравнению с другой.

Следует ли использовать неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) у пациентов, которые госпитализированы с обострением ХОБЛ, сопровождаемым острой дыхательной недостаточностью (ДН) или острой ДН на фоне хронической?

Польза

НВЛ уменьшала потребность в интубации, смертность, осложнения лечения и длительность пребывания в больнице и ОИТ у пациентов с острой ДН или острой ДН на фоне хронической при обострении ХОБЛ.

Вред

Не было сообщений о неблагоприятных последствиях, напротив, у пациентов, которым проводили НВЛ, отмечалось уменьшение осложнений.

Другие соображения

В большинстве исследований наблюдался высокий риск предвзятости из-за неопределенной маскировки распределения и отсутствия «ослепления». Оценки некоторых результатов были непоследовательными, а исследования, число пациентов и эффектов были маленькими, что уменьшало доверие к проводимым оценкам. Также было невозможно оценить один из результатов, представляющих интерес, – частоту нозокомиальной пневмонии, поскольку данные либо отсутствовали, либо были неполными. Эти соображения спо-

способствовали тому, что качество доказательств было низким.

Выводы и перспективы исследования

Использование НВЛ у пациентов с острой ДН или острой на фоне хронической ДН при обострении ХОБЛ уменьшает потребность в интубации, смертность, осложнения лечения, длительность пребывания в стационаре и ОИТ. В будущих исследованиях будут определены стратегии оптимизации НВЛ, включая оптимальную технику и выбор типа интерфейса. Нужны исследования для того, чтобы решить, как титровать и отлучать пациентов от НВЛ и как лучше определить, какие физиологические эффекты следует ожидать при применении НВЛ, которые прогнозируют успешность или неудачу лечения. Эффективность НВЛ в домашних условиях у пациентов после госпитализации по поводу ХОБЛ, когда НВЛ использовалась для лечения острой на фоне хронической дыхательной недостаточности, также требует дополнительного изучения. Недавно полученные данные демонстрируют противоположные результаты касательно НВЛ в домашних условиях у амбулаторных пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ [59–62]. Исследования эффективности должны проводиться в реальных ситуациях, чтобы подтвердить результаты экспериментальных испытаний эффективности. Другие возможности исследования связаны с принятием решений о том, нужно ли интубировать или нет, а также с использованием НВЛ медицинскими работниками, пациентами и членами семьи.

Что сообщается в других Руководствах

В Руководствах NICE 2010 года [5] не обсуждалось использование НВЛ при обострениях ХОБЛ. Однако в руководящих принципах NICE 2004 года было указано, что НВЛ следует применять в качестве терапии выбора при стойкой гиперкапнической дыхательной недостаточности во время обострения, несмотря на оптимальную терапию.

В документе стратегии GOLD 2014 года [22] сообщается, что у пациентов с острой дыхательной недостаточностью при обострении ХОБЛ НВЛ уменьшает дыхательный ацидоз и снижает частоту интубации, смертность, частоту дыхания, тяжесть одышки, осложнения (такие как вентиляторная пневмония) и продолжительность пребывания в больнице. НВЛ рекомендуют применять у пациентов с дыхательным ацидозом или тяжелой одышкой с клиническими симптомами, указывающими на слабость дыхательной мускулатуры, учащение дыхания или и то, и другое как использование респираторных вспомогательных мышц, парадоксальное движение живота или ретракцию межреберных пространств.

Рекомендации ERS/ATS

Для пациентов, госпитализированных с острой гиперкапнической респираторной недостаточностью или острой на фоне хронической гиперкапнической респираторной недостаточностью из-за обострения ХОБЛ, мы рекомендуем использовать НВЛ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Ремарки

Сильная рекомендация, несмотря на низкую достоверность оценки эффектов, отражает консенсусное мнение о том, что подавляющее большинство пациентов хотели бы, чтобы НВЛ давала возможность получить один или несколько важных полезных клинических эффектов с минимальным риском вреда. Во многих исследованиях исключались пациенты, имеющие любой из следующих критериев: невозможности сотрудничества, защиты дыхательных путей или нормальной секреции; тяжелые нарушения сознания; лицевые деформации; высокий риск аспирации или недавний стеноз пищевода.

Ценность и предпочтения

В этой рекомендации большое значение отводится снижению смертности и необходимости инвазивной механической вентиляции, а меньшее – бремени, связанному с НВЛ.

Нужно ли внедрять в практику у пациентов с обострениями ХОБЛ практику стационара на дому?

Польза

Использование модели стационара на дому уменьшило количество госпитализаций и, возможно, смертность у пациентов с обострением ХОБЛ.

Вред

Ни в одном из исследований не сообщалось о неблагоприятных эффектах использования модели стационара на дому, поэтому нет данных о потенциальном вреде данного способа ведения пациентов с обострениями ХОБЛ.

Другие соображения

Для большинства результатов количество явлений и пациентов в исследованиях было низким, что уменьшало уверенность в оценках эффектов. Не было ни единого сообщения о внутригоспитальных инфекциях – результате, который представлял интерес для рабочей группы. Кроме того, было недостаточно информации для выводов относительно другого результата, представляющего интерес, – качества жизни (то есть среди трех исследований, в которых сообщалось о качестве жизни, в одном не предусматривались стандартные отклонения, в другом применялся только опросник Госпиталя Святого Георгия для больных с респираторными заболеваниями, а в третьем определяли качество жизни, связанное со здоровьем, с использованием шкалы EuroQoL-5D). Более того, критерии отбора в разных исследованиях менялись, и возможности системы здравоохранения для оказания помощи на дому для этой группы населения могут различаться. Также необходимы исследования для определения компонентов, необходимых для получения пользы от лечения ХОБЛ в условиях стационара на дому и для определения того, как эти компоненты могут меняться в зависимости от условий, в которых живут пациенты. Несмотря на то, что целевая группа заранее не определила, какие результаты предполагается получить,



стоит отметить, что в четырех исследованиях сообщалось о расходах на лечение, в трех – об удовлетворенности лечением пациентов и медицинских работников. Среди исследований, в которых оценивались затраты, в двух продемонстрированы более низкие затраты на стационары на дому [67, 70], в одном исследовании – тенденция к снижению затрат [66], а в одном не обнаружено каких-либо различий по сравнению с другими видами оказания помощи [73]. Во всех трех исследованиях, в которых оценивали удовлетворенность пациентов и медицинских работников лечением, не сообщалось о каких-либо различиях [69, 70, 74]. Хотя никаких различий в общей удовлетворенности лечением не было установлено, большинство пациентов указали, что, если бы у них было право выбора, они предпочли бы лечение в домашних условиях.

Выводы и перспективы исследования

Лечение больных с обострением ХОБЛ в условиях стационара на дому уменьшает число госпитализаций, что делает стационар на дому безопасным и эффективным способом лечения пациентов. Это поможет увеличить доступность больничных коек и уменьшить давление на клиницистов для выписки пациентов. Лечение в условиях стационара на дому может также снизить смертность, однако в исследованиях было слишком мало случаев смерти, чтобы окончательно подтвердить или исключить влияние на этот аспект. Одной из основных потребностей исследований эффективности стационара на дому является разработка алгоритмов для скрининга пациентов, чтобы определить, какие из них не подходят для лечения в домашних условиях. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что лечение обострений ХОБЛ в домашних условиях следует рассматривать у всех пациентов, если у них нет психических нарушений, нарушений сознания, гиперкапнии, гипоксемии, серьезных сопутствующих заболеваний или недо-

статочной социальной поддержки. Однако эти критерии необходимо оценивать проспективно, чтобы определить наиболее подходящие критерии отбора.

Возможность использования на дому препаратов для лечения обострения ХОБЛ (например, системные кортикостероиды, антибиотики, небулайзеры бронходилататоров и кислород) может варьироваться в зависимости от характеристик пациента (например, способность осуществлять в повседневной жизни и сохранять уровень социальной поддержки) или потенциала системы здравоохранения или организации стационара на дому. Необходимы исследования для определения критериев отбора пациентов и ключевых элементов организации стационара на дому (например, работа медсестры или мультидисциплинарных команд, в состав которых входят врач, специалист по дыханию или социальный работник, план лечения на дому, критерии отказа от лечения на дому и необходимость госпитализации). Наконец, необходимы исследования для проспективной оценки потенциала гетерогенности эффектов лечения в зависимости от того, предназначен ли стационар на дому для того, чтобы избежать госпитализации или ускорить досрочную выписку из стационара. Многие из этих исследований лучше всего проводить как исследования эффективности в реальных ситуациях; как минимум должны быть осуществлены исследования эффективности для подтверждения результатов предварительных испытаний.

Что говорится в других Руководствах

В Руководстве NICE 2010 года [5] не содержится раздел о лечении на дому пациентов с обострениями ХОБЛ, но вкратце о нем упоминается в аспекте того, что могут быть задействованы специалисты в области респираторной поддержки. В документе стратегии GOLD 2014 года [22] указано, что «стационар на дому представляет собой эффективную и практическую альтерна-

тиву госпитализации у отдельных пациентов с обострением ХОБЛ без дыхательной недостаточности с ацидозом. Однако точные критерии этого подхода, в отличие от лечения в условиях стационара, остаются неопределенными и будут варьироваться в зависимости от условий медицинской помощи. Рекомендации по лечению такие же, как и для пациентов, госпитализированных в стационар».

Для пациентов с обострением ХОБЛ, которые пребывают в отделении неотложной помощи или в больнице, мы предлагаем программу лечения в стационаре на дому (условная рекомендация, умеренное качество доказательств).

Ремарки

Отобранные пациенты могут включать тех, у кого нет острой вентиляторной дыхательной недостаточности или острой на фоне хронической вентиляторной дыхательной недостаточности, респираторного дистресса, гипоксии, требующей применения дополнительного кислорода, нарушения уровня сознания, легочного сердца, необходимости в круглосуточном уходе, других причин госпитализации (например, ишемия миокарда), плохих жилищных условий, плохой социальной поддержки или злоупотребления активными веществами.

Ценность и предпочтения

В этой Рекомендации большое значение отводится сокращению повторных госпитализаций, повышению безопасности пациентов и, возможно, также снижению смертности и бремени по уходу за остро заболевшими пациентами на дому.

Нужно ли проводить легочную реабилитацию у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ?

Польза

Легочная реабилитация, начатая во время госпитализации, увеличивала физическую активность. Легочная реабилитация, начатая в течение 3 недель после выписки из стационара, способствовала улучшению качества жизни. Легочная

реабилитация, начатая в течение 8 недель после выписки, способствовала улучшению физической активности.

Вред

Легочная реабилитация, начатая во время госпитализации, способствовала увеличению смертности. Другие серьезные побочные эффекты, возникающие при легочной реабилитации, были редкими.

Другие соображения

Надежность оцененных эффектов для всех результатов, кроме смертности, ограничена несогласованностью между исследованиями как в первичном, так и в стратифицированном анализе. В дополнение к несогласованности уверенность в оценках всех других результатов была снижена, поскольку все исследования имели риск предвзятости из-за неясного распределения, отсутствия приверженности к лечению и/или отсутствия «ослепления».

Выводы и перспективы исследования

Легочная реабилитация, осуществляемая во время госпитализации, увеличивает смертность. Легочная реабилитация, осуществ-

ляемая в течение 3 недель после выписки из стационара после обострения ХОБЛ, уменьшает госпитализацию и улучшает качество жизни, в то время как легочная реабилитация, осуществляемая в течение 8 недель после выписки, увеличивает физическую активность. Необходимы исследования для установления, какие вмешательства являются наиболее полезными; некоторые исследования показывают, что сочетание регулярных физических упражнений с обучением дыхательной технике может быть самым лучшим, но необходимы дополнительные исследования. Исследования, использующие методологии внедрения науки (также известные как перевод знаний), необходимы для тестирования стратегий, которые способствуют интеграции легочной реабилитации в систему ухода за пациентами с обострением ХОБЛ после выписки из стационара.

Что говорится в других Руководствах

В Руководстве NICE 2010 года сделан вывод о том, что «легочная реабилитация должна осуществ-

ляться у всех людей с ХОБЛ, которые подходят для ее проведения, включая тех, кто недавно был госпитализирован по причине обострения» [5]. Для пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, мы предлагаем начать легочную реабилитацию в течение 3 недель после выписки из больницы (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Для пациентов, которые госпитализированы с обострением ХОБЛ, мы предлагаем не инициировать легочную реабилитацию во время госпитализации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Ремарки

Ранняя легочная реабилитация включает в себя физические упражнения и образовательную программу, которая начинается в течение 3 недель после начала лечения обострения.

Ценность и предпочтения

В данной рекомендации большее значение отводится улучшению клинических исходов и снижению расходов на легочную реабилитацию. ■

Список литературы

1. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – 157. – 1418–1422.
2. Miravittles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A 2 year follow-up study // *Thorax.* – 2004. – 59. – 387–395.
3. Burrows B., Bloom J.W., Traver G.A. et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – 317. – 1309–1314.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* – 2002. – 57. – 847–852.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic pulmonary obstructive disease in adults in primary and secondary care (partial update). – London, National Clinical Guideline Centre, 2010.
6. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines: 2. Framing question and deciding on important outcomes // *J. Clin. Epidemiol.* – 2011. – 64. – 395–400.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic pulmonary obstructive disease in adults in primary and secondary care (partial update). – London, National Clinical Guideline Centre, 2004.
8. Schunemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – 174. – 605–614.
9. Jones P.W., Beeh K.M., Chapman K.R. et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – 189. – 250–255.
10. Andrews J., Guyatt G., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – 66. – 719–725.
11. Walters J., Gibson P., Wood-Baker R. et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – 1. – CD001288.



12. Quon B.S., Gan W.Q., Sin D.D. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis // *Chest*. – 2008. – 133. – 756–766.
13. Schweiger T., Zdanowicz M. Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2010. – 167. – 1061–1069.
14. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *New Engl. J. Med.* – 2003. – 348. – 2618–2625.
15. Thompson W., Nielson C., Carvalho P. et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – 154. – 407–412.
16. Bathoorn E., Liesker J.J., Postma D.S. et al. Anti-inflammatory effects of combined budesonide/formoterol in COPD exacerbations // *COPD J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* – 2008. – 5. – 282–290.
17. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care.* – 2012. – 186. – 48–55.
18. Bafadhel M., Davies L., Calverley P.M.A. et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis // *Eur. Respir. J.* – 2014. – 44. – 789–791.
19. Sayiner A., Aytumur Z.A., Cirit M. et al. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD // *Chest*. – 2001. – 119. – 726–730.
20. Leuppi J.D., Schuetz P., Bingisser R. et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA*. – 2013. – 309. – 2223–2231.
21. Chen G., Xie C.M., Luo Y.F. The effects and therapeutic duration of oral corticosteroids in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases // *Chinese J. Tuberc. and Respir. Dis.* – 2008. – 31. – 577–580.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2014). – Global Initiative for Chronic Lung Disease, Inc., 2014.
23. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – 2. – CD004403.
24. Puhan M.A., Vollenweider D., Latshang T. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review // *Respir. Res.* – 2008. – 8. – 30.
25. Vollenweider D., Jarrett H., Steurer-Stey C. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – 12. – CD010257.
26. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – 106. – 196–204.
27. Jorgensen A., Coolidge J., Pedersen P. et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 1992. – 10. – 7–11.
28. Brusse-Keizer M., van der Valk P., Hendrix M. et al. Antibiotics in patients with a mild to moderate home-treated COPD exacerbation: the ABC trial // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2009. – 179. – A1493.
29. Allegra L., Grossi E., Pozzi E. et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic bronchitis exacerbation: follow up of a multicenter study // *Italian J. of Chest Dis.* – 1991. – 45. – 138–148.
30. Llor C., Moragas A., Hernandez S. et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – 186. – 716–723.
31. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – 161. – 1608–1613.
32. Miravittles M., Moragas A., Hernández S. et al. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? // *Chest*. – 2013. – 144. – 1571–1577.
33. de Jong Y.P., Uil S.M., Grotjohan H.P. et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study // *Chest*. – 2007. – 132. – 1741–1747.
34. Ceviker Y., Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2014. – 27. – 179–183.
35. Krishnan J.A., Mularski R.A. Acting on comparative effectiveness research in COPD // *JAMA*. – 2010. – 303. – 2409–2410.
36. Lindenauer P.K., Pekow P.S., Lahit M.C. et al. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA*. – 2010. – 303. – 2359–2367.
37. Ram F.S., Picot J., Lightowler J. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – 1. – CD004104.
38. Andeev S., Tretyakov A., Grigoryants R. et al. Non-invasive positive airway pressure ventilation: role in treating acute respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease // *Anesteziol. Reanimatol.* – 1998. – 3. – 45–51.
39. Barbe R., Togores B., Rubi M. et al. Non-invasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 1996. – 9. – 1240–1245.

40. Bott J., Carroll M., Conway J. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease // *Lancet*. – 1993. – 341. – 1555–1557.
41. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *New Engl. J. Med.* – 1995. – 333. – 817–822.
42. Celikel T., Sungur M., Ceyhan B. et al. Comparison of non-invasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure // *Chest*. – 1998. – 114. – 1636–1642.
43. Conti G., Antonelli M., Navalesi P. et al. Non-invasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomised trial // *Intensive Care Med.* – 2002. – 28. – 1701–1707.
44. del Castillo D., Barrot E., Laserna E. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease in a general respiratory ward // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2003. – 120. – 647–651.
45. Dikensoy O., Ikidag B., Filiz A. et al. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial at a tertiary health centre in SE Turkey // *Int. J. Clinical. Pract.* – 2002. – 56. – 85–88.
46. Khilnani G.C., Saikia N., Banga A. et al. Non-invasive ventilation for acute exacerbation of COPD with very high PaCO₂: a randomized controlled trial // *Lung India*. – 2010. – 27. – 125–130.
47. Kramer N., Meyer T., Meharg J. et al. Randomised prospective trial of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – 151. – 1799–1806.
48. Plant P., Owen J., Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter, randomised, controlled trial // *Lancet*. – 2000. – 355. – 1931–1935.
49. Servillo G., Ughi L., Rossano F. et al. Non-invasive mask pressure support ventilation in COPD patients // *Intensive Care Med.* – 1994. – 20. – 54.
50. Thys F., Roeseler J., Reynaert M. et al. Non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial // *Eur. Respir. J.* – 2002. – 20. – 545–555.
51. Zhou R., Chen P., Luo H. et al. Effects of non-invasive positive pressure ventilation on gas exchange and patients' transformation on chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure // *Bull. Hum. Med. Univ.* – 2001. – 26. – 261–262.
52. Carrera M., Marin J.M., Anton A. et al. A controlled trial of non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *J. Crit. Care*. – 2009. – 24. – 473. – 7–14.
53. Keenan S.P., Powers C.E., McCormack D.G. Non-invasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial // *Respir. Care*. – 2005. – 50. – 610–616.
54. Pastaka C., Kostikas K., Karetsi E. et al. Non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with exacerbation and a pH of 7,35 or higher // *Eur. J. Intern. Med.* – 2007. – 18. – 524–530.
55. Schmidbauer W., Ahlers O., Spies C. et al. Early prehospital use of non-invasive ventilation improves acute respiratory failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Emerg. Med. J.* – 2011. – 28. – 626–627.
56. Vargas F., Bui H.N., Boyer A. et al. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial // *Crit. Care*. – 2005. – 9. – 382–389.
57. Collaborative Research Group of Non-invasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial // *Chin. Med. J.* – 2005. – 118. – 2034–2040.
58. Dhamija A., Tyagi P., Caroli R. et al. Non-invasive ventilation in mild to moderate cases of respiratory failure due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Saudi Med. J.* – 2005. – 26. – 887–890.
59. Galli J.A., Krahnke J.S., James Mamary A. et al. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD // *Respir. Med.* – 2014. – 108. – 722–728.
60. Coughlin S., Liang W.E., Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *J. Clin. Sleep Med.* – 2015. – 11. – 663–670.
61. Kohnlein T., Windisch W., Kohler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – 2. – 698–705.
62. Struik F.M., Sprooten R.T., Kerstjens H.A. et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallelgroup study // *Thorax*. – 2014. – 69. – 826–834.
63. Jeppesen E., Brurberg K., Vist G. et al. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – CD003573.
64. Cotton M., Bucknall C., Dagg K. et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Thorax*. – 2000. – 55. – 902–906.
65. Davies L., Wilkinson M., Bonner S. et al. «Hospital at home» versus hospital care in patients with exacerbations of



- chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial // *BMJ*. – 2000. – 321. – 1265–1268.
66. Hernandez C., Casas A., Escarrabill J. et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients // *Eur. Respir. J.* – 2003. – 21. – 58–67.
67. Nicholson C., Bowler S., Jackson C. et al. Cost comparison of hospital and home based treatment models for acute chronic obstructive pulmonary disease // *Aust. Health Rev.* – 2001. – 24. – 181–187.
68. Nissen I., Jensen M. Nurse supported discharge of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Ugeskr. Laeger.* – 2007. – 169. – 2220–2223.
69. Ojoo J., Moon T., McGlone S. et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD // *Thorax.* – 2002. – 57. – 167–169.
70. Ricuada N., Tibaldi V., Leff B. et al. Substitutive «hospital at home» versus inpatient care for elderly patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomised, controlled trial // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2008. – 56. – 500.
71. Skwarska E., Cohen G., Skwarski K. et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* – 2000. – 55. – 907–912.
72. Utens C., Goossens L., Smeenk F. et al. Early assisted discharge with generic community nursing for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: results of a randomised controlled trial // *BMJ Open.* – 2012. – 2. – e001684.
73. Goossens L., Utens C., Smeenk F. et al. Cost-effectiveness of early assisted discharge for COPD exacerbations in the Netherlands // *Value Health.* – 2013. – 16. – 517–528.
74. Utens C.M.A., Goossens L.M.A., van Schayck O.C.P. et al. Patient preference and satisfaction in hospital-at-home and usual hospital care for COPD exacerbations: Results of a randomised controlled trial // *Int. J. Nurs Stud.* – 2013. – 50. – 1537–1549.
75. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M. et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – 1. – CD005305.
76. Behnke M., Taube C., Kirsten D. et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* – 2000. – 94. – 1184–1191.
77. Carr S.J., Hill K., Brooks D. et al. Pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients who previously completed a pulmonary rehabilitation program // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2009. – 29. – 318–324.
78. Eaton T., Young P., Fergusson W. et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study // *Respirology.* – 2009. – 14. – 230–238.
79. Kirsten D.K., Taube C., Lehnigk B. et al. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation // *Respir. Med.* – 1998. – 92. – 1191–1198.
80. Man W.D., Polkey M.I., Donaldson N. et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study // *BMJ.* – 2004. – 329. – 1209.
81. Murphy N., Bell C., Costello R.W. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation // *Respir. Med.* – 2005. – 99. – 1297–1302.
82. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1998. – 79. – 849–854.
83. Seymour J.M., Moore L., Jolley C.J. et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD // *Thorax.* – 2010. – 65. – 423–428.
84. Troosters T., Probst V.S., Crul T. et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – 181. – 1072–1077.
85. Ghanem M., Elaali E.A., Mehany M. et al. Home-based pulmonary rehabilitation program: effect on exercise tolerance and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients // *Ann. Thorac. Med.* – 2010. – 5. – 18–25.
86. Ko F.W., Dai D.L., Ngai J. et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD // *Respirology.* – 2011. – 16. – 617–624.
87. Deepak T.H., Mohapatra P.R., Janmeja A.K. et al. Outcome of Pulmonary Rehabilitation in Patients after Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* – 2014. – 56. – 7–12.
88. Tang C.Y., Blackstock F.C., Clarence M. et al. Early rehabilitation exercise program for inpatients during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2012. – 32. – 163–169.
89. Greening N.J., Williams J.E., Hussain S.F. et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomized controlled trial // *BMJ.* – 2014. – 8. – 349.

Трудности диагностики и лечения кистозной гипоплазии легких у взрослого пациента (описание клинического случая)



Д.К. Сайланова, К.А. Зординова, Д.С. Джаркенбекова, Г.М. Гуламова, Г.С. Есназарова
 Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы
 Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
 кафедра внутренних болезней, г. Алматы

В настоящем сообщении представлено описание клинического случая у пациента с кистозной гипоплазией легких. Диагностика носила запоздалый характер, соответственно и тактика ведения пациента не имела четкого алгоритма. Врожденный патологический порок явился благоприятным фоном для длительного течения инфекционно-воспалительных процессов в легких на протяжении детского, подросткового и взрослого возраста. Вопрос хирургического лечения на настоящем этапе развития болезни проблематичен и требует очень осторожного подхода с оценкой соотношения «польза-риск».

Ключевые слова: кистозная гипоплазия легких, врожденный порок развития легких, дыхательная недостаточность, абсцессы легких.

Кистозная гипоплазия легких по частоте встречаемости занимает первое место среди всех аномалий развития бронхолегочной системы. По современным данным, эта патология выявляется в 9–14 случаях на 100 000 новорожденных, ее удельный вес среди врожденных пороков развития легких составляет 60–80%. Порок чаще выявляется у лиц мужского пола. Описаны случаи семейного поликистоза легких [1].

Кистозная гипоплазия сопровождается одновременным недоразвитием бронхов, легочной паренхимы и сосудов с формированием бронхогенных полостей в дистальных отделах субсегментарных бронхов, где обычно развивается хронический воспалительно-нагноительный процесс.

Многообразие видов пороков развития легких соответствует полиморфность их возможных клинических проявлений. Скрытое течение многих пороков легких обуславливает вариабельность сроков их выявления. В первое десятилетие жизни обнаруживается 3,8% всех встречающихся пороков

развития легких, во второе десятилетие – 18,2%, в третье – 26,6%, в четвертое – 37,9%, у лиц после 40 лет – 14% [2].

Бессимптомное течение пороков развития легких встречается у 21,7% пациентов, симптомами нагноения проявляется 74,1% пороков, осложнениями других заболеваний – 4,2% [3].

Кисты легкого, легочная секвестрация, гипоплазия легкого, бронхоэктазы могут впервые проявить себя развитием острого воспалительного процесса и нагноения. Характер воспалительных процессов при пороках развития легких носит затяжное рецидивирующее течение и сопровождается кашлем с выделением значительного количества гнойной мокроты, эпизодами кровохарканья, интоксикацией, нарушением самочувствия в периоды обострений. Тяжелые пороки развития легких вызывают отставание физического развития детей, асимметрию и деформацию грудной клетки.

Вашему вниманию представляем клинический случай, когда диаг-

ноз врожденного порока развития органов дыхания в виде кистозной гипоплазии легких был выставлен в возрасте 27 лет.

Пациент, мужчина, 27 лет поступил в отделение пульмонологии ГКБ №1 с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой серозно-гнойного характера, одышку при незначительной физической нагрузке, умеренные боли в грудной клетке, больше слева при кашле, похудание на 8–10 кг в течение 6 месяцев, периодическую лихорадку, потливость, снижение аппетита, головные боли, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент с 3-летнего возраста находился на учете у детского пульмонолога по поводу кисты левого легкого. Относился к категории «часто болеющих детей», получал многократно в стационарных и амбулаторных условиях лечение. За последние 3–4 года отмечает прогрессирование одышки, плохую переносимость физических нагрузок и похудание. Очередное ухудшение с ноября 2018 года, появился кашель с кровохарканьем.



Был госпитализирован в пульмонологическое отделение ГКБ №1 с диагнозом «абсцедирующая пневмония», легочное кровотечение было купировано, выписался с незначительным улучшением. Через два месяца отмечалось повторное ухудшение состояния, обратился в частный медицинский центр, где впервые был заподозрен врожденный характер заболевания. Было рекомендовано дополнительное обследование с целью решения вопроса подготовки и переносимости оперативного лечения. Пациент в апреле месяце 2019 года поступил в экстренном порядке в пульмонологическое отделение в связи с ухудшением общего состояния.

Из анамнеза жизни: болезнь Боткина, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Из хронических заболеваний – в течение многих лет страдает бронхиальной астмой, получает поддерживающую базисную терапию. Отмечает аллергию на домашнюю пыль, споры грибов, резкие запахи.

Объективный статус: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Температура тела – 38,5°C. При общем осмотре обращает на себя внимание пониженная масса тела (рост 170 см, масса тела – 52 кг). Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, губы с цианотичным оттенком, умеренно горячие на ощупь, влажность кожи повышена. Пальцы в виде «барабанных палочек», ногти в виде «часовых стекол». Подкожно-жировой слой развит недостаточно, периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Отмечается деформация грудной клетки: левая половина незначительно западает. Бронхофония и голосовое дрожание плохо проводится слева на всем протяжении, справа – местами хорошо. Перкуторный звук – в верхних областях легких с коробочным оттенком. При аускультации – дыхание слева практически на всем протяжении амфорическое, справа – дыхание ослаблено, местами в средних и нижних отделах средне- и мелкопузырчатые хрипы. Тоны

сердца ясные, ритм правильный с ЧСС – 106 ударов в минуту, пульс – 106 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

Лабораторно-диагностические исследования: общий анализ крови: лейкоциты – $31,90 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты – $4,91 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 125 г/л; гематокрит – 37,8%; тромбоциты – $342 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты (%) – 17,9%. ОАМ – цвет – соломенно-желтый; прозрачность – прозрачная; альбумин/креатининовое соотношение – 3,4–33,9; креатинин – 4,40 мкмоль/л; микроальбумин – 30 мг/л; удельный вес – 1,010 AU/ml; билирубин – отрицательно мкмоль/л; уробилиноген (кол.) – 3 мкмоль/л; кетоны – отрицательно ммоль/л; аскорбиновая кислота – 0 ммоль/л; глюкоза – отрицательно г/л; эритроциты – отрицательно Ery/uL; pH – 6,5 AU/ml; нитриты – отрицательно в п/зр; лейкоциты – отрицательно Leu/uL.

Биохимические анализы крови: АЛТ – 80,20 Ед/л; АСТ – 111,29 Ед/л; билирубин (общий) – 10,48 мкмоль/л; глюкоза (сахар крови) – 5,81 ммоль/л; креатинин – 55,6 мкмоль/л; мочевины – 2,30 ммоль/л; общий белок – 70,7 г/л; холестерин – 2,71 ммоль/л. Газы и электролиты крови с добавочными тестами – pH – 7,497; PCO_2 – 31,2 mmHg; pO_2 – 41 mmHg; tHb – 129 g/l; sO_2 – 81,5%; FO_2Hb – 79,4%; FCONb – 1,6%; FNHb – 18,0%; FMetHb – 1,0%; K^+ – 2,9 mmol/l; Na^+ – 130 mmol/l; Ca^{++} – 1,10 mmol/l; Cl^- – 98 mmol/l; глюкоза – 6,7 mmol/l; лактат – 4,2 mmol/l.

Реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном – отрицательная.

С-реактивный белок – 320,3 мг/л; протромбиновое время (сек.) – 20,3 сек.; Протромбиновый индекс – 60,20%; МНО – 1,44; АЧТВ – 25,30 сек.; фибриноген – 6,52 г/л; СОЭ (по Панченкову) – 35 мм/час.

Цитология мокроты: эпителий – 0, лейкоциты – сплошь.

Общий анализ мокроты: цвет – желтый, консистенция вязкая, характер – гнойный.

Бак посев мокроты: высеян – *P. aeruginosa*. Чувствительный к цефазолину, меропенему, оксацилину, амикацину, ванкомицину, азитромицину, ципрофлоксацину.

Выпот из раны на микобактерии туберкулеза и G-Expert – отрицательно.

Мокрота на ВК 2-кратно – отрицательно.

Кровь на ВИЧ – отрицательно.

Инструментальные исследования: рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция).

Заключение: Абсцесс левого легкого с уровнем, дифференцировать с эхинококкозом легкого и метастатической септической пневмонией. Хронический бронхит (рис. 1). Рекомендовано: консультация торакального хирурга; рентген контроль в динамике.



Рисунок 1. Рентгенография ОГК пациента. Картина абсцесса левого легкого и множественных бронхоэктазов в обоих легких

На серии КТ-снимков от ноября 2018 года и января 2019 года выявлены крупные тонкостенные полости на всем протяжении левого легкого, множественные цилиндрические бронхоэктазы в обоих легких (рис. 2). В динамике отмечается прогрессирование процесса.

Мультиспиральная КТ органов грудной полости: КТ-картина распространенных цилиндрических бронхоэктазов со слизистыми пробками в обоих легких, с периферической инфильтрацией легочной ткани. Крупные тонкостенные полости в верхней (с уровнем жидкости) и нижней долях левого легкого. Признаки бронхита. Парасептальные буллы в верхних долях легких.

УЗИ плевры: УЗИ картина без особенностей.

ЭКГ: Синусовая тахикардия. ЧСС – 102 в мин. Вертикальная ЭОС. Неполная блокада ПНПГ.

Показатели пульсоксиметрии – 85–95%.

Пациент осмотрен фтизиатром: абсцедирующая пневмония. Рекомендовано – антибактериальная терапия по чувствительности.

Проведен расширенный консилиум специалистов (пульмонологи,

торакальные хирурги, иммунологи): учитывая жалобы, анамнез, объективные данные, данные Р – ОГК и КТ легких, длительность патологического процесса выставлен диагноз: ВПР. Кистозная гипоплазия обоих легких. Множественные абсцессы обоих легких.

В стационаре проведена терапия: режим 2, диета №15. Антибактериальная терапия: внутривенное введение меропенема, ванкомицина, левофлоксацина, флуконазола,

адеметионина; ингаляционно – амикацин, бронхолитики, плазмаферез №3, витаминотерапия. Наложен дренаж по Бюлау слева (отделяемое – обильное гнойное).

После проведенного лечения состояние пациента в динамике улучшилось, одышка уменьшилась, отхождение мокроты увеличилось, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, бронхообструктивный синдром купирован. В легких жесткое дыхание, единичные сухие и влажные хрипы. ЧДД – 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД 120/80 мм рт.ст., ЧСС – 77 в мин. Сатурация 98% без кислорода. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. Выписывается домой под наблюдение торакального хирурга, пульмонолога с дальнейшим решением вопроса о хирургическом вмешательстве. Рекомендована ангиопульмография.

Обсуждение

У пациента, который находился под нашим наблюдением, имеет место врожденная патология легких, на фоне которой хронически протекал инфекционно-воспалительный гнойный процесс. С детства находился на учете у пульмонолога по поводу кисты легких. Дополнительного обследования не проводилось. За эти годы врожденный порок развития в виде кистозной гипоплазии легких не был распознан. Исходя из литературных данных, кистозные полости в обоих легких с расширениями бронхов следует расценивать как врожденную патологию. С течением времени у пациента отмечалось присоединение вторичной бактериальной инфекции, что выражалось формированием абсцедирующих полостей, причем множественных.

Известно, что кистозная гипоплазия легких формируется под действием неблагоприятных экзогенных или эндогенных факторов в период эмбрионального воздействия. Считаются опасными 3 и 4 недели гестации, когда возникают отклонения при формировании зачатка трахеи и 6 неделя, когда идет

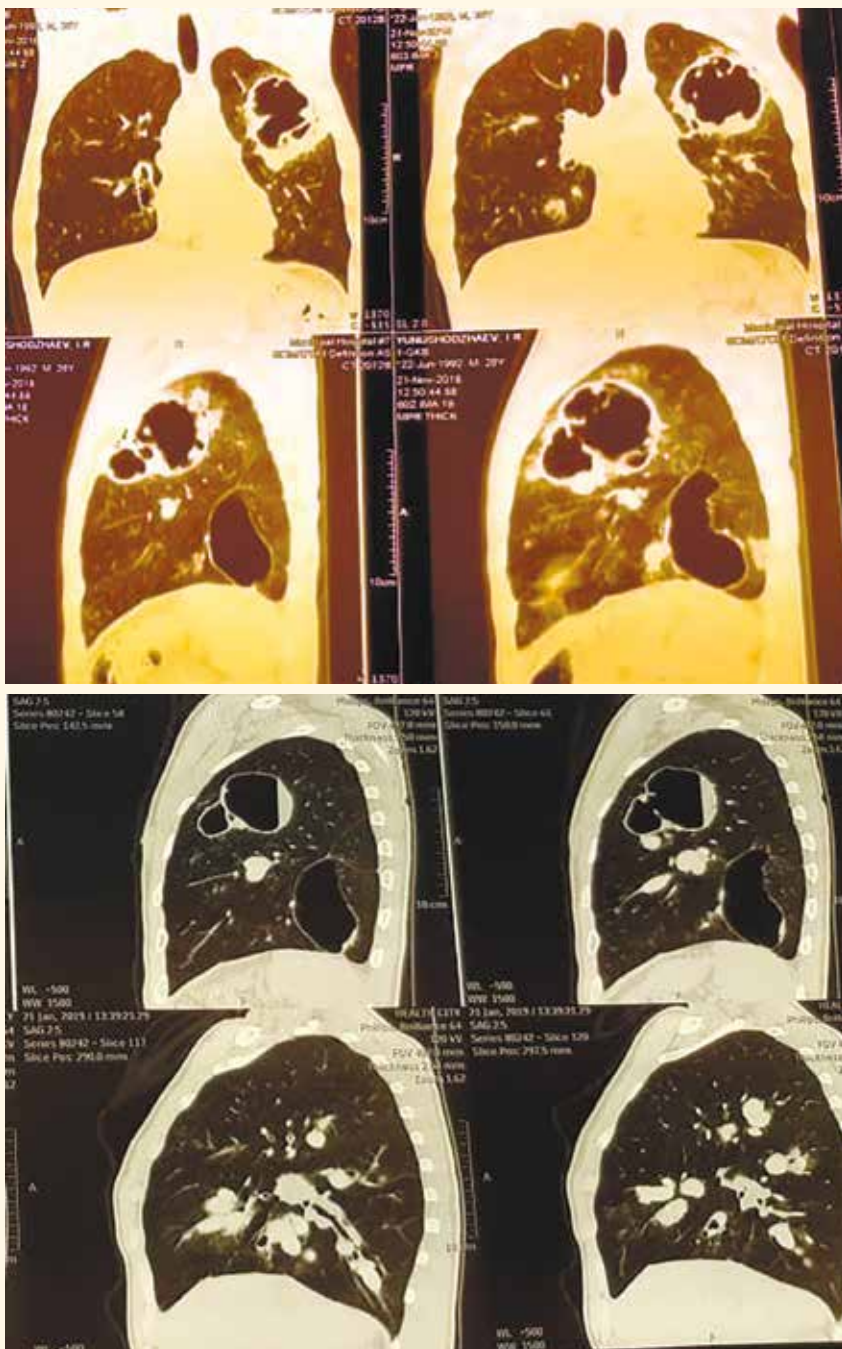


Рисунок 2. МСКТ ОГК пациента в динамике (снимки слева: дата – ноябрь 2018 года, справа – январь 2019 года)



процесс деления бронхов. В дальнейшем процессы недоразвития паренхимы и сосудов легких приводят к спонтанному расширению бронхов, образуются тонкостенные полости. Эти явления способствуют возникновению хронического эндобронхита с последующим образованием вторичных бронхоэктазов. Присоединение инфекции и нарушение дренажной функции бронхов становится причиной рецидивирующих воспалительных и нагноительных процессов в гипоплазированном участке органа. Причем воспаление имеет тенденцию распространяться на здоровые ткани. У наблюдаемого пациента вариант течения болезни таков.

Если говорить о гистологической форме кистозной гипоплазии, то у пациента обнаружены варианты, соответствующие первому и третьему типу, когда имеются крупные полости, размером более 2 см в диаметре, между которыми есть участки с нормальными альвеолами. При третьем типе присутствует обширный участок незрелой

альвеолярной ткани с множественными мелкими кистами. Такое сочетание мозаичной картины порока развития значительно осложняет прогноз у пациента.

Консервативная терапия может приостанавливать процесс, но не решит радикально проблемы. Только хирургический метод лечения дает возможность кардинально изменить ситуацию, но вместе с тем сопряжен с множеством сложных вопросов, которые следует решать.

Таким образом, анализ клинического случая позволяет сделать следующие выводы:

1. Врожденный порок развития легких в виде кистозной гипоплазии не был распознан своевременно. Пациент с детства находился на «Д» учете по поводу кисты левого легкого. Глубокого обследования не было проведено.
2. В последние 3–4 года заболевание перешло в фазу тяжелого течения, практически без периодов ремиссии. Картина множественных абсцессов легких.

3. В последний год наблюдались частые кровохарканья, нарастание дыхательной недостаточности, признаки нутритивного дефицита.

4. Хирургические методы лечения рекомендованы в период стабильной ремиссии.

5. В случае успешного оперативного лечения ожидается улучшение прогноза в плане стабилизации легочно-сердечной недостаточности, предупреждения сепсиса и полиорганной недостаточности.

В заключение следует отметить, что частота врожденных пороков развития легких не имеет тенденции к снижению. Всегда необходимо помнить о том, что эти заболевания протекают разнообразно, имея большую полиморфность в клинических проявлениях и рентгенологических признаках. Своевременная диагностика заболеваний этой группы позволит значительно улучшить прогноз и выживаемость пациентов. ■

Список литературы

1. Антипина О.Н., Баглушкин С.А. и соавторы. Гипоплазия легкого // Сибирский медицинский журнал. – №4. – 2000.
2. Галягина Н.А., Халецкая О.В. Исходы врожденных кистозных мальформаций легких у детей и тактика их ведения в зависимости от особенностей клинического течения // Современные технологии в медицине. – 2014.
3. Гаврисюк И.В., Рудиченко В.М., Кушнерова М.А. Кистозная гипоплазия легких: клиническое наблюдение // Украинский пульмонологический журнал. – 2014. – №1.

Выявление антибиотикорезистентности: предложено генетическое тестирование

Описание потенциала экспресс-метода молекулярного тестирования устойчивости к терапии макролидами

Современные методы диагностики антибиотикорезистентности

Поиск возможностей преодоления антибиотикорезистентности является одной из глобальных и приоритетных задач здравоохранения. Современные методы диагностики устойчивости к противомикробным препаратам трудоемки, а также дорогостоящи с точки зрения применяемых лабораторных материалов и затрачиваемых при этом технических усилий. Ранее было известно, что макролидный эффлюксный ген A (*mef A*) обеспечивает устойчивость к соответствующей группе противомикробных препаратов и достаточно распространен среди множества бактериальных видов.



В недавнем исследовании сотрудники кафедры биологии Американского университета в Вашингтоне (American University, Washington), США, представили разработку нового высокочувствительного экспресс-генетического теста, позволяющего идентифицировать бактериальные гены, определяющие резистентность к двум противомикробным препаратам, широко применяемым в лечении острого тонзиллита и других респираторных заболеваний. По результатам работы было показано, что достоверность новой диагностической методики идентична прежним способам, основанным на культуральной диагностике, однако оперативность методики исчисляется минутами в отличие от прежних технологий. Статья по материалам исследования была опубликована в издании «BMC Infectious Diseases» 12 февраля 2019 г.

Рекомбинантный полимеразный анализ в диагностике антибиотикорезистентности

Экспресс-тест, разработанный командой ученых, позволяет определить наличие бактериального эффлюксного гена *mef A*, экспрессия которого формирует устойчивость к антибактериальным препаратам группы макролидов.

При этом продолжительность описанного исследования составляет 10 мин. Комментируя работу, доцент биологии и руководитель исследования Джон Р. Брахт (John R. Bracht) отметил, что стандартный скрининг антибиотикорезистентности требует по меньшей мере наличия ночной бактериальной культуры и нередко такие условия невыполнимы в рутинной диагностической работе. Подобные обстоятельства, в свою очередь, требуют от клиницистов опоры на предшествующий терапевтический опыт и рекомендации пациентам. Однако новый способ диагностики антибиотикорезистентности существенно упрощает процесс определения устойчивости к противомикробным препаратам, что позволяет идентифицировать резистентность к назначенному препарату за период ожидания пациентом врачебного осмотра.

С целью выявления гена резистентности *mef A* к противомикробным препаратам ученые применяли метод рекомбинантного полимеразного анализа (recombinase polymerase assay – RPA). Оценивая специфичность метода, исследователи показали, что присутствие гена *mef A* позволяет с высокой степенью точности прогнозировать развитие устойчивости к противомикробным препаратам, оцениваемую ранее традиционными методами. Также продемонстрировано, что результаты анализа остаются неизменными при условии выявления одонуклеотидных полиморфизмов в последовательностях гена *mef A*. Указанные обстоятельства, по мнению авторов, повышают диагностическую значимость и надежность представленной диагностики.

Перспективы практической реализации в клинике

Таким образом, разработка нового экспресс-теста позволяет разрешить вопрос диагностики антибиотикорезистентности, делая отслеживание устойчивости к антибактериальным средствам быстрым и рутинным методом. Представленный тест предлагает способ контроля за распространенностью и передачей устойчивости к противомикробным препаратам. Перспективы практической реализации экспериментальной разработки и внедрения метода в рутинную клиническую работу врачей авторы исследования видят в ускорении процесса сертификации метода диагностики Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration). Резюмируя итоги, ученые отметили, что разработка нового метода диагностики антибиотикорезистентности существенно расширяет возможности внедрения быстрой геномной диагностики в клинических условиях, одновременно предоставляя исследователям быстрый и экономически эффективный инструмент для отслеживания устойчивости к антибактериальным средствам как у патогенных микроорганизмов, так и у комменсальных штаммов.

American University (2019) Genetic test to detect antimicrobial resistance developed. ScienceDaily, Feb. 28.

Bracht J.R., Nelson M.M., Waldron C.L. (2019) Rapid molecular detection of macrolide resistance. BMC Infect. Dis., Feb. 12. DOI: 10.1186/s12879-019-3762-4 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»
Ссылка www.umj.com.ua

Глютеновая болезнь: новые данные диагностики и лечения

Анализ причин смертности при целиакии: популяционное когортное исследование по данным исследовательского центра в Южном Дербишире, Великобритания

Целиакия – мультифакторное заболевание, развивающееся при нарушении пристеночного пищеварения в нарушении всасывания в тонкой кишке, вызванное некоторыми пищевыми продуктами, содержащими белок глютен (клейковина) и близкие к нему белки злаков. Имеет смешанный аутоиммунный, аллергический, наследственный генез и передается по аутосомно-доминантному типу. Заболевание в тяжелой форме, к счастью, диагностируют редко, но при этом ген, ответственный за предрасположенность к целиакии, отмечается довольно часто, что способствует проявлению заболевания в популяции примерно у 0,5–1% населения разной степени выраженности. Тяжелая форма целиакии, как правило, сопровождается высокой летальностью, тогда как ее более легкие варианты проявления при соблюдении аглютеновой диеты имеют менее катастрофические последствия.

Развитие современных серологических методов диагностики за последнее десятилетие позволило более точно и на ранних этапах выявлять заболевание. Введение в повседневную практику достоверных серологических тестов для выявления целиакии способствовало развитию стратегии раннего ее диагностирования и стратификации риска заболевания. При этом на сегодняшний момент данные о том, как это повлияло на общую выживаемость пациентов с целиакией и есть ли разница в выживаемости среди больных с умеренной формой целиакии, – отсутствуют. Предположение о том, что более легкие случаи заболевания, выявленные на ранних этапах, могут сопровождаться меньшим риском общей смертности, а также более низким риском смертности от сопутствующих заболеваний, требовало доказательства. Проверкой гипотезы стало исследование, проведенное Грегори Холмсом, Королевская больница Дерби, Великобритания (G.K.T. Holmes, Royal Derby Hospital, Derby, UK), и Эндрю Мюридом, Департамент общественного здравоохранения, Городской совет Дерби, Великобритания (Andrew Muirhead, Department of Public Health, Derby City Council, Derby, UK), среди однородной группы пациентов с диагнозом «целиакия», установленным на основании серологического исследования и биопсии. Результаты работы опубликованы в «BMJ Open Gastroenterology» («Гастроэнтерология») в 2018 г.

Результаты исследования

Как пишут авторы работы, группу анализа составили пациенты, которым диагноз был установлен за пе-

риод 1978–2014 гг. На конец исследования для анализа было доступно 2515 пациентов: 1765 – по данным биопсии и 750 – в результате серологического исследования. Длительность наблюдения более 2 лет составила у 2174 пациентов. При этом отмечен экспоненциальный рост серологического диагноза «целиакия» со стабилизацией к 2006 г. Анализ проводили с группировкой на период после установления диагноза с вовлечением пациентов под наблюдением не менее 2 лет. При этом участники исследования были стратифицированы по дате установления диагноза для вычленения группы серологической диагностики.

Полученные общие данные свидетельствовали об увеличении средней продолжительности жизни за последнее время по сравнению с начальным периодом с 6,2 до 9,3 года. При этом также увеличился средний возраст пациентов после установленного диагноза «целиакия» с 45,6 до 46,1 года соответственно. А тех, которых наблюдали >2 лет спустя установления диагноза, – 45,5 года против 44,8 года. Повысившаяся смертность от всех заболеваний в группе по сравнению с начальным периодом с 62 до 77% имела ограниченное значение без четкой корреляции и лишь подтверждала тенденцию повышения общей смертности от всех причин с 1,37 до 1,57, за исключением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, хотя в половине случаев она была связана с целиакией. В структуре смертности отмечен рост респираторных заболеваний в период применения серологической диагностики, некоторых новообразований и патологии печени. Так, стандартизованный коэффициент смертности составил для пневмонии 2,58; неходжкинской лимфомы – 6,32; рака пищевода – 2,80; заболевания печени – 3,1. При этом констатировано повышение выживаемости в >3 раза после установленного диагноза «целиакия» за последнее время.

В заключение авторы делают следующие выводы:

- имеющиеся данные о повышенном риске общей смертности у больных с целиакией подтверждаются, но при этом в эру развития серологической диагностики он может быть значительно снижен за счет раннего выявления заболевания;
- существует повышенный риск смертности от злокачественных новообразований, пневмонии (по сравнению с общей популяцией) и заболеваний печени;
- ранний диагноз с использованием скрининговых тестов поможет снизить смертность при целиакии за счет своевременно начатого лечения развившихся осложнений: пневмонии, печеночной недостаточности и других расстройств, а также своевременной вакцинации от пневмококковой инфекции.

Holmes G.K.T., Muirhead A. (2018) Mortality in coeliac disease: a population-based cohort study from a single centre in Southern Derbyshire, UK. BMJ Open Gastroenterol., 5 (1).

А.И. Осадчий

Редакция «Украинского медицинского журнала»
Ссылка www.umj.com.ua

УТВЕРЖДЕНА Приказом Председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от «07» 10. 2019 г. № РК-ЛС-5№024327

Торговое название

Биорацеф®

Международное непатентованное название

Цефуроским

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит: **активное вещество** – цефуроскима (в виде цефуроскима ацетата) 250 мг или 500 мг, **вспомогательные вещества**: натрия крахмал гликолят, кремния диоксид коллоидный безводный, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, натрия лаурилсульфат, оболочка: Опадрай II белый (гипомеллоза, титана диоксид, касторовое масло).

Описание

Таблетки продолговатые, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью от белого до кремового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения. Антибактериальные препараты для системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты другие. Цефалоспорины второго поколения. Цефуроским. Код АТХ J01DC02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция После приема внутрь цефуроским всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро гидролизуется в слизистой оболочке кишечника и крови с высвобождением цефуроскима в системный кровоток. Оптимальное всасывание достигается при приеме таблеток после еды.

После приема цефуроскима вместе с пищей его максимальная концентрация (2,9 мг/л для 125 мг, 4,4 мг/л для 250 мг, 7,7 мг/л для 500 мг и 13,6 мг/л для 1 г) в плазме крови определяется через 2,4 часа.

Распределение Связывание с белками составляет от 33 до 50%, в зависимости от используемой методики. Концентрации цефуроскима, превышающие минимальные ингибирующие концентрации для повсеместно распространенных бактерий, могут достигаться в миндалинах, тканях околоносовых пазух, слизистой оболочке бронхов, костях, плевральной жидкости, суставной жидкости, суставной смазке, жидкости в брюшной полости, желчи, мокроте, стекловидном теле. В случае воспаления мозговых оболочек цефуроским проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм Цефуроским не метаболизируется в организме.

Выведение Период полувыведения из сыворотки составляет 1–1,5 часа. Цефуроским выводится из организма в результате процессов клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс составляет 125–148 мл/мин./1,73 м².

Особые группы пациентов

Пол Различия в фармакокинетике цефуроскима у мужчин и женщин не наблюдались.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек при применении доз до 1 г в сутки отсутствует необходимость соблюдать особую осторожность. Почечная функция у пациентов пожилого возраста может быть снижена, в связи с чем дозу препарата у пациентов пожилого возраста следует корректировать в соответствии со степенью сохранности функции почек.

Дети У детей старше 3 месяцев фармакокинетика фецефуроскима сходна с таковой у взрослых.

Фармакокинетически-фармакодинамические зависимости (ФК/ФД)

В отношении цефалоспоринов показано, что самым важным фармакокинетически-фармакодинамическим показателем, связанным с эффективностью, является выраженная в виде процента часть временного промежутка между дозами (%T), в которой концентрация несвязанного препарата остается выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) цефуроскима для целевого вида бактерий (то есть %T>МИК).

Фармакодинамика

Механизм действия

Цефуроскима ацетил гидролизует ферментами эстеразами до активного антибиотика цефуроским. Цефуроским блокирует синтез клеточных стенок бактерий вследствие соединения с пенициллин-связывающими протеинами (ПСП). Процесс биосинтеза клеточной стенки (пептидогликана) прерывается, что приводит к лизису бактериальной клетки и ее гибели.

Механизм устойчивости

Устойчивость бактерий к цефуроскиму может возникать вследствие одного или нескольких из следующих механизмов:

- гидролиз бета-лактамазами, в том числе бета-лактамазами расширенного спектра, а также ферментами AmpC, которые у некоторых видов аэробных грамотрицательных бактерий могут подвергаться индукции или устойчивой дерепрессии;
- сниженное сродство ПСП к цефуроскиму;
- непроницаемость внешнего слоя стенки, ограничивающего доступ цефуроскима к ПСП у грамотрицательных бактерий;
- насосы у бактерий, активно выводящие антибиотика из клетки.

Следует ожидать, что бактерии, приобретшие устойчивость к другим инъекционным цефалоспорином, будут обладать устойчивостью к цефуроскиму. В зависимости от механизма устойчивости, бактерии, приобретшие устойчивость к пенициллинам, могут демонстрировать пониженную чувствительность или устойчивость к цефуроскиму.

Предельные концентрации цефуроскима ацетата

Представленные ниже предельные значения МИК были определены Европейским комитетом по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам.

Микроорганизм	Предельные концентрации (мг/л)	
	Ч	У
<i>Enterobacteriaceae</i> 1, 2	≤8	>8
<i>Staphylococcus spp.</i>	-3	-3
<i>Streptococcus A, B, C и G</i>	-4	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,125	>1
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>4
Предельные концентрации, несвязанные с видом 1	IE5	IE5

¹ Предельные концентрации цефалоспоринов для *Enterobacteriaceae* учитывают все клинически значимые механизмы устойчивости (в том числе опосредованной бета-лактамазами расширенного спектра и плазмидными AmpC). Используя вышеуказанные критерии, некоторые штаммы, продуцирующие бета-лактамазы, можно считать чувствительными или умеренно чувствительными к цефалоспорином 3 и 4 поколения и так и следует их обозначать, независимо от того, содержат ли они ESBL или нет. Во многих регионах обнаружение и определение ESBL с целью эффективного лечения инфекций носит рекомендательный или обязательный характер.

² Только неосложненные инфекции мочевых путей (цистит).

³ О чувствительности стафилококков к цефалоспорином судят по чувствительности к метициллину; исключения составляют цефтазидим, цефиксим и цефтибутен, для которых предельные значения не установлены и которые не следует применять при инфекциях, вызванных стафилококками.

⁴ О чувствительности бета-гемолитических стрептококков группы A, B, C и G к бета-лактамам антибиотикам судят по чувствительности к пенициллину.

⁵ Недостаточно доказательств, что вид бактерий является подходящей целью лечения описанным препаратом. Может указываться MIC с комментарием, но без одновременного отнесения к группе Ч или У.

Ч = чувствительные, У = устойчивые

Микробиологическая чувствительность

Частота приобретенной устойчивости выбранных видов может меняться в зависимости от географического местоположения и времени. Показано получение местной инфоформации, касающейся устойчивости, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обратиться за советом к специалистам, особенно когда местная частота встречаемости устойчивости такова, что целесообразность применения цефуроскима ацетата сомнительна, по меньшей мере, при некоторых видах инфекций. Цефуроским обычно действует на следующие микроорганизмы.

Виды, обычно чувствительные
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительный к метициллину)*
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Спирохеты
<i>Borrelia burgdorferi</i>
Микроорганизмы, среди которых может возникнуть проблема приобретенной устойчивости
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus spp.</i> (отличные от <i>P. vulgaris</i>)
<i>Providencia spp.</i>
Анаэробные грамположительные бактерии
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>
Анаэробные грамотрицательные бактерии
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
Микроорганизмы с природной устойчивостью
Аэробные грамположительные бактерии
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Анаэробные грамотрицательные бактерии
<i>Bacteroides fragilis</i>
Другие
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>

* Все *S. aureus*, устойчивые к метициллину, устойчивы также к цефуроскиму.

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами у взрослых и детей старше 6 лет:

- острый стрептококковый тонзиллит и фарингит
- острый бактериальный синусит
- острый средний отит
- обострение хронического бронхита
- цистит
- пиелонефрит
- инфекции кожи и мягких тканей (например, фурункулез, пиодермия, импетиго), не сопровождающиеся осложнениями
- ранние стадии болезни Лайма (боррелиоза)

Необходимо рассмотреть официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Для оптимальной абсорбции препарат следует принимать после еды.

Таблетки, покрытые оболочкой, не следует дробить, поэтому они не подходят для применения у пациентов, которые не могут глотать таблетки целиком.

Длительность применения препарата составляет в среднем 7 дней (от 5 до 10 дней).

Таблица 1. **Взрослые, в том числе пожилые пациенты, и дети с массой тела >40 кг**

Показания к применению	Доза
Острый тонзиллит и фарингит, острый бактериальный синусит	По 250 мг дважды в день
Острый средний отит	По 500 мг два раза в день
Обострение хронического бронхита	По 500 мг два раза в день

Цистит	По 250 мг два раза в день
Пиелонефрит	По 250 мг два раза в день
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	По 250 мг два раза в день
Лечение ранних стадий болезни Лайма	По 500 мг два раза в день в течение 14 дней (от десяти до двадцати дней)

Таблица 2. Дети с массой тела <40 кг

Показания к применению	Доза
Острый тонзиллит и фарингит, острый бактериальный синусит	10 мг/кг/массы тела два раза в день максимум по 125 мг два раза в день
Дети в возрасте от 5 лет с острым средним отитом или более тяжелыми инфекциями	15 мг/кг/массы тела два раза в день максимум по 250 мг два раза в день
Цистит	15 мг/кг/массы тела два раза в день максимум по 250 мг два раза в день
Пиелонефрит	15 мг/кг два раза в день максимум по 250 мг два раза в день в течение 14 дней (от десяти до двадцати дней)
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	15 мг/кг/массы тела два раза в день максимум по 250 мг дважды в день
Лечение ранних стадий болезни Лайма	15 мг/кг/массы тела два раза в день максимум по 250 мг два раза в день в течение 14 дней (от десяти до двадцати дней)

Почечная недостаточность

Безопасность и эффективность применения цефуроксима аксетила у пациентов с нарушениями функции почек не определялись. Цефуроксим выводится преимущественно почками. У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется снижение дозы для коррекции замедленной экскреции. Цефуроксим эффективно удаляется из организма во время диализа.

Таблица 3. Дозы препарата Биорацеф, рекомендуемые для пациентов с нарушениями функции почек

Клиренс креатинина	T _{1/2} (часы)	Рекомендованная доза
≥30 мл/мин./1,73 м ²	1,4–2,4	Корректирования дозы не требуется (стандартная доза 125–500 мг два раза в день)
10–29 мл/мин./1,73 м ²	4,6	Стандартная индивидуальная доза каждые 24 часа
<10 мл/мин./1,73 м ²	16,8	Стандартная индивидуальная доза каждые 48 часов
Во время гемодиализа	2–4	Дополнительная однократная индивидуальная доза в конце процедуры диализа

Нарушения функции печени

Данные, касающиеся пациентов с нарушениями функции печени, отсутствуют. Цефуроксим выводится из организма в основном почками, поэтому считается, что нарушения функции печени не оказывают влияния на фармакокинетику цефуроксима.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек при применении доз до 1 г в сутки отсутствует необходимость соблюдать особую осторожность. Почечная функция у пациентов пожилого возраста может быть снижена, в связи с чем дозу препарата у пациентов пожилого возраста следует корректировать в соответствии со степенью сохранности функции почек.

Побочные действия

Самыми распространенными побочными реакциями являются избыточный рост *Candida*, эозинфилия, головная боль, головокружение, расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и умеренное повышение уровня печеночных ферментов.

Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 – <1/10), *нечасто* (≥1/1000 – <1/100), *редко* (≥1/10 000 – <1/1000), *очень редко* (<1/10 000, включая отдельные случаи), *неизвестно* (частота не может быть оценена).

Часто

- усиленный рост устойчивых микроорганизмов рода *Candida*
- эозинфилия
- головная боль, головокружение
- расстройство ЖКТ, включая диарею, тошноту, боль в области живота
- временное повышение активности ферментов печени

Нечасто

- положительная реакция Кумбса, тромбоцитопения, лейкопения (иногда резко выраженная)
- рвота
- кожная сыпь

Неизвестно

- избыточный рост *Clostridium difficile*
- гемолитическая анемия
- лекарственная лихорадка, сывороточная болезнь, анафилаксия, реакция Яриша-Герсгеймера
- псевдомембранозный колит
- желтуха (в основном механическая), гепатит
- крапивница, зуд, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, ангионевротический отек.

Описание отдельных побочных реакций

Цефалоспорины как класс обычно всасываются в поверхность мембраны эритроцитов и вступают в реакции с антителами, направленными против препарата, что дает положительный тест Кумбса (это может помешать перекрестной пробе на совместимость крови) и в очень редких случаях гемолитическую анемию.

Дети и подростки

Профиль безопасности цефуроксима аксетила у детей сходен с таковым у взрослых.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому вспомогательному веществу препарата;
- повышенная чувствительность к антибиотикам группы цефалоспоринов;
- выраженная повышенная чувствительность (например, анафилактическая реакция) к любым другим бета-лактамам антибиотикам (пенициллина, монобактамы, карбапенемы) в анамнезе;
- детский возраст до 6-ти лет.

С осторожностью:

- первый триместр беременности

Лекарственные взаимодействия

Препараты, которые снижают кислотность желудочного сока, могут уменьшить биодоступность цефуроксима и сводить к минимуму эффект ускорения абсорбции после приема пищи.

Цефуроксим выводится из организма в результате процессов клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Одновременное применение пробенецида в значительной степени увеличивает максимальную концентрацию, площадь под кривой «концентрация в сыворотке – время», а также период полувыведения цефуроксима в фазе элиминации.

Одновременное применение с пероральными антикоагулянтами может приводить к повышению международного нормализованного отношения.

Могут появляться ложноотрицательные результаты пробы с цианоферратами, поэтому с целью определения концентрации глюкозы в крови или сыворотке у пациентов, получающих цефуроксима аксетил, рекомендуется применять методы с использованием глюкооксидазы или гексокиназы.

Особые указания

Гиперчувствительность

Цефуроксим назначают с особой осторожностью пациентам, в анамнезе которых имеются сведения об аллергических реакциях на пенициллины или другие бета-лактамы антибиотиков, поскольку существует риск перекрестной реакции. Как и в случае с другими бета-лактамами антибиотиками не исключены случаи серьезной гиперчувствительности, иногда с летальным исходом. При развитии выраженных проявлений гиперчувствительности лечение цефуроксимом нужно немедленно прекратить и незамедлительно предпринять соответствующие экстренные меры.

Реакция Яриша-Герсгеймера

При лечении цефуроксимом болезни Лайма (боррелиоза) иногда отмечается реакция Яриша-Герсгеймера. Эта реакция является прямым следствием бактерицидного действия цефуроксима на возбудителя заболевания – спирохету *Borrelia burgdorferi* – и является частым и обычно самопроизвольно проходящим следствием лечения. Необходимо объяснить пациентам, что это обычное следствие антибиотикотерапии при болезни Лайма, не требующее специальной терапии.

Рост резистентных микроорганизмов

Как и в случае с другими антибиотиками, при длительном лечении препаратом возможен усиленный рост нечувствительных микроорганизмов (*Candida*, *Enterococci*, *Clostridium difficile*), что может потребовать прекращения лечения.

При появлении диареи на фоне применения антибиотиков, в том числе препарата Биорацеф, следует иметь в виду возможность развития псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьировать от незначительной до жизнеугрожающей. Важно рассмотреть возможность наличия данной патологии у пациентов с диареей, возникшей во время лечения или после его прекращения. При наличии у пациента длительной или выраженной диареи, или при наличии абдоминальных спазмов, лечение должно быть прекращено немедленно и пациент должен быть направлен на дальнейшее исследование.

Нужно также рассмотреть назначение антибактериальных препаратов активных в отношении *Clostridium difficile*. Лекарственные препараты, тормозящие перистальтику, назначать не следует.

Влияние на диагностические тесты

Появление положительного результата пробы Кумбса, связанного с применением цефуроксима, может приводить к неправильным результатам перекрестных проб.

Беременность

Тератогенного и эмбриотоксического действия не наблюдается, но, как и в случае с другими препаратами, цефуроксим должен применяться с осторожностью в первых месяцах беременности. Применение возможно только в случаях, когда предполагаемая польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период лактации

Цефуроксим в небольшом количестве выделяется в грудное молоко. Негативное влияние препарата в терапевтических дозах не ожидается, хотя нельзя исключать риска диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек. При появлении таких симптомов может потребоваться прекращение кормления грудью. Необходимо учитывать возможность возникновения аллергической реакции. Цефуроксим следует применять в период лактации только после оценки лечащим врачом соотношения преимуществ и риска от лечения.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Поскольку при приеме цефуроксима могут возникать случаи головокружения, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

Передозировка

Передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, в том числе к энцефалопатии, судорогам и коме. Симптомы передозировки могут возникнуть у пациентов с почечной недостаточностью, которым не проводилась соответствующая коррекция (уменьшение) дозы.

Концентрацию цефуроксима в сыворотке можно снизить при помощи гемодиализа и перитонеального диализа.

Форма выпуска и упаковка

7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки и алюминиевой фольги.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

Производственный отдел в Духницах

ул. Ожаровска 28/30, 05-850 г. Ожарув Мазовецкий, Польша

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта)

организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии

(предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 (7252) 61-01-51

Номер автоответчика: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта)

организации на территории Республики Казахстан, ответственной за

подрегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 (7252) 61-01-50

Адрес электронной почты: phv@santo.kz; infomed@santo.kz

ПРЕФИКС® показан для приема внутрь независимо от приема пищи детям от 6 месяцев до 12 лет. Продолжительность терапии во всех случаях определяется лечащим врачом.

Показания к применению	Способ применения и дозы
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей, включая острый цистит.	Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 7,5 - 15 мг/кг массы тела каждые 12 часов.
Инфекции кожи и мягких тканей (осложненные и неосложненные), абсцесс, обычно требующий хирургический дренаж.	Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 20 мг/кг массы тела каждые 24 часа.

Побочные действия: Часто: диарея, тошнота, колиты, повышение уровня АСТ, АЛТ; сыпь, крапивница; лейкопения, эозинофилия; генитальный зуд и вагинит; Редко: рвота и боли в животе, увеличение щелочной фосфатазы и билирубина, холестатическая желтуха, головокружение, повышенная активность, головная боль, нервозность, бессонница, сонливость, спутанность сознания; увеличение содержания в крови азота мочевины, сывороточного креатинина; анафилаксия, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона; мультиформная эритема; лихорадка, реакции по типу сывороточной болезни; апластическая анемия, гемолитическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз; токсическая нефропатия.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к цефпрозилу или другим цефалоспорином; кровотечения и заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, в т.ч. неспецифический язвенный колит; фенилкетонурия; беременность, период лактации; детский возраст до 6-ти месяцев.

Лекарственные взаимодействия: При одновременном приеме препарата ПРЕФИКС® с аминогликозидными антибиотиками и диуретиками повышается риск нефротоксичности; с пробенецидом продлевается период полувыведения цефпрозила из организма. **Особые указания:** Необходимо проявлять особую осторожность при назначении препарата пациентам с повышенной чувствительностью к пенициллиновым антибиотикам, вследствие развития перекрестной аллергической реакции между β-лактамами антибиотиками. Пациентам с сахарным диабетом следует учитывать наличие сахарозы в составе суспензии. Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, дефицитом фермента сукразы-изомальтазы не следует принимать препарат. У пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 30 мл/мин и более не требуется модификации обычного дозирования цефпрозила для пациентов. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, частота приема должна быть модифицирована; такие пациенты должны получать 50 % от обычной дозы цефпрозила с обычным интервалом дозирования. У пациентов с печеночной недостаточностью нет необходимости корректировать дозировку препарата. Необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

