

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаев Н. 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)
Нургужаев 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:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

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 РК лекарственных
средств и различных предметов
медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059, Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал

№ 9 (13), 2012

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые коллеги!

Перед вами второй номер журнала
«Человек и Лекарство – Казах-
стан», который посвящен таким
областям медицины, как пульмо-
нология и аллергология.

Актуальность проблемы хрониче-
ских заболеваний легких состоит в
том, что они формируют весьма
высокий уровень заболеваемости,
инвалидности и смертности насе-
ления, оставаясь при этом потен-
циально предотвратимыми. На
их фоне существенно возрастает
риск острых респираторных забо-
леваний, в сочетании с которыми
намного возрастает угроза жизни
хроническим больным и пожилому
населению.

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов
Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения
по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболе-
ваний бронхо-легочной системы и аллергических заболеваний.

Для практических врачей несомненный интерес представляют реко-
мендации Европейского респираторного общества, направленные на
обновление гигиенических нормативов профессиональной меди-
цины и клинические рекомендации, представленные профессором
Козловой И. Ю., на тему «Хроническая обструктивная болезнь легких:
новые перспективы известной болезни».

Традиционно, открывает номер интервью. У нас в гостях Президент
Ассоциации семейных врачей Казахстана, профессор Нугманова Д. С.,
поднимающая вопросы профилактики таких заболеваний, как брон-
хиальная астма, трахеиты, бронхиты, пневмонии и др.

Руководитель отдела респираторной медицины АО «ННМЦ»
Пак А.М. продолжает лекцию по профилактике и лечению синдрома
обструктивного апноэ сна.

Также широко представлен раздел по аллергологии, где немало-
важный интерес, среди прочих, представляет статья профессора
Розенсона Р.И. «Медикаментозный ринит».

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на секцию: «Клиническая пуль-
монология. Достижения современной антибиотикотерапии», кото-
рая будет проходить в рамках V Международного Конгресса «Человек
и Лекарство–Казахстан», 24 октября 2012 г. в г. Алматы (Дом
приемов «Бакиасарай» (Атакент) и 26 октября в г. Шымкенте
(Театр оперы и балета).

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Дышу, и, значит я живу! Интервью с Президентом Ассоциации семейных врачей Казахстана, проф. Нугмановой Д.С.....	6
---	---

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии. Чучалин А.Г.	11
Осельтамивир (Tamiflu™): возможность высокоэффективного лечения гриппа. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю.	18

БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ: НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

РОЕТ – сравнительное исследование тиотропиума бромида и салметерола у больных хронической обструктивной болезнью легких. Архипов В.В.	22
Хроническая обструктивная болезнь легких: новые перспективы известной болезни. Козлова И.Ю.	26
Беродуал. Преимущества комбинированной ингаляционной бронхорасширяющей терапии. Степанян И.Э.	36

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Доклад рабочей группы ERS (ЕРО – Европейского респираторного общества) Руководство по ведению связанной с работой астмы	40
---	----

ОБЗОРЫ

Местная антибактериальная терапия: максимум эффективности в очаге поражения, минимум негативных системных эффектов. Нестерчук В.И.	54
Медикаментозный ринит. Розенсон Р.И.	57
Рациональная неотложная помощь при остром бронхообструктивном синдроме. Лещенко И.В.	59
Бронхообструктивный синдром в практике терапевта. Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В.	64

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Оценка эффективности антибиотика Супракс у детей с острыми бронхитами. Идрисова Р.С., Ешибекова Ж.Р.	68
---	----

Динамика микрофлоры мокроты больных пневмонией. <i>Бисенова Н.М., Пак А.М.</i>	72
Новые возможности терапии кашля у детей. <i>Баетшева Д.А., Кенжебаева С.К., Омарова А.К., Кузгибекова С.Б., Жумадилова С.К.</i>	74

ЛЕКЦИИ

Современные подходы к профилактике и лечению синдрома обструктивного апноэ сна. <i>Пак А.М.</i>	78
--	----

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГА

Тема: Эффективное лечение респираторных инфекций

Особенности антибиотикотерапии пневмококковой инфекции. <i>Семенова Р.И., Лапин В.И., Копбаева А.Б., Сыдыкбаева А.Т.</i>	84
Клинические эффекты Амбросана при заболеваниях органов дыхания. <i>Визель А.А., Хамитов Р.Ф., Гизатуллина Э.Д., Хасанова Ш.М., Фаткуллина Р.Ш., Филатова М.С., Азнабаева Ю.А., Халфиев И.Н.</i>	86

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГА

И снова... о лекарственной аллергии. <i>Пухлик Б.М.</i>	91
Методы лечения больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, сопровождающихся бронхиальной астмой. <i>Митковская О.А.</i>	93
Гиперчувствительность к косметическим средствам. <i>Зайков С.В., Кулик Л.Г., Богомолов А.Е., Богомолова О.В.</i>	100
Переносимость и эффективность левоцетиризина в комплексной терапии аллергодерматозов. <i>Полищук Д.С., Полищук С.И., Бондарь С.А.</i>	108

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

XXII Конгресс Европейского Респираторного общества	112
--	-----

НОВОСТИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ

114

Дышу, и, значит я живу!

Заболевания органов дыхания занимают одно из ведущих мест среди болезней как у взрослых, так и у детей. Развитие пульмонологии в настоящее время позволяет диагностировать и назначать лечение на ранних стадиях заболеваний — таких как бронхиальная астма, трахеиты, бронхиты, пневмонии и др. О том, что необходимо делать для профилактики заболевания, при каких симптомах нужно обращаться к врачу, мы беседуем с Президентом Ассоциации семейных врачей Казахстана профессором Дамелей Сакеновой НУГМАНОВОЙ.



– Дамиля Сакеновна, в Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы отмечено, что в структуре заболеваемости первое место занимают болезни органов дыхания (39,37%). С чем это связано?

– Потому что это – сводные данные по всем болезням дыхательных путей. Львиную долю здесь занимают острые респираторные инфекции. В среднем от рождения до 18 лет человек болеет острыми вирусными респираторными заболеваниями 60–70 раз.

Как известно, инфекции дыхательных путей занимают 3-е место среди причин смертности (Murray&Lopez; Lancet, 1997;349 (9063): 1436-42). Первые два места по смертности держат ишемическая болезнь сердца и cerebrovasкулярные заболевания. Однако в скором будущем, к 2020 году, респираторные инфекции уступят третье место хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и переместятся на четвертое место.

Если говорить о преваленсе (так сейчас при-

нято называть распространенность) хронических болезней, то пальму первенства также держат сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериальная гипертензия. Далее ХОБЛ, опухоли, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма (WHO, 2012). У детей и подростков самыми частыми хроническими заболеваниями являются аллергический ринит и бронхиальная астма (ARIA, 2009, GINA, 2011).

– Каковы приоритетные направления в современной пульмонологии в Казахстане?

– Приоритеты в пульмонологии зависят от возраста пациентов. Острые вирусные инфекции, среди которых вирусный грипп, свиной грипп и другие актуальны для маленьких детей, пожилых, людей с хроническими болезнями. Поэтому так важна ежегодная вакцинация детей с 6 месяцев и до 29 лет ежегодно, потом уже с 65 опять ежегодно надо делать прививки от гриппа. Среди бактерий в пульмонологии важную роль играют пневмококки и гемофильная палочка. У нас наконец-то стали проводить иммунизацию от этих инфек-

ций. Среди хронических заболеваний легких на первом месте по преваленсу стоят аллергический ринит и бронхиальная астма, особенно у детей и молодежи. У лиц старше 35–40 лет – это ХОБЛ. Остальные болезни легких встречаются в сотни и десятки раз реже. К ним относятся бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, саркоидоз легких. Рак легких, так же как и ХОБЛ, стремительно растет. Этот рост связан с курением. Оглянитесь вокруг – сколько молодежи курит! Все курильщики – кандидаты на ХОБЛ и рак легких.

– Насколько доступна качественная пульмонологическая помощь?

– Трудно сказать. Мы в целом на 40–50 лет отстали от развитых стран. В наших даже ведущих центрах нет кислорода, кардиомониторов, и другого необходимого оборудования у постели каждого больного. Это есть только в реанимационных отделениях. У нас чуть что – «капают и капают», при этом отсутствуют небулайзеры. У нас больного надо везти на УЗИ, тогда как везде в мире – аппарат едет к больному. У нас очень плохо с инфекционным контролем: отсутствует современная вентиляция, в палатах лежит по несколько больных, один общий туалет на десятки больных и медработников вместе, руки помыть негде и пр. А на каких кроватях лежат больные! Тяжелым больным приносят еду в палату, но на чем есть? Где специальные столики на кроватях? Штатное расписание стационаров устарело и не изменилось с 30–40-х годов прошлого года. В мире на 35 коек сегодня 20–25 медицинских сестер, каждая из которых постоянно работает с больными. Выживание больных и реабилитация – туманные понятия в наших стационарах. Только родственники и спасают.

– Каковы проблемы раннего выявления и методы диагностики острых и хронических заболеваний органов дыхания в организациях первичного звена?

– С диагностикой острых инфекций проблем больших нет, а вот с хроническими – проблемы есть. Кашель и заложенность носа у врачей и медсестер до сих пор ассоциируется только с инфекцией.

– Насколько спирометрические исследования важны в условиях общей врачебной практики?

– Эти исследования очень важны для кашляющих больных и должны стать рутинными, как общий анализ крови или мочи. Хотя в последние годы спирометрия стала доступней, но зачастую проводится неправильно. Особенно страдает

проба с бронхолитиком. Необходим контроль качества любого диагностического теста. Аппаратуру покупают, а персонал толком не обучают. Приходят какие-то техники, устанавливают оборудование, скороговоркой рассказывают и все. Прежде чем начинать работать на каком-нибудь аппарате, надо долго учиться. Например, чтобы стать УЗИ-специалистом надо учиться два года. Есть строгие критерии, по которым человек допускается к самостоятельной работе.

– Поделитесь, пожалуйста, какие существуют инновационные технологии в диагностике заболеваний органов дыхания?

– Диагностических методов великое множество и их выбор зависит от природы респираторного заболевания. Много инноваций в области генетических диагностических тестов. Например, для стран СНГ весьма актуальна проблема туберкулеза легких, особенно мультирезистентного туберкулеза. До сих пор диагностика была долгой. Классический метод определения чувствительности длится 2 месяца, более современный – 2 недели, а основанный на изучении генетики возбудителя, так называемый GeneXpert позволяет выявить устойчивость туберкулезной палочки в течение часа. Это позволяет немедленно изолировать больных с множественной лекарственной устойчивостью и начать их лечение. По рекомендации ВОЗ этот метод стал быстро внедряться в Казахстане.

– Основана ли терапия той или иной патологии дыхательной системы на принципах доказательной медицины?

– Лечение всех заболеваний должно быть основано на отдельных крупных рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) или на результатах мета-анализов РКИ. Лечение по наитию, сообразно личному опыту или по рекомендации старших товарищей (профессоров, академиков, специалистов) ушло в прошлое. Разговор между консультантом и врачом должен состоять из обсуждения имеющихся доказательств того или иного вмешательства, будь то метод диагностики, лекарственный препарат или профилактика. Все ведущие общества мира и Европы в своих клинических практических руководствах приводят данные об уровне доказательности и классе рекомендаций. Например, как подавать бронхолитики при астматическом статусе. Постоянно через небулайзер или прерывисто? Кокрановский мета-анализ говорит, что постоянная подача бронхорасширяющего препарата лучше. Другой мета-анализ показал, что добавление к бета-2 симпатомиметикам холинолитика ипротропиума

бромид улучшает результаты при статусе. Любое действие, которое мы предпринимаем в отношении пульмонологического или любого другого больного должно быть проверено на эффективность и безопасность.

– По прогнозам ВОЗ, к 2020 году хроническая обструктивная болезнь легких станет третьей причиной смертности и будет одной из лидирующих по заболеваемости и распространяемости. Основные протоколы диагностики и лечения ХОБЛ базируются на основании рекомендаций Глобальной Инициативы по ХОБЛ GOLD. Насколько протоколы лечения в Казахстане согласуются с международными стандартами?

– Я в течение двух лет (2010–2012) являлась членом Совета Директоров GOLD и представляла там семейных врачей мира, поэтому не понаслышке знаю эти рекомендации. Последние годы ситуация с лечением ХОБЛ улучшилась. В целом рекомендации соответствуют. Минздрав, на зависть всем другим странам СНГ, ввел бесплатное медикаментозное обеспечение больных ХОБЛ. Больным и врачам стало гораздо легче «дышать». Однако необходимо расширить спектр препаратов и ввести для больных ХОБЛ обязательную бесплатную вакцинацию от вирусного гриппа и пневмококка. Для больных с частыми обострениями и симптомами (группы C и D) и имеющих внелегочные проявления ХОБЛ необходимо предусмотреть прием нового противовоспалительного препарата рофлумиласта.

– Насколько сегодня продвинулась медицина в лечении ХОБЛ? Возможно ли излечение или только приостановление прогрессирования заболевания?

– К сожалению ХОБЛ, как и другие хронические заболевания, излечить невозможно, но приостановить ухудшение легочных функций, уменьшить число обострений и госпитализаций, повысить качество жизни можно и нужно. Самое главное лечение – это отказ от курения, а профилактика – никогда не начинать курить. Борьба с курением у нас только началась и впереди много работы на уровне правительства и медицинских работников.

– Всегда ли необходимо назначение антибиотиков при лечении обострений ХБ и ХОБЛ, и почему макролиды остаются достаточно популярными

антибактериальными препаратами?

– Причиной обострений ХОБЛ только в 30% являются вирусы и микробы. Одна треть связана с усилением экспозиции табачного дыма и загрязненного атмосферного воздуха, причина еще одной трети неясна. Антибиотики надо давать только при температуре и гнойной мокроте, гнойность которой подтверждена микроскопией окрашенного мазка мокроты. Три основные бактерии высеваются при инфекционном обострении ХОБЛ: пневмококки, гемофильная палочка и моракселла катаралис. Это грамположительные и грамотрицательные микробы, поэтому антибиотик должен действовать на тех и других. Макролид азитромицин обладает необходимыми свойствами и подходит для начальной терапии. Спектр действия других макролидов уже. Макролид кларитромицин нам надо держать для эрадикации широко распространенного возбудителя – хеликобактер пилори, иначе роста рака желудка нам не остановить. Респираторные фторхинолоны левофлоксацин и моксифлоксацин не должны широко использоваться, т.к. входят в протоколы лечения мультирезистентного туберкулеза. Они нам также нужны для больных с тяжелыми респираторными инфекциями, нуждающихся в госпитализации.

– Сегодня во всем мире отмечается неуклонный рост аллергических заболеваний. Одним из самых опасных по своим последствиям является бронхиальная астма (БА). Дамиля Сакеновна, какие факторы способствуют развитию БА?

– Существует несколько теорий, объясняющих рост аллергии и астмы. Одна из них – это загрязнение окружающей среды, прежде всего воздуха. Оказалось, что дети, проживающие рядом с автомобильными трассами, чаще болеют астмой, чем живущие вдалеке от шумных дорог. Также отмечена связь между степенью загрязнения атмосферного воздуха и числом больных астмой и аллергическим ринитом. Другая теория, так называемая гигиеническая, связывает с изоляцией детей в раннем возрасте от естественных аллергенов и проживание в слишком «чистой» атмосфере. Известно, что дети в селах гораздо реже болеют аллергией, чем городские. Предполагается, что ранняя экспозиция к шерсти и перу животных приводит к развитию иммунологической толерантности сельских ребятишек. Городские же дети встречаются с домашними животными позже, когда толерантность не развивается. Большую роль в возникновении аллергических заболеваний играет загрязнение пищи пестицидами, гербицидами, использование искусственных кра-

сителей, усилителей вкуса, консервантов и других химических добавок. Курение родителей, перекормливание детей, малоподвижный образ жизни также вносят вклад в развитие аллергии и астмы. Последние исследования показали прямую связь между частым назначением антибиотиков и развитием астмы у детей.

– Как диагностировать инфекционно-аллергическую БА, если сывороточные концентрации IgE в норме?

– Сегодня астму не делят на atopическую, инфекционно-аллергическую или сочетанную. Астма – это единое заболевание с довольно хорошо изученным патогенезом. Совсем не обязательно иметь повышенный уровень общих или аллерген-специфических иммуноглобулинов Е при астме. Все IgE могут «сидеть» на тучных клетках в органах и тканях и в крови не циркулировать. Были попытки классифицировать астму по фенотипам. Например, эозинофильный и нейтрофильный варианты. Однако оказалось, что нейтрофилы в мокроте начинают преобладать, когда эозинофилы подавлены. Это подавление происходит благодаря местным ингаляционным кортикостероидам. Поэтому принято делить астму по тяжести симптомов. Есть также понятие трудно поддающаяся терапии астма.

– Первичная профилактика ряда заболеваний (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и т.д.) предполагает физическую активность. Может ли физическая нагрузка спровоцировать «астму физического напряжения»?

– Астма физического усилия – это синдром, который сопутствует всем больным астмой в той или иной степени. Надо иметь астму, чтобы физическая нагрузка (бег, быстрая ходьба, плавание, даже смех) вызвала кашель и приступы. При астме всегда развивается так называемая неспецифическая гиперреактивность бронхов. Бронхи астматика реагируют на запахи, холодный воздух, изменение атмосферного давления, ветер, грязный задымленный воздух. Дети астматики могут дать приступ на ссору родителей или скандал в семье. При физической нагрузке воздух не успевает согреться и его скорость прохождения по бронхам высокая, а терморецепторы обнажены и разбалансированы, вот и возникает бронхоспазм. Чем сильнее воспаление в стенке бронхов, тем выше гиперреактивность, тем чаще кашель и одышка на физическую нагрузку.

– Иммунная система играет роль в развитии любого болезненного

состояния. Лечение аллергии сейчас чисто симптоматическое или существуют методы, восстанавливающие иммунную систему?

– Все самые последние достижения в лечении астмы, ХОБЛ, аллергического ринита – из иммунологии. Даже старые противоастматические препараты имеют иммунологическую основу своего действия. Например, бронхолитики или кортикостероиды. Благодаря изучению иммунологии астмы в арсенале врача появились принципиально новые группы препаратов: антагонисты лейкотриеновых рецепторов и анти-иммуноглобулин Е. Когда 20 лет назад я изучала эти анти-IgE у больных астмой и ринитом, мы только надеялись на их лечебное действие. Благодаря развитию молекулярной биологии и иммунологии мы сегодня имеем лекарственный препарат, который спасает при очень тяжелой астме.

– Сейчас рекламируют нетрадиционные средства лечения аллергии криотерапия (лечение холодом), спелеотерапия, галотерапия (сеансы в соляных шахтах) и другие. Насколько эти методы эффективны?

– Эффективность и безопасность любых методов лечения, даже народных или нетрадиционных (кто-то их называет, наоборот, традиционными) должна быть доказана. Лечение холодом, например, погружение астматика в ванну со льдом, практикуется очень давно. Это сильнейший стресс для организма. При стрессе, как известно, происходит выброс адреналина, а адреналин – один из старых бронхолитиков. Моржевание – это для здоровых. Астматикам лучше не рисковать. Лечение в пещерах имеет определенный смысл, т.к. в пещерах удивительно чистый воздух, отсутствуют «родные» аллергены. Происходит эффект элиминации аллергенов. Но если в пещере прожить год, то произойдет сенсibilизация к аллергенам пещеры и приступы возобновятся. Соляные шахты имеют в воздухе соляную пыль. Соль вдыхается, в силу осмоса жидкость выходит из стенки бронхов, разжижает мокроту, и она легче отходит. Это как ингаляция гипертонического раствора. Просто отхаркивающий эффект. Таким образом, астму эти методы не лечат, но могут кратковременно облегчить симптомы. Основа астмы – это хроническое астматическое воспаление дыхательных путей, поэтому главное лечение – ингаляционные кортикостероиды, которые совершенно безопасны, а по эффективности перекрывают все имеющиеся средства. За ингаляционными кортикостероидами – мощная доказательная база.

– **Дамиля Сакеновна, как Вы относитесь к дыхательной гимнастике, насколько вероятно, что при помощи регулярных упражнений можно избавиться от астмы?**

– Я очень положительно отношусь к физическим упражнениям и дыхательной гимнастике. При астме, так же как и при любом другом заболевании, важно заниматься спортом. При физической нагрузке расходуется лишний гистамин, ослабевает гиперреактивность. От астмы, к сожалению, избавиться невозможно. Но болезнь можно и нужно контролировать. Контроль астмы – это значит полное физическое здоровье. Принимайте ингаляционные кортикостероиды и становитесь олимпийскими чемпионами по легкой атлетике, плаванию, бегу и пр. Йога и цигун, пилатес и велотренажеры, боди-флекс и танцы. Занимайтесь чем угодно, но только не на улице, когда смог или цветут ваши аллергенные растения, или в пыльном зале, или в парах хлорки и озона. Чистый воздух без аллергенов и раздражителей при занятиях спортом – обязательное условие для астматика.

– **В настоящее время самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием от пневмококковой инфекции считается вакцинация. Ваше мнение.**

– Пневмококковая конъюгированная вакцина нужна для детей до 5 лет, а пневмококковая полисахаридная вакцина один раз в пять лет необходима всем больным ХОБЛ, астмой, диабетом, хронической сердечной недостаточностью, циррозом печени, болезнями крови, опухолями, курильщикам, алкоголикам, людям 65 лет и старше. Эффективность и безопасность этих вакцин хорошо доказана.

– **Существует какая-либо связь между хроническими воспалительными заболеваниями легких и возможностью возникновения злокачественных опухолей?**

– Есть прямая связь между ХОБЛ и раком легких.

– **Респираторными инфекциями люди болеют круглый год. Особую опасность для человека представляют бактериальные осложнения гриппа и ОРВИ. Многие предпочитают лечить кашель, следуя советам рекламных роликов по TV. Насколько это безопасно?**

– Большинство респираторных инфекций нетяжелые и имеют вирусную природу. Если самочувствие не слишком плохое, можно лечиться домаш-

ними средствами. Главное – домашний постельный режим на 4–5 дней, обильное горячее и теплое питье, безрецептурные препараты от простуды и никаких антибиотиков. Самолечение антибиотиками вызывает развитие устойчивости микробов и угрожает всему человечеству. Завтра нечем будет лечить бактериальные инфекции, мы окажемся в XIX веке. Если стало хуже или облегчение на 4–5 день не наступает, то можно обратиться к врачу. Исключение – маленькие дети до года, люди старше 65–70 лет, хроники. Они должны сразу обращаться к врачу.

– **То, что в больших городах практически нет здоровых людей – давно известный факт. В мегаполисах часто в первую очередь страдают легкие. Возможна ли профилактика заболеваний органов дыхания? Можно ли что-то сделать, не уезжая из города?**

– О фактах можно поспорить. Конечно, здоровье жителей городов зависит от воздуха, воды и пищи. Но... Например, в Нью-Йорке довольно чистый воздух, горожане много ходят пешком, должны ориентироваться на улицах, быть внимательными (напрягают мозги). Это привело к тому, что жители города живут дольше и здоровее, чем сельские. Сельские жители в США ездят на машинах, мало двигаются и общаются, поэтому больше болеют и раньше стареют. У нас не так. В городе воздух грязный, вода хлорирована. Но мы можем обеспечить чистый воздух дома, где проводим большую часть времени. Это регулярные влажные уборки, хорошие пылесосы и очистители воздуха. Каждый день надо съедать 8 порций сырых фруктов и овощей, выпивать минимум 2 литра чистой воды. Легким нужны антиоксиданты и вода, чтобы противостоять загрязнению. Надо тренировать дыхательную систему и сердце. Последние исследования доказали, что заниматься физкультурой надо каждый день 365 дней в году по 30 минут и обязательно до пота и одышки. Пение, занятия музыкой и танцами прекрасно развивают легкие. Очень важно отказаться от курения.

– **Когда надо идти к пульмонологу на консультацию?**

– На консультацию к пульмонологу должен направлять только семейный/участковый врач. Самообращение – неправильный шаг. А вдруг у Вас не респираторное, а сердечное заболевание? Сам человек не может определить куда идти. Только врач, который давно с ним знаком и понимает его проблемы.

– **Спасибо за содержательную беседу.**

Беседовала Айгуль Рахметова

Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии



Чучалин А.Г.

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И.Пирогова, г. Москва

В современной клинической практике достигнуты определенные успехи в лечении больных, страдающих бронхиальной астмой. Лечебная программа, позволяющая обеспечивать эффективный контроль над течением болезни, включает следующие группы лекарственных средств: бета-агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, модификаторы метаболизма лейкотриенов, антихолинэргические препараты короткого и длительного действия, кромоны, теофиллин и специфическую иммунотерапию аллергенами. Все перечисленные группы лекарственных средств в чистом виде являются симптоматическими; накоплена обширная научная информация, которая, с позиций медицины доказательств, свидетельствует о высокой их эффективности. Однако наряду с достижениями в лечении больных бронхиальной астмой, остро стоит вопрос о тяжелых формах болезни. В последние десять лет Российское респираторное общество дважды проводило эпидемиологическое исследование, целью которого являлся анализ эффективности проводимых лечебных программ (Архипов, Цой, Чучалин). Согласно полученным данным, доля больных тяжелой формой бронхиальной астмой превышает 20%, что означает предельно низкую эффективность обсуждаемых медикаментозных методов лечения (поздняя диагностика и поздняя базисная терапия, неадекватный выбор лекарственных средств, низкий уровень сотрудничества между врачом и его пациентом и другие причины). Аналогичные данные были опубликованы исследователями по Западной Европе и США.

Научные исследования в области создания нового поколения антиастматических лекарственных средств направлены на разработку биологических агентов, которые потенциально могли бы влиять на аллергические воспалительные механизмы и процесс ремодулирования дыхательных путей.

Таким направлением в современной медицинской практике стала разработка «биомолекул», которые в отличие от всех существующих лекарственных групп являются лекарствами близкими по структуре и функции к существующим в организме человека, и они обладают свойством селективно взаимодействовать с клетками-«мишенями» или же их рецепторами. Под «биомолекулами», как

лекарственными средствами, подразумевается следующая группа: интерферон-альфа (гепатит «С»); моноклональные антитела (ритуксан – неходжинская лимфома, авастин – рак легкого и колоректальный рак); колонийстимулирующий фактор (нейтропения); антагонисты TNF-α (ревматоидный артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит).

В данной работе приводятся собственные данные и обзор научной информации по применению моноклональных антител с целью лечения больных с тяжелой формой бронхиальной астмы.

Моноклональные антитела, или иммуноглобулины, относятся к семейству гликопротеинов, которые синтезируются «В» лимфоцитами.

Каждая молекула иммуноглобулина состоит из двух легких и двух тяжелых цепей. В их структуре выделяют два участка: вариабельный (V – amino-terminal variable region) и ему противоположный – стабильный (C – carboxyl-terminal constant). Основные биологические эффекты иммуноглобулинов осуществляются через участок «С». (Abbas A. et al.). Человеческие иммуноглобулины подразделяются на пять изотопов: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, каждый из которых содержит две функциональные единицы: фрагмент, распознающий антиген, обозначен аббревиатурой – Fab; второй фрагмент – Fc (crystallizable fragment). Fab фрагмент содержит добавочную гипервариабельную зону, которая функционально специализиро-

вана на связи со специфическим антигеном. Аббревиатура этого участка фрагмента Fab – CDRs (complementarily-determining regions).

Моноклональные антитела могут быть получены несколькими путями, однако все они объединены технологией рекомбинантной биоинженерии (Lee S.J. et al.). Человеческий антиген может быть введен в организм животного, и в процессе его иммунизации происходит продукция «В» лимфоцитами моноклональных антител; функция лимфоцитов стимулирована введенным антигеном. Последующий этап связан с тем, что из иммунологических органов иммунизированного животного могут быть выделены лимфоциты, продуцирующие моноклональные антитела. Эти клетки вносят в клеточную линию несекретирующей миеломы. Так реализуется процесс образования гибридом. Однако предстоит еще осуществить очистку моноклональных антител от примесей, которые могут привести к образованию аутоантител, тем самым способствуя развитию аллергических реакций. С помощью генетической инженерии осуществляется процесс гуманизации моноклональных антител.

Химерические моноклональные антитела (mAb) состоят из фрагмента Fab, полученного от иммунизированного животного, и Fc фрагмент человеческого иммуноглобулина. В этой биологической конструкции на долю человеческого иммуноглобулина приходится более двух третей; гуманизированные mAb состоят из CDRs иммуноглобулинов животных и более 95% человеческих. Последующие биотехнологические процедуры позволяют поддерживать продукцию mAb, что может быть достигнуто за счет иммунизации трансгенных животных, репертуарного клонирования и другими методами.

Моноклональные антитела, как терапевтическое средство, были изучены и продолжают ак-

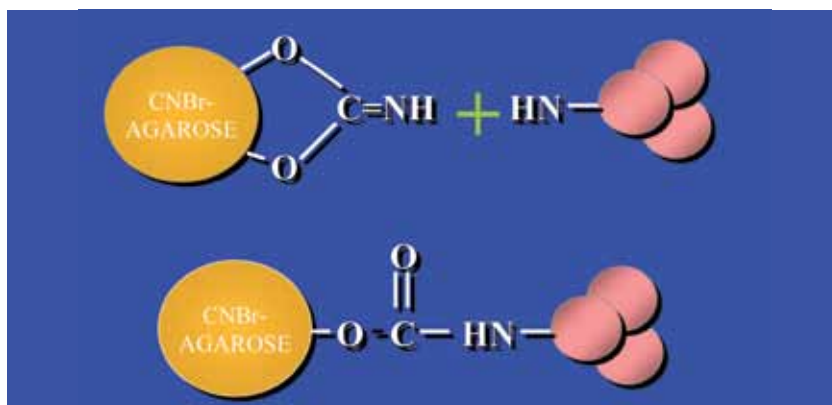


Рисунок 1. Схема приготовления специфического иммуносорбента

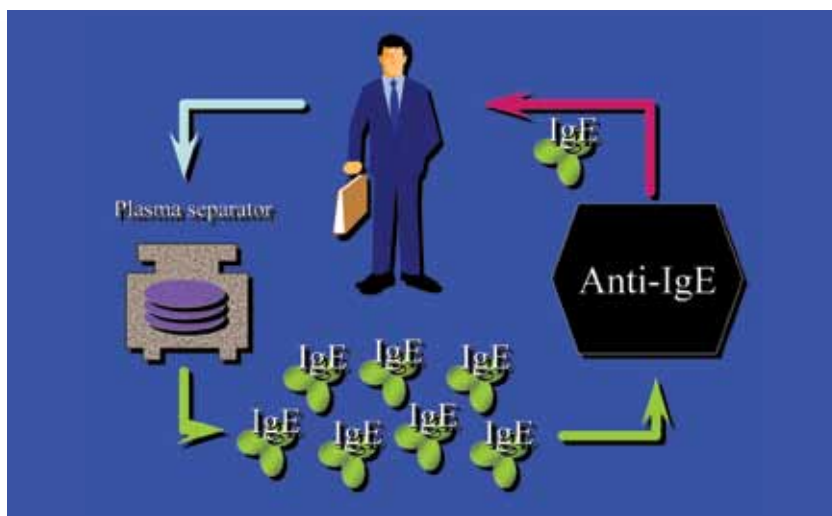


Рисунок 2. Процедура специфической иммуносорбции против IgE

тивно исследоваться при разных заболеваниях: рак легкого, колоректальный рак, неходжкинская лимфома, ревматоидный и псориатический артриты, болезнь Крона и целый ряд других. Эту группу лекарственных средств иногда характеризуют как средства, модифицирующие течение болезни. В данной статье, выше об этом уже сообщалось, речь идет о применении моноклональных антител с целью лечения тяжелых форм бронхиальной астмы.

Терапевтической мишенью «биомолекул» при астме является IgE, IL-5, IL-4, CD4 лимфоциты и TNF-α. Следует подчеркнуть, что одной из наиболее сложных задач в клинических исследованиях является формирование групп сравнения; тяжелая форма бронхиальной астмы представлена гетерогенной группой синдромов, имеющих разные патогенетиче-

ские механизмы их развития.

Историю применения моноклональных анти-IgE антител следует начать с исследований, которые были проведены в лабораториях кафедры терапии 2-ого МОЛГМИ им. Пирогова в начале 80-х годов прошлого столетия. Целью работы явилось осуществление специфической иммуносорбции против IgE. В комплексной работе приняли участие А.Р. Татарский, Томаш Кормаш, К. Раудла, Ю.С. Лебедин. Доктор Р. Васильев получил гибридому, специализированную на продукции анти-IgE антител. Панель моноклональных анти-IgE антител включала четыре класса; в модельных опытах были отобраны второй и четвертый, так как они обладали наибольшей способностью связываться с IgE. На рисунке 1 схематически изображен этап иммобилизации специфических анти-IgE антител.

Таким образом, был получен специфический анти-IgE иммуносорбент. Лабораторные исследования показали его высокую эффективность в фиксации на поверхности иммуносорбента циркулирующих молекул IgE. Экспериментальные исследования подтвердили исходное предположение об устойчивой связи комплекса IgE и моноклональных антител против этого иммуноглобулина. В плазме, которая приходила в соприкосновение с поверхностью колонки, содержалась повышенная концентрация IgE, а в плазме после её фильтрации через колонку иммуносорбента, концентрация IgE составляла следовое количество. Необходимо подчеркнуть, что также не определялись анти-IgE антитела, т.е. была получена информация о фиксации комплекса на поверхности сорбента и отсутствовали данные о сходе и поступлении в кровоток комплекса анти-IgE антител и IgE.

На рисунке 2 схематично изображена процедура специфической иммуносорбции против IgE.

Специфическая иммуносорбция состояла из этапа сепарации плазмы больного человека, которая в последующем фильтровалась через колонку сорбента. Концентрация IgE мониторировалась в процессе проведения процедуры, и иммуносорбция заканчивалась в момент выравнивания градиента концентрации IgE на входе колонки и выходе. Предполагалось, что емкость колонки позволит сорбировать данное количество плазмы. Обычно выравнивание градиента концентрации иммуноглобулина происходило при фильтрации около одного литра плазмы. Колонка подвергалась регенерации и использовалась повторно у одного и того же больного, т.е. колонка, содержащая иммуносорбент, готовилась индивидуально для каждого больного. В клиническое исследование было включено свыше 40 больных с тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмой. Каждый из больных получил две-три процедуры иммуносорбции.

Клинический эффект был оценен как положительный, о чем свидетельствовали клинические признаки стабильной и длительной ремиссии, снижение поддерживающей терапии системными глюкокортикостероидами и значительное улучшение показателей вентиляционной функции легких. Наблюдение за больными, прошедшими сеансы иммуносорбции, велось на протяжении более чем пяти лет. У всех больных сохранялась устойчивая ремиссия; большинство из них перестали получать поддерживающую терапию стероидными гормонами. Таким образом, опыт клиники позволил судить о высокой эффективности специфической анти-IgE-иммуносорбции.

В девяностые годы прошлого столетия коммерческое развитие получили моноклональные антитела (Omalizumab). Omalizumab зарегистрирован в Российской Федерации для лечения тяжелых форм бронхиальной астмы как у детей, так и у взрослых. Механизм действия моноклональных анти-IgE в случаях иммуносорбции и системного назначения Omalizumab разный. Если при иммуносорбции происходит экстракорпоральная фиксация циркулирующего пула IgE, то при системном способе доставки моноклональных антител (Omalizumab), они вступают во взаимодействие как с IgE, так и с его высокоаффинными рецепторами, экспрессированными на биологических мембранах базофилов и тучных клеток. В последние годы достаточно подробно изучались молекулярно-биологические и генетические механизмы участия в аллергических реакциях IgE, а также фармакинетика Omalizumab.

Ключевым механизмом действия, обуславливающим эффективность Omalizumab, является способность моноклональных анти-IgE антител связывать молекулы свободного циркулирующего IgE в области домена Cε3, что предотвращает последующее взаимодействие IgE с высокоаффинными рецепторами FcεRI. Они экспрес-

сированы на поверхности базофилов и тучных клеток [Shields R.L. et al.]; комплекс анти-IgE антител и IgE ингибируют функциональную активность FcεRI, тем самым значительно снижается способность эффекторных клеток к дегрануляции и последующему высвобождению медиаторов аллергического воспаления [Noga O. et al.]. Моноклональные анти-IgE антитела не способны взаимодействовать с IgE, связанным с рецепторами на поверхности клеток, так как вследствие конформационных изменений молекулы IgE после связывания ее с FcεRI рецептором эпитоп становится недоступным для взаимодействия с IgE. Эти биологические механизмы свидетельствуют о неспособности моноклональных анти-IgE антител вызвать анафилактическую реакцию [Rudolf M.P. et al.].

Назначение анти-IgE терапии ведет к снижению свободного циркулирующего IgE с одновременным возрастанием общего сывороточного IgE. Существуют две возможные причины увеличения уровня общего IgE. Первая заключается в том, что комплексы омализумаб-IgE элиминируются медленнее, чем свободный IgE из-за способности молекулы IgG, входящей в состав иммунных комплексов, связываться с рецепторами FcRn. Таким образом, предохраняется их лизосомальная деградация. Другой возможной причиной является высокая молекулярная масса образовавшегося комплекса (340-1000 kD); они медленнее, по сравнению со свободными IgG и IgE, фильтруются через эндотелий сосудов [Hayashi N. et al.].

В настоящее время накоплен большой материал по клиническим исследованиям эффективности и безопасности Omalizumab. Lin с коллегами продемонстрировали, что в 96% всех больных через 72 часа после введения моноклональных анти-IgE антител происходит снижение концентрации иммуноглобулина в сыворотке крови. Эти изменения в концен-

трации IgE связывают со снижением функциональной активности высокоаффинных рецепторов – FcεRI. При длительном введении в организм больного бронхиальной астмой Omalizumab этот феномен приобретает устойчивый характер. В одном из первых сообщений, в котором приведены результаты мультицентрических исследований (S.T. Holgate, A.G. Chuchalin), было продемонстрировано, что Omalizumab обладает высокой клинической эффективностью и минимальными нежелательными реакциями на его введение. Согласно данным, опубликованным в научном докладе Genentech (2008) Omalizumab for subcutaneous use, концентрация Omalizumab в сыворотке крови достигает своего пика к 7-8 дню после его подкожного введения; интервал между последующей дозой составляет 19-22 дня. Эффективность Omalizumab достигалась при снижении концентрации свободного сывороточного иммуноглобулина класса «Е» на 50 ng/ml и меньше. Casale с соавт. продемонстрировали, что эффективность Omalizumab достигается при молярном соотношении 15:1 или 20:1 к базальной концентрации IgE. В клинических исследованиях было показано, что при дозе Omalizumab 450 мг, который вводился каждые четыре недели, дневные симптомы астмы редуцировались в 76%, ночные симптомы в 84%, профилактика обострения заболевания была достигнута в 82%.

В последние десять лет в клинике института пульмонологии Omalizumab назначался больным с тяжелой формой бронхиальной астмы. Отдаленные результаты применения моноклональных антител продемонстрировали его высокую эффективность. Выше указывалось, что в клиническое исследование были включены больные с тяжелыми формами заболевания, т.е. инвалиды второй группы. В процессе лечения произошли качественные изменения в их состоянии. В течение ближайших шести месяцев удалось

снизить, а у части больных и вообще отменить терапию кортикостероидами, бронхорасширяющими лекарственными средствами больные пользовались очень редко. Большинство наших больных смогли вернуться к полноценной работе. Однако через четыре года терапия Omalizumab была приостановлена по техническим причинам. В группе больных, участвующих в данном исследовании, постепенно стали появляться симптомы бронхиальной астмы, и большинство больных вынуждены были вернуться к регулярному приему анти-астматических лекарственных средств. Терапия Omalizumab была возобновлена, и вновь удалось добиться хорошего исходного эффекта. Таким образом, опыт клиники позволяет утверждать о высокой эффективности Omalizumab и необходимости продолжительного введения его человеку. В наших клинических наблюдениях были зарегистрированы побочные реакции: в одном случае преходящая тромбоцитопения, которая не потребовала отмены лекарственного средства, и у другой больной был диагностирован колоректальный рак. Она была успешно подвергнута оперативному вмешательству и в последующие годы успешно продолжила прием Omalizumab. Более чем десятилетний опыт клиники был обобщен в кандидатской диссертации Ю.Б. Сучковой (2010).

Трудным вопросом при назначении Omalizumab остался прогноз его возможной эффективности. В современных рекомендациях ориентируют врачей на период до 12-16 недель, чтобы решить вопрос о дальнейшем продолжении терапии Omalizumab (Bousquet J. et al.). Другим сложным вопросом является продолжительность терапии Omalizumab. Наш опыт свидетельствует о том, что большинство больных нуждались в назначении Omalizumab на протяжении всех десяти лет наблюдения за ними. Однако вопрос, является ли терапия Omalizumab пожизненной – остается откры-

тым. В литературе обсуждается возможность развития анафилактической реакции у больных, которые находятся на лечении Omalizumab. Вероятность развития анафилактической реакции не превышает 0,2% (Limb S.L. et al.). В нашей серии наблюдаемых больных мы подобного рода реакции не встретили. Хотя со всеми предосторожностями приступили к возобновлению введения Omalizumab после полуторалетнего перерыва. Учитывая тот факт, что анафилактическая реакция может развиться спустя два часа и более, т.е. может протекать по типу замедленных реакций, рекомендуется после введения Omalizumab продолжить наблюдение за больным человеком как минимум в течение двух часов. В литературе также имеются сообщения о возможном развитии синдрома Чарж-Страусс. Следует указать на то, что при тяжелых формах бронхиальной астмы, которые резистентны к терапии глюкокортикостероидами и является высокая концентрация IgE, всегда необходимо исключать легочный васкулит типа Чарж-Страусс, прежде чем приступить к лечению Omalizumab.

Другой биологической мишенью в лечении бронхиальной астмы является интерлейкин 5 (IL-5). Этот цитокин играет важную роль в процессе созревания эозинофилов, их миграции и апоптозе. На протяжении последних десяти лет ведутся научные и клинические исследования, в которых предпринимаются попытки определить место в терапии бронхиальной астмы моноклональных антител против рецепторов IL-5. Mepolizumab (в Российской Федерации данное лекарственное средство не зарегистрировано) – это моноклональные антитела класса IgG1, которые с помощью современных биотехнологических методов гуманизированы. Mepolizumab блокирует на поверхности эозинофилов рецептор альфа цепи IL-5. Патогенетическая роль IL-5 достаточно хорошо изучена.

Cox L.S. (2009) установил вы-

сокую концентрацию IL-5 в бронхоальвеолярном лаваже. Singh J. et al. в экспериментальных исследованиях на животных смогли продемонстрировать значительное снижение числа эозинофилов в слизистой дыхательных путей после введения моноклональных антител против рецептора IL-5. В последующих своих клинических работах они продемонстрировали эффект редукции числа эозинофилов в крови, мокроте и в лаважной жидкости после введения больным бронхиальной астмой mepolizumab. В первых клинических испытаниях mepolizumaba не были получены данные об его эффективности.

Эти исследования были подвергнуты критике, так как считалось, что дизайн исследования содержал систематические ошибки (Leckie M.J. et al.). Авторы привели доказательства того, что конечная точка, указанная в исследовании, и по которой оценивалась эффективность mepolizumab, была выбрана ошибочно. В литературе достаточно широко обсуждалось данное исследование. В последующем были проведены рандомизированные контролируемые исследования, позволившие значительно повысить уровень доказательства.

Flood-Page P. et al. провели клиническое испытание mepolizumab, назначив его внутривенно, на курс лечения шло три введения, длительность терапии составила 8 недель. Авторы нашли, что эозинофилы были элиминированы из циркулирующей крови, значительно снизилась их концентрация в слизистой дыхательных путей. Однако авторы не нашли позитивных изменений в вентиляционной функции дыхания по таким показателям, как форсированная жизненная емкость за одну секунду, пиковая скорость выдоха и другие параметры, которые используют для оценки степени обструкции дыхательных путей. По данным гистологического исследования биоптатов слизистой дыхательных путей удалось установить снижение депозитов в

области базальной мембраны эпителиального покрова. Таким образом, авторы показали, что терапия mepolizumab приводит к редукции как тканевой, так и сывороточной эозинофилии; оказывает влияние на процесс ремодулирования дыхательных путей.

Схожие данные были получены группой Kips J.C. et al.; в исследовании были включены больные с тяжелыми формами бронхиальной астмы. Авторы получили обнадеживающие результаты, которые свидетельствовали о том, что резистентная к терапии кортикостероидами эозинофилия подвергалась значительной редукции как в тканях, так и в сыворотке крови. Однако улучшения показателей функции внешнего дыхания у них не отмечалось.

Haldar P. et al. продемонстрировали, что годовичное наблюдение над больными с тяжелой астмой и повышенным содержанием эозинофилов при терапии mepolizumab позволяет существенно уменьшить число обострений заболевания, хотя улучшения функции дыхания не происходило. Авторы отметили также значительное улучшение показателей качества жизни больных с этой формой бронхиальной астмы.

Накопленный опыт экспериментального и клинического исследования mepolizumab явился стимулом к поиску модифицированных моноклональных антител против IL-5 (MEDI-563). В настоящее время проводятся новые клинические испытания. Koike M. с соавторами апробировали рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (IgG1k), которые связывают эпитоп с доменом 1 альфа цепи IL-5.

Busse W.W. et al. провели мультицентрическое исследование по оценке эффективности MEDI-563. Моноклональные антитела вводились внутривенно в дозе от 0,0003-3 мг\кг веса тела; время введения составило около 30 минут. Количество эозинофилов снижалось, и процент их снижения находился в прямой зависимости от дозы вво-

димых моноклональных антител. Снижение эозинофилов продолжалось на протяжении 12 недель. На группе 348 больных бронхиальной астмой авторы не регистрировали сколь-либо заметных нежелательных реакций; отмечена положительная клиническая динамика. Авторы обратили внимание на повышение концентрации креатин фосфокиназы и существенное снижение уровня протеина «С». Планируется продолжить исследование моноклональных антител против рецептора IgG1k IL-5 (MEDI-563).

Ключевую роль в противовоспалительных реакциях играет тумор некротический фактор альфа (TNF-alpha). Процесс ингибирования биологической активности данного цитокина оказывает активное противовоспалительное действие при целом ряде заболеваний. Наибольший опыт был накоплен в клинических исследованиях при ревматоидном полиартрите и некоторых других ревматических и неревматических заболеваниях. Ингибиторы TNF-alpha привлекли внимание к лечению тяжелых форм бронхиальной астмы. Gruenberg D., Busse W.W. продемонстрировали эффективность моноклональных антител против TNF-alpha при нейтрофильном характере воспалительной реакции слизистой дыхательных путей больных тяжелой формой бронхиальной астмы.

В современной клинической практике имеется целый ряд ингибиторов TNF-alpha. Ниже приводятся генерические и торговые названия антагонистов TNF-alpha.

Антагонисты TNF-alpha	
Infliximab (remicade)	1998
Etanercept (enbrel)	1998
Adalimumab (humira)	2002
Certolizumab (cimzia)	2008
Golimumab (simponi)	2008

Наибольший опыт накоплен по применению infliximab; исследования в респираторной медицине проводились при саркоидозе и хронической обструктивной бо-

лезни легких, а также при тяжелой форме бронхиальной астмы. Infliximab – это химерические моноклональные антитела, биологическое действие которых направлено против TNF-alpha. Препарат вводится внутривенно каждые четыре недели. Клинические испытания infliximab проведены на небольшой группе больных (Erin E.M. et al.). Авторы продемонстрировали, что infliximab, который вводился из расчета 5 мг\кг больным со стероидозависимой бронхиальной астмой, оказывал существенное положительное влияние на вентиляционную функцию легких (снижалась вариабельность пиковой скорости выдоха), удалось снизить поддерживающую дозу глюкокортикостероидов и суточную потребность в приеме бета-агонистов. Авторы отметили, что при достижении положительного клинического эффекта отмечалось снижение концентрации TNF-alpha, что рассматривалось как противовоспалительное действие моноклональных антител.

Другим классом моноклональных антител, направленных против воспалительной активности TNF-alpha, является golimumab, который был исследован в двойном слепом рандомизированном исследовании у 300 больных бронхиальной астмой. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от назначенной дозы golimumab: 50, 100 и 250 мг; четвертая группа – плацебо. Wenzel с соавт. не нашли положительного влияния на течение бронхиальной астмы; не были получены данные по профилактике обострения заболевания, а также по его позитивному влиянию на функцию внешнего дыхания. Авторы отметили у нескольких больных жизнеугрожающие инфекционные заболевания. Все вышеперечисленное побудило к прекращению дальнейшего клинического испытания golimumab.

Клинические испытания при бронхиальной астме проходил etanercept; он, в прямом смысле, не относится к моноклональным

антителам, но его относят к группе биомолекул. Etanercept был получен при соединении рецепторов второго типа тумор некротического фактора и участка фрагмента Fc человеческого IgG, что позволяет ему связывать одновременно как TNF-alpha, так и TNF-beta (Lee S.J. et al.). В первых клинических испытаниях (15 больных бронхиальной астмой средней степени тяжести) были получены положительные результаты, что было продемонстрировано в тесте с метахолином. Так, исходная доза метахолина, при которой происходило падение односекундной форсированной жизненной емкости более 12%, составила 0,21 мг\мл, в то время как после 12-недельного курса лечения Etanercept она превысила 1,91 и даже 2,16 мг\мл метахолина. Эти данные на гиперреактивность дыхательных путей могут рассматриваться как доказательство активного противовоспалительного действия etanercept. Howarth P.H. et al. провели исследование уровня TNF-alpha в жидкости, полученной при проведении бронхоальвеолярного лаважа. Авторам удалось показать, что экспрессия гена TNF-alpha значительно выше у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. Эти данные сравнивались с контрольной группой волонтеров и с данными, полученными от больных с легким течением бронхиальной астмы. Позднее было проведено двойное слепое рандомизированное исследование с etanercept, который назначали больным с бронхиальной астмой, рефрактерной к терапии стероидными гормонами; препарат вводился еженедельно. Эффективность etanercept оценивалась по клиническим параметрам, проводился тест с метахолином до и после курса лечения, а также молекулярно-биологические исследования: определялась концентрация TNF-alpha и его экспрессия на биологических мембранах эффекторных клеток. В этом исследовании было показано, что при тяжелой форме бронхиальной астмы увеличивается экспрессия мембран связывающего TNF-

alpha, его рецептора первого типа и конвертирующего фермента TNF-alpha. Тщательно спланированное исследование не продемонстрировало заметного влияния etanercept на молекулярно-биологические механизмы воспалительного процесса. В настоящее время еще четко не определено место etanercept в лечении больных бронхиальной астмой.

Другими моноклональными антителами со свойствами антагонистов TNF-alpha являются: adalimumab (гуманизированные, моноклональные антитела против TNF-alpha) and certolizumab (пегилированные гуманизированные моноклональные антитела против TNF-alpha Fab фрагмента) – клинических испытаний при бронхиальной астме с ними не проводилось.

Medi-528 представляют моноклональные антитела против интерлейкина 9 (anti-IL-9 mAb). Экспериментальные исследования проводились на мышах. В условиях эксперимента воспроизводилась аллергическая реакция, при этом было показано участие IL-9 в регуляции образования слизи в просвете дыхательных путей экспериментальных животных. Возможно, это влияние интерлейкина происходит опосредованно через интерлейкин 13, с которым ассоциируют воспалительную активацию тучных клеток. Проведена первая фаза клинических исследований на ограниченной группе больных бронхиальной астмой и здоровых добровольцах; нежелательных побочных реакций не было зарегистрировано. В настоящее время проводится вторая и третья фаза клинических исследований (Doherty T., Broide D.).

Daclizumab представляют собой моноклональные гуманизированные антитела, которые связывают альфа-субъединицу CD25 (IL-2). В процессе связи высокоаффинного рецептора блокируется биологическая активность IL-2. Daclizumab нашел свое применение при трансплантации почек, и его назначение преследует цель профилактики синдрома оттор-

жения, которое возникает вследствие пролиферации «Т» лимфоцитов. Busse W.W. et al. высказали предположение о возможном его применении у больных, страдающих бронхиальной астмой. В двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании авторы показали положительное влияние на клинические проявления болезни: редуцировались дневные симптомы бронхиальной астмы, и значительно снижалась потребность в использовании ингаляционных бета-агонистов. Побочные реакции, которые были отмечены у 88 больных, получавших daclizumab, встретились у троих: анафилактическая реакция (у одного больного) и менингит, вызванный herpes zoster. Клинические исследования по daclizumab продолжаются.

Pascolizumab – это моноклональные гуманизированные антитела, биологическая активность которых направлена против интерлейкина 4 (anti-IL-4 mAb); они ингибируют процесс связи IL-4 с его специфическим рецептором (Hart T.K. et al.). IL-4 играет важную патогенетическую роль на ранних стадиях развития бронхиальной астмы. С этим интерлейкином связан процесс пролиферации «Т» лимфоцитов, повышенная продукция иммуноглобулина класса «Е» и хемотаксис эозинофилов. Процесс биологической ингибиции IL-4 оказывает при бронхиальной астме влияние на аллергический характер воспалительного процесса. На начальных этапах исследования anti-IL-4 mAb они были изучены на обезьянах, а в последующем, в первой фазе, клиническое исследование было проведено на 24 пациентах. Авторы не регистрировали побочных реакций на ведение pascolizumab, однако они и не отметили существенного его влияния на течение бронхиальной астмы. В настоящее время исследования по pascolizumab приостановлены (Long A.A.).

Lumiliximab представляют собой моноклональные гуманизированные антитела, полученные с помощью биотехнологических ме-

тодов путем соединения антител обезьяны и человека (anti-CD23 Mab). CD23 играют биологическую роль в регуляции синтеза IgE и воспалительных реакциях, протекающих с участием IgE. Lumiliximab был апробирован при однократном введении 24 больным с бронхиальной астмой средней степени тяжести. При наблюдении за больными в течение 12 недель толерантность к препарату была хорошей. У 40% больных отмечалось снижение сывороточной концентрации IgE; в исследованиях *in vitro* были получены данные о снижении концентрации IL-1b и TNF-alpha (Poole J.A. et al.).

Keliximab – это химерные моноклональные гуманизированные антитела, биологическая активность которых направлена на CD4 лимфоциты. Когда планировалось исследование, то предполагалось, что с помощью моноклональных антител можно будет добиться снижения числа CD4 клеток, аккумулярованных в морфологических структурах дыхательных путей. Kon O.M. et al. провели плацебо контролируемое исследование с keliximab у 22 больных бронхиальной астмой. Авторы нашли улучшение в показателях пиковой скорости выдоха, однако другие спирографические показатели остались без изменения. В настоящее время исследование с keliximab приостановлено.

Amg-317 антагонист рецептора IL4R блокирует биологический эффект как IL4, так и IL13. Оба интерлейкина играют важную патогенетическую роль в формировании аллергического воспалительного процесса. Amg-317 относится к группе лекарственных средств, которые обозначены как биомолекулы; он представляет полностью человеческие антитела. Corren J. et al. провели исследование (вторая фаза) с различными дозами AMG317, и установили положительные изменения в клинических проявлениях бронхиальной астмы, а также снижение концентрации IgE в сыворотке крови.

Заключение

Биологические молекулы – новый класс биологических лекарственных средств, среди которых доминирующую роль играют моноклональные антитела. Достигнуты положительные клинические результаты в лечении тяжелых форм бронхиальной астмы, что связано с внедрением в современных лечебных программах моноклональных анти-IgE антител. В настоящее время существует три метода, с помощью которых можно влиять на процесс биологической активности IgE. Исторически сложилось так, что в России впервые был реализован проект иммуносорбции IgE. С помощью специфических иммуносорбентов удавалось удалять значительную часть циркулирующих в кровяном русле пула IgE. Коммерческое развитие получил Omalizumab, с помощью которого удастся создать комплекс анти-IgE антител и циркулирующий IgE, и оказывать блокирующий эффект на высокоаффинные рецепторы (FcεRI). По применению Omalizumab накоплен обширный клинический материал, свидетельствующий о его высокой эффективности и относительной безопасности. Третьим направлением является апробация человеческих антител против CD23 (Lumiliximab), с помощью которых удастся добиться снижения концентрации IgE. Другие моноклональные антитела имеют разные механизмы воздействия на аллергический воспалительный процесс. Сегодня необходимо продолжать работу по дифференцированному подходу в выделении фенотипов бронхиальной астмы. В будущем можно будет назначать этот новый класс лекарственных средств, основываясь на выделенные фенотипы заболевания. Возможно один и тот же больной бронхиальной астмой потребует сочетанной терапии моноклональными антителами разных классов.

Список литературы
находится в редакции

Осельтамивир (Tamiflu™): возможность высокоэффективного лечения гриппа



Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю.
ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, г. Москва

Эпидемии гриппа известны очень давно: первые описания эпидемий встречаются в документах 1510 г., а пандемии – в 1580 г. Однако достоверные данные получены тогда, когда стала возможна изоляция этиологического агента. Начало системному изучению гриппа положило выделение вируса гриппа A/WS/33/H1N1 в 1933 г. W. Smith, C.H. Andrews и P.P. Laidlow. Отличный по антигенным свойствам от вируса 1933 г. изолят, выделенный T. Francis Jr. в 1940 г., классифицировали как вирус гриппа B (штамм B/Lee/40). Вирус гриппа C впервые изолирован в 1947 г. R.M. Taylor.

Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А из-за их уникальной способности к антигенной изменчивости, в результате которой появляются высоковирулентные штаммы, в том числе – вызвавшие три пандемии гриппа XX века (1918, 1957 и 1968 гг.) и одну эпидемию, близкую по масштабу к пандемии (1977 г.).

Гриппозная инфекция ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости, значительными экономическими затратами и летальностью. По данным ВОЗ, ежегодно в мире болеют гриппом 5-10% взрослых и 20-30% детей, умирают от осложнений 250-500 тыс. человек, а экономические затраты оцениваются в 1-6 млн. долларов США на 100 000 населения [1]. В России, по данным Роспотребнадзора Минздравсоцразвития РФ, затраты на одного больного гриппом составляют 3 700 руб.

Грипп представляет серьез-

ную опасность для детей первого года жизни, пожилых людей, а также лиц с сопутствующими заболеваниями сердца, лёгких, сахарным диабетом, другой хронической патологией и является причиной избыточной смертности, составляющей от 104 до 870 на 100 000 населения [2].

Высокая социально-экономическая значимость гриппозной инфекции для общества определяет важность проблемы рациональной и безопасной противовирусной терапии. ВОЗ подчеркивает, что противовирусные препараты приобретают особое значение, как единственное специфическое медикаментозное средство снижения заболеваемости и смертности [3], особенно в условиях пандемии, когда применение вакцин будет неэффективно.

К средствам, оказывающим прямое противовирусное действие, в настоящее время относятся два класса химиопрепара-

тов: соединения адамантанового ряда и ингибиторы нейраминидазы.

В основе механизма действия производных адамантана – амантадина и ремантадина – лежит подавление процесса формирования ионных каналов вирусным белком М2 на раннем этапе инфекции. Однако узкий спектр действия (препараты являются селективными ингибиторами вируса гриппа А), частые побочные эффекты со стороны ЦНС, желудочно-кишечного тракта и быстрое формирование резистентных штаммов значительно ограничивают возможности лечения этими препаратами. Высокие уровни циркуляции резистентных штаммов зарегистрированы в 2004 г. в Китае (74%); в 2005-2006 гг. в США (91%) [4]. В России доля ремантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А/H3N2 составила 39% в сезоне 2005-2006 гг. и 35% – в сезоне 2006-2007 гг.;

вместе с тем для штаммов вируса гриппа А/Н1N1 этот показатель увеличился вдвое, составив 25% и 48%, соответственно [5,6].

Результатом разработки новых подходов к лечению гриппа явилось создание противогриппозных препаратов второго поколения – ингибиторов нейраминидазы, представленных в настоящее время занамивиром и осельтамивиром. Механизм их действия основан на подавлении ферментативной активности нейраминидазы [7-9]. Занамивир выпускается в виде порошка для дозированного ингаляционного введения, осельтамивир (Tamiflu™) – в виде капсул и суспензии для детей.

Фармакокинетика осельтамивира всесторонне описана в ряде работ [10,11]. При пероральном приеме осельтамивир под действием печеночных эстераз превращается в активный метаболит. В кровоток поступает 75-80% принятой дозы, и через 1-2 ч препарат распределяется в тканях: слизистой оболочке дыхательных путей и в лёгких. Следует подчеркнуть, что период полувыведения осельтамивира из бронхоальвеолярной лаважной жидкости был более продолжительным, чем из плазмы, что свидетельствует о стойкой концентрации препарата в респираторном тракте [10]. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится в неизменном виде преимущественно (80%) почками, поэтому больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) для предотвращения увеличения концентрации препарата рекомендуется снижение суточной дозы.

В клинических исследованиях с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном показана безопасность и терапевтическая эффективность осельтамивира. Назначение препарата в первые 36 ч болезни

сокращает продолжительность лихорадки, уменьшает интоксикацию и возможность развития вторичных осложнений [12,13].

В отличие от ингибиторов ионных каналов, образованных белком М2, осельтамивир обладает низкой способностью к селекции устойчивых штаммов вируса гриппа А [14,15].

Продолжающиеся исследования демонстрируют эффективность осельтамивира при лечении заболевания людей, вызванного высоковирулентным вирусом гриппа А птиц субтипа H5N1 [16,17].

В России **осельтамивир (Tamiflu™)** зарегистрирован в 2001 г. и разрешён для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей старше 1 года. Несмотря на убедительные данные о том, что назначение ингибиторов нейраминидазы является одним из наиболее обоснованных вариантов этиотропной терапии гриппа, применение их в нашей стране ограничено. К сожалению, приходится констатировать, что до настоящего времени эффективность лечения гриппа практикующими врачами остается низкой из-за преимущественного назначения симптоматических средств или химиопрепаратов с низким уровнем активности.

Целью настоящей работы является оценка результатов применения осельтамивира при гриппе у взрослых в период эпидемической вспышки 2007 г.

Материалы и методы

Наблюдали 75 больных (мужчин – 56, женщин – 19) с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа в возрасте от 18 до 61 года (86% до 40 лет) с выраженными клиническими симптомами, температурой тела не ниже 38°C и длительностью заболевания не более 24-36 ч. Диагноз гриппа подтвержден у всех пациентов вирусологическими методами (индикация вирусно-

го антигена в назальных смывах, изоляция вируса на культуре клеток MDCK) и серологически в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) (определение титров антител в парных сыворотках крови). Из назальных смывов 27 больных (36%) на культуре клеток MDCK выделены штаммы вирусов гриппа, подобные эталонным: А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), А/Калифорния/7/04 (H3N2), А/Висконсин/67/06 (H3N2), В/Малайзия/2506/04 и В/Шанхай/361/02.

Рандомизацию пациентов в группе проводили по мере поступления в стационар.

Осельтамивир назначали в капсулах по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (1 группа – 38 больных). Во 2-ой группе (37 больных) назначали только симптоматическое лечение: аскорутин, микстуру от кашля, назальные капли. При гипертермии пациенты обеих групп получали парацетамол. Лечение начинали в первые 24-36 ч болезни. У всех больных тяжесть заболевания соответствовала среднетяжелой.

Больные не включались в исследование, если были вакцинированы против гриппа, имели обострение хронического заболевания, получали кортикостероидную терапию или иммунодепрессанты, имели алкогольную или наркотическую зависимость.

Критериями клинической эффективности являлись сроки нормализации температуры, продолжительность основных симптомов болезни, скорость элиминации вируса и частота возникновения вторичных осложнений.

Статистическую обработку проводили с помощью программных пакетов Statistica 6.0, MatLab 7.0.1.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина гриппозной инфекции имела все

классические признаки и характеризовалась острым началом (100%), быстрым повышением температуры до максимальных значений в первые сутки (39°C и выше – 82,7%), нарастанием токсикоза. У всех больных отмечались озноб (100%), часто ломота (73,3%), головокружение (72,0%), нередко тошнота (25,3%), рвота (9,3%), цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки (45,3%), носовое кровотечение (5,3%). Пульс соответствовал температуре во всех случаях. Артериальное давление чаще было нормальным, гипотония имела место у единичных больных в первые 2-3 дня болезни. С первых суток (в ряде случаев – вторых) появлялись сухой кашель (93,3%), трахеит (62,7%), ринит (96,0%).

По демографическим данным и частоте клинических симптомов сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 1).

Анализ результатов исследования показал, что при лечении осельтамивиром через 24-36 ч после начала лечения температура нормализовалась у 89,7% больных; в группе получавших только симптоматическую терапию – у 3,3% ($p<10^{-3}$). Продолжительность лихорадочного периода в группе больных, леченных осельтамивиром, в среднем составила 24 ± 2 ч; в группе сравнения 56 ± 4 часа ($p<10^{-8}$) (рис. 1). Значительный лечебный эффект осельтамивира подтвержден достоверной разницей значений средней максимальной температуры на 2-е ($p<10^{-4}$) и 3-и ($p<10^{-5}$) сут. лечения (рис. 2). Продолжительность головной боли, головокружения и слабости при лечении осельтамивиром была достоверно короче, чем у больных, получавших симптоматическое лечение (рис. 3). Длительность кашля у пациентов, леченных осельтамивиром, составила $2,6\pm 0,1$ сут., а в группе сравнения – $4,4\pm 0,2$ ($p<10^{-8}$); трахеита – $1,7\pm 0,1$ и $3,7\pm 0,3$ сут. ($p<10^{-8}$); ринита –

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых больных

Параметры	Вид лечения	
	Осельтамивир	Симптоматическое
Возраст ($M \pm m$)	26 ± 2	25 ± 2
Мужчины (%)	84,2	86,5
Женщины (%)	15,8	13,5
Клинические симптомы	Частота симптомов (%)	
Температура тела ($>39^{\circ}\text{C}$)	86,8	78,4
Головная боль	100	100
Головокружение	73,7	75,7
Слабость	100	100
Кашель	89,5	100
Трахеит	73,7	51,4
Ринит	97,4	94,6

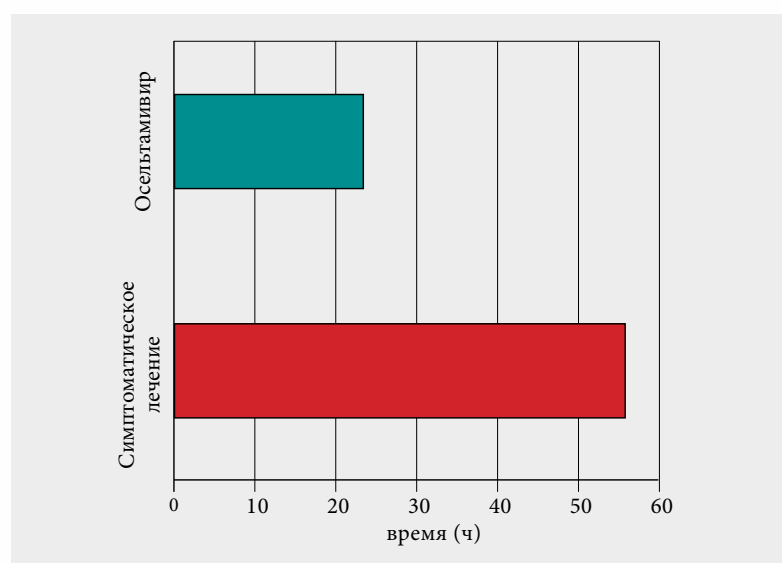


Рисунок 1. Продолжительность лихорадочного периода

$2,5\pm 0,1$ и $3,9\pm 0,2$ сут. ($p<10^{-6}$) соответственно (рис. 4).

Следует подчеркнуть, что позитивный эффект препарата пациенты отмечали уже в первые 24 ч терапии. При лечении осельтамивиром не выявлены побочные эффекты и вторичные осложнения, в то время как при симптоматической терапии у 3 пациентов (7,9%) на 3-5 сут. болезни развились отит и пневмония.

Влияние осельтамивира на сроки элиминации вируса ана-

лизировали в подгруппе больных (5 пациентов – получали осельтамивир, 5 – симптоматическое лечение), у которых вирус был изолирован до начала терапии и проведено исследование в динамике лечения (табл. 2). Число больных с выделением вируса в обеих группах было одинаковым. В то же время инфекционные титры штаммов от пациентов, получавших симптоматическое лечение, были достоверно выше

аналогичных показателей для штаммов от пациентов, леченных осельтамивиром.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности осельтамивира при гриппе. Применение препарата в ранние сроки болезни приводит к снижению температуры тела, уменьшению продолжительности основных симптомов болезни (лихорадки, головной боли, головокружения, кашля, трахеита, ринита) и снижению инфекционного титра вируса.

Полученные данные согласуются с результатами мультицентрового исследования [18] и позволяют рекомендовать осельтамивир в качестве препарата первого выбора для лечения больных гриппом.

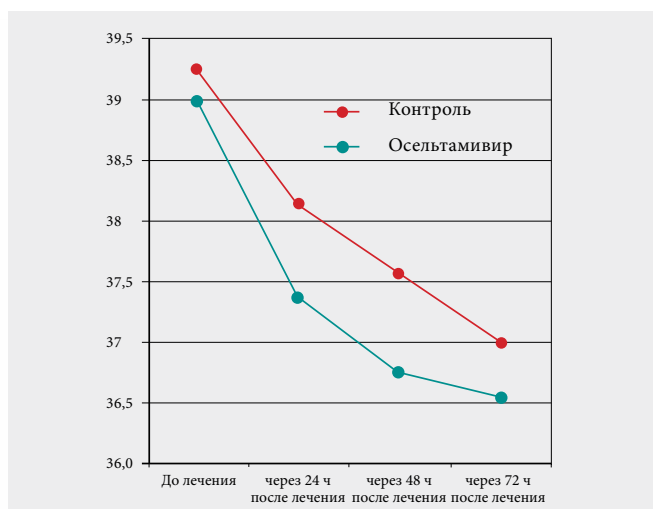


Рисунок 2. Средняя максимальная температура у больных гриппом в динамике лечения осельтамивиром

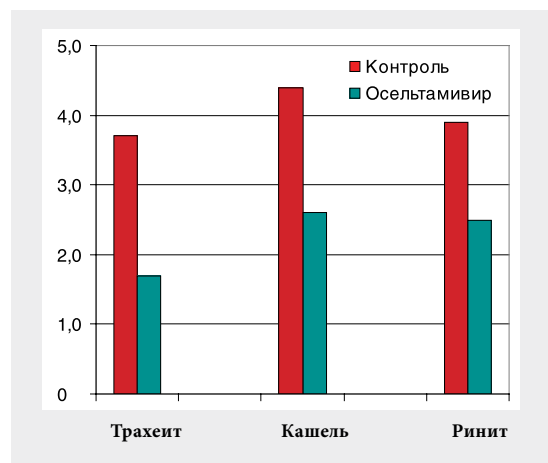


Рисунок 3. Продолжительность основных симптомов токсикоза

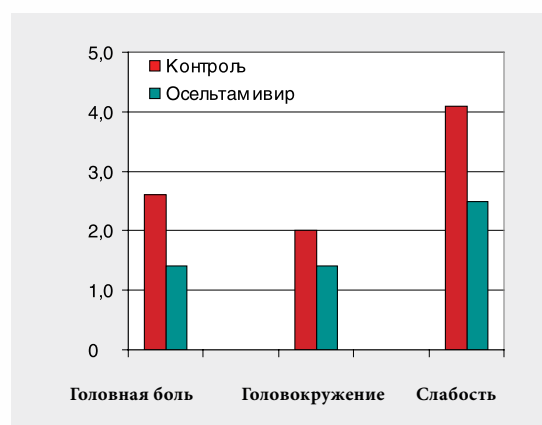


Рисунок 4. Продолжительность катаральных симптомов

Таблица 2. Динамика инфекционного титра штаммов от пациентов, получавших осельтамивир

Номер пациента - тип выделенного вируса	Инфекционные титры вирусов * (lg TCID ₅₀), выделенных от пациентов в динамике лечения		
	1-е сут.	2-е сут.	3-и сут.
Группа пациентов, принимавших осельтамивир			
100 - А/Москва/13/07 (H1N1)	5,3	5,3	н.в.
102 - А/Москва/14/07 (H1N1)	4,5	н.в.	3,5
113 - А/Москва/27/07 (H1N1)	4,5	4,5	н.в.
105 - А/Москва/22/07 (H3N2)	4,5	4,5	н.в.
112 - А/Москва/26/07 (H3N2)	4,5	4,5	4,5
Группа пациентов, получавших симптоматическое лечение			
117 - А/Москва37/07 (H1N1)	6,3	6,0	н.в.
144 - В/Москва/18/07	2,0	5,0	5,8
147 - В/Москва/16/07	2,5	2,5	1,5
148 - А/Москва/111/07 (H3N2)	3,5	5,3	н.в.
152 - А/Москва/67/07 (H3N2)	4,5	3,7	н.в.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в «Русском медицинском журнале» с. 69-73, том 16, №2, 2008

РОЕТ – сравнительное исследование тиотропиума бромид и салметерола у больных хронической обструктивной болезнью легких



Архипов В.В.

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. М.М.Сеченова
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Длительно действующие М-холинолитики и β_2 -агонисты являются препаратами 1-й линии для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и широко применяются у больных с диагнозом «ХОБЛ умеренного течения». Принято считать, что все ингаляционные бронхолитики длительного действия обладают примерно эквивалентным фармакологическим действием, включая способность улучшать показатели спирометрии, снижать выраженность симптомов и уменьшать риск обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций [1]. В связи с этим международные рекомендации по терапии ХОБЛ не отдают предпочтения какому-то определенному препарату [2].

С другой стороны, различия в активности бронхолитиков все же существуют и могут иметь достаточно выраженный характер. Например, между β_2 -агонистами длительного действия существуют значительные различия в степени максимального бронхолитического действия [3]. Сравнительные исследования выявили достоверные различия в способности разных бронхолитиков увеличивать емкость выдоха у больных ХОБЛ [4]. Наконец, в двух краткосрочных сравнительных исследованиях тиотропиум бромид продемонстрировал тенденцию к более выраженному по сравнению с салметеролом снижению риска обострений ХОБЛ [5, 6].

Таким образом, мнение о терапевтической эквивалентности любых длительно действующих бронхолитиков у больных ХОБЛ сегодня нуждается в пересмотре. Важно обеспечить для терапии ХОБЛ выбор препаратов, которые более надежно защищают больных

от обострений заболевания и способны в большей степени снизить риск госпитализаций.

В настоящем обзоре мы рассмотрим результаты исследования РОЕТ-COPD (The Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD), которые позволяют более дифференцированно решать вопрос о выборе бронхолитика для оптимальной защиты больных ХОБЛ от обострений заболевания [7].

Исследование РОЕТ планировалось как сравнительное двойное слепое исследование двух ингаляционных бронхолитиков: тиотропиума бромид (Спирива Хендихалер) и салметерола (дозированный аэрозольный ингалятор). Главной конечной точкой оценки эффективности сравниваемых препаратов было время первого обострения ХОБЛ. Под обострением в исследовании понималось появление или усиление более чем одного из симптомов заболевания (кашель, отделение мокроты, хрипы, одышка

или заложенность в груди), которое сохранялось не менее 3 дней и necessitated врача начать терапию системными стероидами и/или антибиотиками (умеренное обострение) или требовало госпитализации (тяжелое обострение).

Дополнительно эффективность исследуемых препаратов сравнивалась по числу умеренных и тяжелых обострений и числу серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения и в течение 30 дней после завершения приема исследуемых препаратов.

В исследование были включены больные с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$ после ингаляции бронходилататора $<70\%$ от должного, $ОФВ_1$ /форсированная жизненная емкость легких $<70\%$) в возрасте старше 40 лет. Больные, включенные в исследование РОЕТ, должны были иметь стаж курения не менее 10 пачко-лет. Кроме того, все больные должны были

иметь в течение последнего года хотя бы одно обострение ХОБЛ, требовавшее назначения системных глюкокортикостероидов и/или антибиотиков.

Для проведения исследования после 2-недельного вводного периода больные были рандомизированы для приема тиотропиума бромидом по 18 мкг 1 раз в сутки (Хендихалер) или салметерола по 50 мкг 2 раза в сутки (дозированный аэрозольный ингалятор). Наблюдение за пациентами, включенными в исследование, продолжалось в течение 1 года, кроме того, безопасность терапии оценивалась на протяжении 30 дополнительных дней после прекращения больными приема исследуемых препаратов. После рандомизации

больные посещали центры через 2, 4, 8 и 12 мес. Кроме того, в промежутках между визитами были запланированы ежемесячные контакты между исследователем и больным по телефону.

Включение больных в исследование происходило между январем 2008 г. и апрелем 2009 г. За это время было рандомизировано 7384 больных, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

Большинство больных, включенных в исследование, завершили процедуры исследования согласно протоколу. Досрочно выбыли из исследования 15,8% больных из группы тиотропиума бромидом и 17,7% из группы салметерола. Таким образом, больные, принимавшие салметерол, достоверно

чаще завершали исследования досрочно ($p=0,02$). Но в целом выбывание больных из исследования оказалось небольшим, что гарантировало высокую достоверность результатов. Для сравнения, в исследовании INSPIRE [8] досрочно выбыли из исследования 35% (группа салметерола/флутиказона пропионата) и 42% (группа тиотропиума) больных, а в исследовании TORCH [9] не завершили исследование 44% больных, рандомизированных для приема плацебо. Выбывание значительной доли пациентов до завершения исследования является одной из серьезных проблем в исследованиях у больных ХОБЛ и нередко снижает достоверность результатов таких исследований [10].

Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Классы нежелательных явлений	Тиотропиум (n=3707)			Салметерол (n=3669)			Отношение частоты тиотропиум/салметерол (ДИ 95%)
	абс.	%	Частота на 100 больных в год	абс.	%	Частота на 100 больных в год	
Все серьезные нежелательные явления	545	14,7		606	16,5		
Нежелательные явления, связанные с респираторной системой	300	8,1	8,66	366	10,0	10,99	0,79 (0,68; 0,92)
Инфекция	96	2,6	2,69	109	3,0	3,15	0,85 (0,65; 1,12)
Нежелательные явления, связанные с сердцем	98	2,6	2,73	85	2,3	2,44	1,12 (0,84; 1,50)
Нежелательные явления, связанные с сосудами	37	1,0	1,03	25	0,7	0,71–	1,44 (0,87; 2,39)
Новообразования	51	1,4	1,42	43	1,2	1,23	1,15 (0,77; 1,73)
Нежелательные явления, связанные с желудочно-кишечным трактом	32	0,9	0,89	32	0,9	0,92	0,97 (0,59; 1,58)
Нежелательные явления, связанные с нервной системой	28	0,8	0,78	29	0,8	0,83	0,94 (0,56; 1,58)
Случаи смерти и внезапной смерти пациентов	16	0,4	0,44	27	0,7	0,77	0,57 (0,31; 1,07)
Травмы, отравления, осложнения медицинских процедур	22	0,6	0,61	19	0,5	0,54	1,13 (0,61; 2,08)
Нежелательные явления, связанные с опорно-двигательной системой	10	0,3	0,28	22	0,6	0,63	0,44 (0,21; 0,93)

В популяции исследования преобладали мужчины (74-75%), средний возраст которых составлял 63 года. На момент проведения исследования 48% больных продолжали курить. Около 8-9% больных имели очень тяжелое течение заболевания, остальные больные оказались примерно поровну распределены между GOLD II и GOLD III. Больные в группах тиотропиума и салметерола практически не отличались по основным демографическим и клиническим параметрам на момент начала исследования.

Применение тиотропиума статистически значимо увеличивало время до первого обострения ХОБЛ по сравнению с салметеролом на 42 дня (187 дней по сравнению с 145 днями в группе салметерола). Это соответствует достоверному снижению риска на 17% ($p < 0,001$) (рис. 1). Если же рассматривать только тяжелые обострения заболевания, окажется, что применение тиотропиума по сравнению с салметеролом снижает риск на 28% ($p < 0,001$).

Тиотропиум по сравнению с салметеролом также продемонстрировал способность снижать общее число обострений (на 11%; $p = 0,002$) и в особенности число тяжелых обострений (на 27%; $p < 0,001$) (рис. 2).

Анализ подгрупп показал, что преимущества тиотропиума по сравнению с салметеролом проявляются у больных независимо от пола, возраста, приема ингаляционных кортикостероидов и курения. У больных с IV стадией ХОБЛ тиотропиум демонстрирует дополнительную эффективность по сравнению со II и III стадиями. Так, если у больных II и III стадий тиотропиум по сравнению с салметеролом снижает риск обострения на 12-14%, то у больных с IV стадией заболевания тиотропиум уменьшает число обострений на 36% по сравнению с салметеролом.

Исследование у более чем 7 тыс. больных предоставило хорошую возможность оценить безопасность тиотропиума и салметерола (см. таблицу). В целом, при лечении ти-

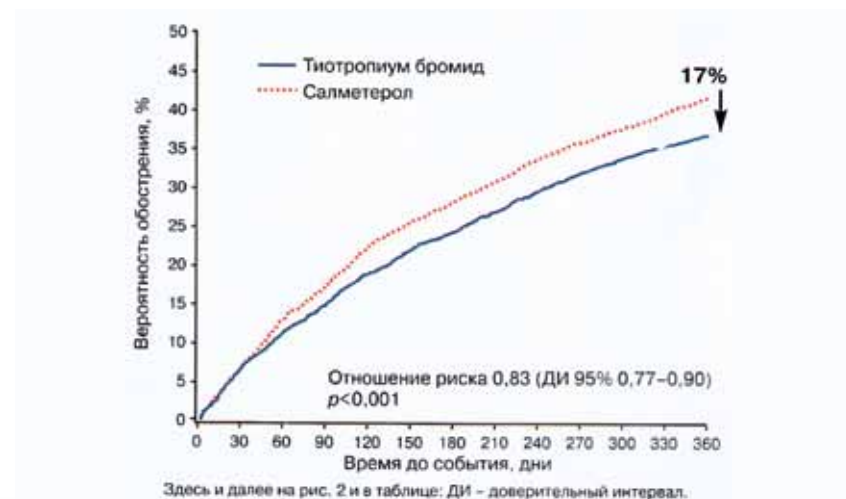


Рис. 1. Тиотропиум бромид значительно продлевает время до первого обострения ХОБЛ по сравнению с салметеролом

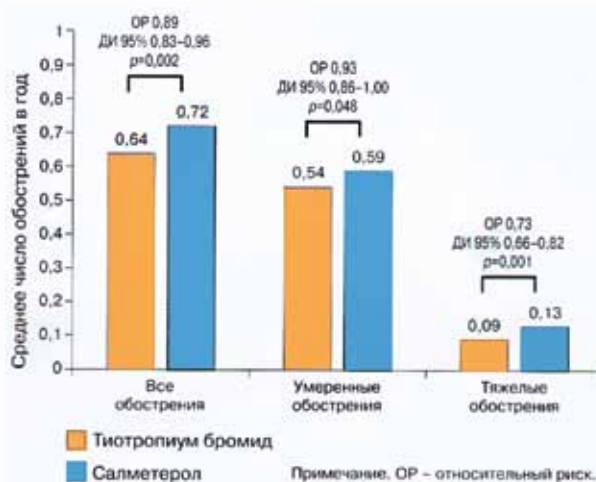


Рис. 2. Тиотропиум бромид снижает число тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом

отропиумом серьезные нежелательные явления (т.е. нежелательные события, требующие медицинской помощи в условиях стационара, приводящие к летальному исходу и/или потенциально опасные для жизни больного) возникали у 14,7% больных, а в группе салметерола – у 16,5%. Исследуемые группы достоверно отличались по частоте нежелательных явлений, связанных с респираторной системой (в группе тиотропиума таких событий было зарегистрировано на 21% меньше, чем в группе салметерола).

Но в остальном существенных отличий в профиле безопасности тиотропиума и салметерола выявлено не было.

Исследование РОЕТ стало первым крупным исследованием, в

котором разные бронхолитики непосредственно сравниваются между собой у больных ХОБЛ. Это исследование позволило выявить и убедительно доказать преимущества тиотропиума над салметеролом в качестве средства для поддерживающей терапии и профилактики обострений ХОБЛ у широкого круга больных, включая очень тяжелых больных, пожилых и лиц, продолжающих курить. Существенные отличия в эффективности тиотропиума и салметерола, выявленные в исследовании РОЕТ, требуют более дифференцированного подхода в выборе фармакотерапии у больных ХОБЛ.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в приложении к журналу Consilium Medicum

IV Жыл сайынғы байқау
IV Ежегодный Конкурс
Фармацевтикалық шоқжұлдыз
Фармацевтическое Созвездие

ФС
2012

www.sozvezdie.kz



Прием заявок
на участие в конкурсе
с 1 сентября 2012 г.
по 31 января 2013 г.

Нас поддержали:



Национальный центр экспертизы
лекарств
Национальный центр экспертизы
лекарств

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ХОЛДИНГ



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДУНАРОДНЫХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

AVE VITAE



Национальная
фармацевтическая
ассоциация



VI RTIS

Генеральные информационные партнеры:

КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК

Человек и Лекарство—
Казахстан

Организатор: CIERTO

Информационные
партнеры:

КМЖ
казахстанские медицинские журналы

MedMedia
КАЗАХСТАН

МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ
ММК

ГЛАВНЫЙ
ВРАЧ

MedNews
DOFAS MEDBRODSTER

Портал
Здоровья
Вестник

03portal

Карануз.kz

ЖӘРДЕМ

Здоровая
Семья

АПТЕКА.КЗ

Будь Здоров!
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ

Хроническая обструктивная болезнь легких: новые перспективы известной болезни



Козлова И.Ю.

АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний. Увеличение распространенности ХОБЛ отмечается во всех странах мира, что связано с социальными и экономическими факторами, повсеместным нарастающим загрязнением окружающей среды, распространением курения табака и респираторными инфекциями. По приблизительным оценкам, во всем мире ХОБЛ страдает около 210 млн. человек, заболевание поражает практически с одинаковой частотой мужчин и женщин. Каждые десять секунд в мире умирает один человек от ХОБЛ. Согласно существующим прогнозам, при отсутствии адекватных мер против факторов риска (в первую очередь, табачного дыма), общая смертность от ХОБЛ в ближайшие годы может возрасти более чем на 30%, и это заболевание займет третье место в структуре причин смерти в мире к 2020 году [1–4].

Для привлечения большего внимания к проблеме ХОБЛ, ее лечению и профилактике, в 1998 г. был сформирован комитет «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Наиболее важными целями GOLD являются повышение уровня знаний о ХОБЛ и помощь миллионам пациентов, которые страдают этим заболеванием и преждевременно умирают от ХОБЛ или ее осложнений. В 2001 году был опубликован первый согласительный документ GOLD «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ».

Последний пересмотр «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ», опубликованный в 2011 году, основан на большом количестве экспериментальных и клинических исследований, результаты ко-

торых внесли существенный вклад в менеджмент ХОБЛ, ведение пациентов со стабильным течением заболевания, а также в изменение подходов к классификации ХОБЛ.

ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока, изменениями легочной ткани, а также существенными системными проявлениями, ухудшающими качество жизни и оказывающими влияние на исход заболевания [1; 2; 4].

В последней редакции программы GOLD (revised 2011) ХОБЛ определяется как *распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся стойким ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов. Существенный вклад в тяжесть ХОБЛ вносят обострения и со-*

путствующие заболевания [4].

ХОБЛ – экологически обусловленное заболевание, возникает под воздействием разных факторов риска, основным из которых остается табакокурение. Немаловажным доказанным фактором риска ХОБЛ также является загрязнение воздуха продуктами сгорания дерева и другого органического топлива [4].

Факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование заболевания. В последней редакции GOLD (2011) курение рассматривается наиболее значимым изученным фактором риска развития ХОБЛ. Однако это далеко не единственный фактор риска развития и прогрессирования ХОБЛ [4–8].

Роль генетических факторов риска в развитии ХОБЛ подтверждается классическим примером взаимодействия генов и окружающей среды, среди которых наиболее документированным является

тяжелая наследственная недостаточность α_1 -антитрипсина, основного ингибитора сериновых протеиназ в системном кровотоке [9].

Возраст и пол являются немаловажными факторами риска ХОБЛ. Частота встречаемости ХОБЛ увеличивается в более старшем возрасте, что объясняется удлинением времени воздействия других факторов риска. В предыдущих исследованиях указывалось на большую распространенность ХОБЛ среди мужчин, в настоящее время этот показатель практически одинаков среди женщин и мужчин, что связано с изменением общей картины курения табака [10].

Рост и развитие легких. На формирование и рост легких влияют различные процессы во время беременности и родов, патогенные вещества в детском возрасте [11–13]. Любое неблагоприятное воздействие на легкие в период внутриутробного развития и в детском возрасте может увеличить риск развития ХОБЛ во взрослом состоянии. Доказана положительная корреляция между ОФВ₁ во взрослом возрасте и весом ребенка при рождении, а также инфекциями дыхательной системы в детстве. Проведенные исследования продемонстрировали, что неблагоприятные факторы в детстве столь же важны в развитии ХОБЛ, как и курение [14–15].

Ингаляционные воздействия. Курение сигарет – самый важный фактор риска развития ХОБЛ. У курильщиков отмечается более частое наличие респираторных симптомов и ухудшение легочной функции с ускоренным ежегодным снижением ОФВ₁, более высокая смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими [16; 17]. Другие виды курения (трубки, сигары, марихуана), а также пассивное курение (environmental tobacco smoke – ETS) – доказанные факторы риска развития ХОБЛ [16–19].

Профессиональные вредности, включая органические и

неорганические запыленности, а также химические вещества – недооцененные факторы риска ХОБЛ до сих пор. Они обуславливают до 10–20% всех случаев респираторных симптомов и нарушений функции легких, характерных для ХОБЛ [20].

Использование биоорганического топлива, угля, древесины для приготовления пищи и обогрева жилых помещений – важный фактор риска развития ХОБЛ [21]. Значение атмосферного загрязнения в развитии ХОБЛ не совсем ясно, но его роль невелика по сравнению с сигаретным дымом. Однако загрязнение воздуха вследствие сжигания топлива в моторах машин в городах ассоциировано со снижением легочной функции [22].

Имеются доказательства наличия обратной зависимости социально-экономического статуса и риска развития ХОБЛ [23].

Бронхиальная астма и бронхиальная гиперреактивность могут быть факторами риска ХОБЛ. В проведенных исследованиях показано, что у взрослых пациентов, страдающих астмой, риск развития ХОБЛ в 12 раз выше, чем у лиц без астмы, с учетом статуса курения [24]. Бронхиальная гиперреактивность была вторым по значимости фактором риска, ответственным за развитие ХОБЛ [25].

Ранее хронический бронхит не ассоциировался со снижением легочной функции. Однако в ряде последних исследований была показана взаимосвязь между гиперпродукцией бронхиального секрета и снижением ОФВ₁, а также у молодых курильщиков хронический бронхит ассоциировался с повышенной вероятностью развития ХОБЛ [26].

Патоморфология, патогенез и патофизиология ХОБЛ

Известные ранее патоморфологические изменения при ХОБЛ происходят одновременно в проксимальных и дистальных дыхательных путях, легочной

паренхиме и легочных сосудах. Специфичный хронический воспалительный процесс сопровождается увеличением количества различных воспалительных клеток, развитием структурных изменений с наличием процессов повреждения и восстановления. Основные эффекторные клетки воспалительного процесса при ХОБЛ – это CD8-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги. Выраженность воспалительных и структурных изменений прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания, прогрессирование данных патологических изменений сохраняется даже после прекращения воздействия курения и других факторов риска [27].

В патогенезе ХОБЛ, наряду с воспалительным процессом, важными составляющими являются оксидативный стресс и дисбаланс в системе протеаз-антипротеаз [4; 28].

Изученные ранее патофизиологические механизмы развития ХОБЛ приводят к появлению характерных физиологических нарушений и симптомов заболевания. Дальнейшие исследования механизмов формирования и прогрессирования ХОБЛ подтвердили важную роль ограничения скорости воздушного потока и воздушных ловушек в развитии гиперинфляции, эмфиземы с последующим прогрессированием уменьшения объема выдоха. Бронходилататоры, действующие на периферические дыхательные пути, уменьшают воздушные ловушки и улучшают симптоматику ХОБЛ и переносимость физических нагрузок [3; 4; 29].

Нарушения газообмена при ХОБЛ характеризуются гипоксемией и гиперкапнией, ухудшающимися при прогрессировании заболевания. Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование дисбаланса VA/Q [3; 4; 30].

Гиперсекреция слизи, и как следствие, хронический продук-

тивный кашель, – характерная особенность хронического бронхита и не всегда сопровождается ограничением скорости воздушного потока. Гиперпродукция слизи наблюдается не у всех пациентов с ХОБЛ, она связана с увеличением числа бокаловидных клеток, размеров подслизистых желез в ответ на хроническое ингаляционное воздействие патогенных частиц и газов.

Легочная гипертензия отмечается на более поздних стадиях ХОБЛ, связана со спазмом мелких легочных артерий вследствие гипоксии, с последующим развитием гиперплазии интимы, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток артерий. Кроме того, в стенках сосудов наблюдается воспалительный процесс, аналогичный патологическим изменениям в легочной ткани и бронхах. Легочная гипертензия приводит к правожелудочковой недостаточности, легочному сердцу [4; 31].

Подчеркивается роль обострений ХОБЛ, связанных с инфекцией или другими факторами, в течении заболевания. Во время обострений усиливается гиперинфляция, увеличиваются воздушные ловушки и уменьшаются дыхательные объемы, усугубляются газовые нарушения. Все это сопровождается прогрессированием симптоматики ХОБЛ и ухудшением качества жизни пациентов.

В последней редакции программы GOLD также большое внимание уделено коморбидным состояниям. Показана их значимая роль во влиянии на качество жизни и выживаемость пациентов с ХОБЛ [4; 32]. Ограничение скорости воздушного потока и особенно гиперинфляция влияют на функционирование сердечно-сосудистой системы. Циркуляция провоспалительных медиаторов вызывает дисфункцию и последующую потерю скелетной мускулатуры, кахексию; может способствовать развитию ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, остеопороза, анемии, метаболического синдрома,

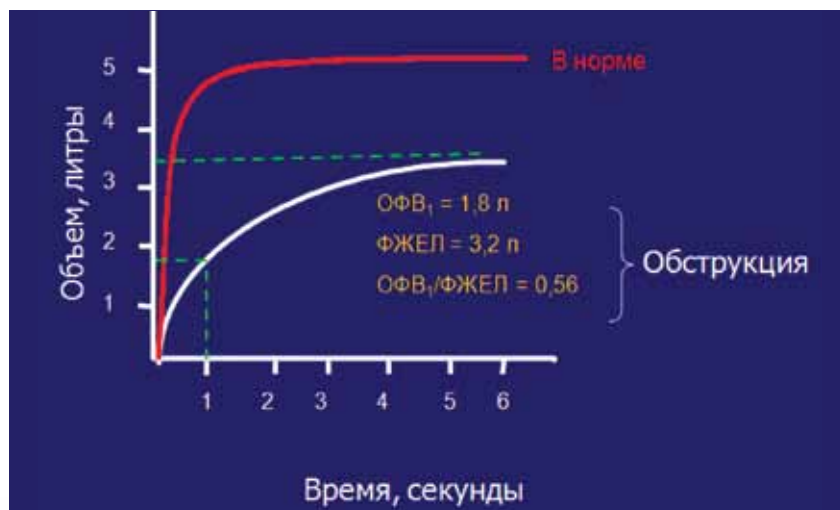


Рисунок 1. Спирографическая диагностика ХОБЛ

депрессии.

Диагностика ХОБЛ основывается на клинических симптомах и дополнительных лабораторно-инструментальных исследованиях. Как и в предыдущих редакциях программы GOLD, в пересмотре 2011 года подчеркивается необходимость заподозрить ХОБЛ у любого пациента, имеющего одышку, хронический кашель или выделение мокроты, а также наличием анамнестических факторов риска развития ХОБЛ [3; 4].

Диагноз ХОБЛ должен быть подтвержден проведением спирометрии, так как данный метод является наиболее воспроизводимым, стандартизованным и объективным способом выявления ограничения скорости воздушного потока. Постбронходилатационный показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,70 подтверждает наличие не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока. Однако роль спирометрического скрининга в общей популяции или у лиц с факторами риска развития ХОБЛ противоречива. Снижение ОФВ₁ и ФЖЕЛ связано с общей смертностью вне зависимости от табакокурения, а ухудшение функции легких выявляет группу курильщиков с повышенным риском развития рака легких. Однако нет доказательств того, что массовая спирометрия является эффективным методом улучшения результатов лечения ХОБЛ у пациентов,

которые были выявлены до появления симптомов заболевания [33; 34]. Было показано, что использование только фиксированной величины отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ является причиной гипердиагностики ХОБЛ у пожилых и, напротив, гиподиагностики заболевания у лиц младше 45 лет [35; 36]. Для того чтобы избежать как гипер-, так и гиподиагностики ХОБЛ, необходимо оценивать постбронходилатационные величины ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также рассматривать их в контексте с наличием характерных клинических симптомов и анамнестических данных о факторах риска [4].

При наличии характерных анамнестических, клинических и спирографических данных выставляется диагноз ХОБЛ. С учетом последней редакции GOLD, после постановки диагноза важными моментами являются: определение тяжести заболевания, оценка его влияния на состояние здоровья пациента, определение риска будущих событий (таких как обострения, госпитализации, летальность) и соответственно, возможности и объема терапии [4].

Для достижения этих целей необходимо уточнить следующие отдельные аспекты болезни [4]:

- текущий уровень симптомов у пациента;
- тяжесть спирометрических нарушений;
- риск обострений;

Таблица 1. Классификация тяжести ограничения воздушного потока (на основании $ОФВ_1$ после ингаляции бронходилататора)

У пациентов с $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$		
GOLD 1	Легкая	$ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного
GOLD 2	Умеренная	$50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного
GOLD 3	Тяжелая	$30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного
GOLD 4	Крайне тяжелая	$ОФВ_1 < 30\%$ от должного

■ наличие сопутствующих заболеваний.

Оценку симптомов ХОБЛ предлагается проводить с использованием валидизированных опросников, таких как оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) или шкалы тяжести одышки mMRC.

Метод оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) включает вопросник из 8 пунктов для измерения нарушения состояния здоровья при ХОБЛ [4; 37]. Оценка тяжести одышки с помощью модифицированного опросника Британского медицинского совета (Modified British Medical Research Council Questionnaire, mMRC) хорошо дополняет другие показатели состояния здоровья и позволяет прогностически оценить риск смерти [4].

Оценка тяжести ХОБЛ проводится, как и ранее, по уровню постбронходилатационного $ОФВ_1$ (табл. 1).

Обострения ХОБЛ определяются как острое состояние, характеризующееся усилением респираторных симптомов у пациента, выходящими за пределы обычных ежедневных колебаний и требующее коррекции плановой медикаментозной терапии. Проведенные исследования показали, что лучшим предиктором будущих обострений является наличие обострений в анамнезе и результаты спирометрии. Предикторами высокого риска обострений – 2 или более обострения за прошедший год или $ОФВ_1 < 50\%$ от должного значения [4; 38].

Согласно последней редакции программы GOLD, коморбидные состояния – немаловажная составляющая часть в комплексной

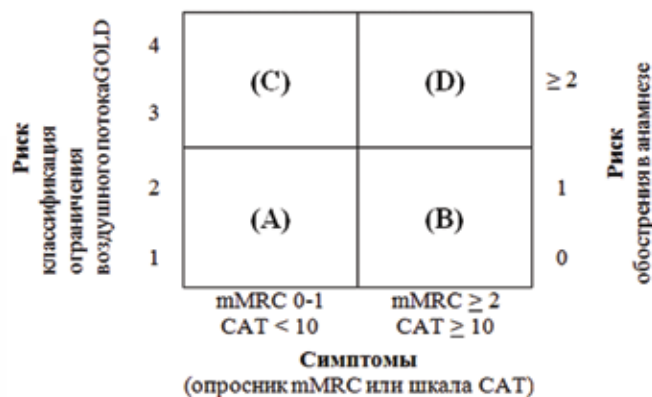


Рисунок 2. Комплексная оценка ХОБЛ по совокупности клинических симптомов, спирографическим показателям и риску будущих обострений

оценке ХОБЛ. Так как ХОБЛ чаще всего развивается вследствие длительного курения и у лиц среднего возраста, пациенты обычно имеют и другие заболевания, ассоциированные с курением или возрастом. ХОБЛ также сама имеет системные эффекты, включая потерю массы тела, дисфункцию скелетной мускулатуры и, как следствие, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Сопутствующие заболевания, часто встречающиеся у пациентов с ХОБЛ, такие как сердечно-сосудистые, метаболический синдром, остеопороз, депрессии, рак легкого, наблюдаются при различной степени ограничения воздушного потока, от легкой до крайне тяжелой. Они оказывают значительное влияние на частоту госпитализации и смертность пациентов с ХОБЛ. Это требует проведения адекватной терапии. Все это дает основание рекомендовать активное выявление и соответствующую коррекцию коморбидных состояний.

После оценки отдельных показателей проводится комплексная оценка ХОБЛ, включающая оценку симптомов, спирографическую

классификацию и риск будущих обострений. На основании данных подходов предлагается классифицировать пациентов ХОБЛ на типы A, B, C и D (рис. 2).

При использовании комплексной оценки вначале оцениваются клинические симптомы. Так, если баллы по опроснику mMRC составляют 0–1 или по шкале CAT < 10 – симптомов меньше, пациент относится к типу A или C. Если mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10 – симптомов больше, тип B или D.

Затем оценивают риск обострений двумя способами: с учетом спирографических изменений или по частоте предшествующих обострений. Так, если степень ограничения воздушного потока соответствует стадии GOLD 1–2 и всего 0–1 обострение в год – определяется как низкий риск обострений (тип A или B). Если имеется стадия GOLD 3–4 или 2 и более обострения в год – высокий риск (тип C или D). В случае разногласий при использовании двух методов оценки риска обострений рекомендуется применять тот, по которому у данного пациента определяется наибольший риск [4].

Таблица 2. Определение типов ХОБЛ с учетом комплексной оценки заболевания

Пациент	Характеристика	Класс по спирометрии	Число обострений в год	Опросник mMRC	Шкала CAT
A	Низкий риск Симптомов меньше	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Низкий риск Симптомов больше	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск Симптомов меньше	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Высокий риск Симптомов больше	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Суммарно определение типов ХОБЛ представлено в таблице 2.

Пациент теперь отнесен к одной из 4-х категорий: А – симптомов меньше, низкий риск; В – симптомов больше, низкий риск; С – симптомов меньше, высокий риск; D – симптомов больше, высокий риск. Предлагаемая новая комплексная оценка преследует цели улучшения ведения пациента с ХОБЛ.

При диагностике ХОБЛ и проведении дифференциальной диагностики могут быть необходимы дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования [4].

Рентгенография и компьютерная томография грудной клетки: не является обязательным значимым методом в непосредственной диагностике ХОБЛ, но весьма информативна и полезна для исключения других заболеваний и выявления значимых сопутствующих заболеваний.

Объемы легких и диффузионная способность: помогают точнее определить тяжесть заболевания, но не являются необходимыми для лечения пациента. Могут быть весьма информативными при эмфиземе, а также в случае несоответствия между выраженностью одышки и степенью ограничения воздушного потока.

Оксиметрия и определение газов в артериальной крови: пульсоксиметрию используют для оценки насыщения крови кислородом и определения потребности в кислородотерапии. Пульсоксиметрию необходимо проводить у всех пациентов с

ОФВ₁ < 35% от должного значения, а также при клинически значимой дыхательной недостаточности или при наличии правожелудочковой недостаточности. Если периферическая сатурация составляет < 92%, необходимо проведение исследования газов артериальной крови.

Скрининг на дефицит альфа-1 антитрипсина: рекомендован, если ХОБЛ развивается у пациентов – потомков лиц европеоидной расы, в возрасте до 45 лет или при отягощенной наследственности по ХОБЛ.

Нагрузочные пробы с физической нагрузкой: позволяют объективно оценить степень нарушения переносимости нагрузки на основании уменьшения дистанции ходьбы (тест с 6-минутной ходьбой) или во время пробы со ступенчатым повышением нагрузки в лаборатории (велозргометр или тредмил).

Высокоинформативный индикатор нарушения состояния здоровья и предиктор прогноза.

Дифференциальную диагностику ХОБЛ рекомендуется проводить в первую очередь с бронхиальной астмой, а также с туберкулезом, бронхоэктазами, облитерирующим бронхиолитом.

В новой редакции программы GOLD внесены определенные дополнения в лечение ХОБЛ.

Одним из важных компонентов лечения ХОБЛ рассматривается уменьшение воздействия факторов риска. Отказ от курения – наиболее эффективный путь воздействия на риск развития ХОБЛ. Прекращение ку-

рения может предупредить или отсрочить ограничение скорости воздушного потока и замедлить его прогрессирование. Отказ от курения оказывает наибольшее влияние на естественное течение ХОБЛ (уровень доказательности А). Медицинские работники должны поощрять всех курящих пациентов бросить курить. Никотин-заместительная терапия позволяет снизить уровень никотиновой зависимости и достоверно уменьшает проявления табачной абстиненции [3; 4].

Фармакологическая терапия ХОБЛ направлена на уменьшение выраженности симптомов заболевания, снижение частоты и тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и переносимости физических нагрузок.

До сих пор ни одно из лекарств, используемое для лечения ХОБЛ, в долгосрочной перспективе не позволяет полностью модифицировать снижение функции легких, что в целом является характерной чертой этого заболевания (уровень доказательности А). Однако проведенные клинические исследования показали эффективность длительно действующих бронходилататоров и/или глюкокортикостероидов [4; 39; 40].

Спектр лекарственных средств, рекомендованных для терапии ХОБЛ, относительно невелик: это бронходилататоры короткого и длительного действия (ДД), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/β₂-агонист ДД); а также новый класс

Таблица 3. Перечень медикаментов, рекомендованных при ХОБЛ

Класс препаратов	По длительности действия	Основные представители
Бета₂-агонисты	Короткодействующие бета ₂ -агонисты (КДБА)	Фенотерол Сальбутамол (альбутерол) Тербуталин Левалбутерол
	Длительно действующие бета ₂ -агонисты (ДДБА)	Формотерол Арформотерол Индакатерол Сальметерол
Антихолинергические средства (АХС)	Короткодействующие антихолинергические средства (КДМА)	Ипратропиум бромид Окситропиум бромид
	Длительно действующие антихолинергические средства (ДДМА)	Тиотропиум бромид
Комбинация КДБА+КДМА в одном ингаляторе	Короткого действия	Фенотерол/ипратропиум Сальбутамол/ипратропиум
Метилксантины		Аминофиллин Теofilлин
Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС)		Беклометазон Будесонид Флютиказон
Комбинация ДДБА+ИГКС в одном ингаляторе		Формотерол/будесонид Сальметерол/флютиказон
Системные кортикостероиды		Преднизон Метилпреднизолон
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4 типа		Рофлумиласт

препаратов – ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4 типа [3; 4]. Перечень основных препаратов представлен в таблице 3.

При использовании ингаляционных устройств важное внимание должно быть уделено обучению пациентов технике ингаляции. Пациенты с ХОБЛ могут иметь проблемы с использованием ингаляционных препаратов, особенно в виде дозированных ингаляционных устройств [4; 41]. Альтернативный путь введения препаратов – с помощью активируемых вдохом устройств, спейсеров, а также порошковых ингаляционных препаратов. В случае значительного ограничения инспираторного потока и тяжелого течения ХОБЛ целесообразно применения небулайзеров, однако данный вид ингаляций рекомендован на непродолжительный период. При улучшении

инспираторного потока и уменьшения выраженности симптомов рекомендуется переход на более доступные портативные ингаляторы [4].

Как и в предыдущих редакциях программы GOLD, в пересмотре 2011 года основными препаратами в лечении ХОБЛ рассматриваются бронходилататоры. Их используют на регулярной основе для уменьшения выраженности и прогрессирования симптомов, а также при необходимости. Основными бронходилататорами являются бета₂-агонисты, антихолинергические средства, метилксантины и их комбинации (уровень доказательности А). Выбор лечения зависит от доступности препаратов и их эффективности у конкретного пациента (уменьшение выраженности симптомов, развитие побочных явлений). Показана большая эффек-

тивность комбинаций различных групп бронхолитиков в сравнении с наращиванием дозы одного препарата (уровень доказательности В). В терапии стабильной ХОБЛ основное место занимают бронходилататоры длительного действия: β₂-агонисты (формотерол и сальметерол) и антихолинергический препарат (тиотропий), которые более удобны и эффективны для ежедневного применения, чем короткодействующие препараты (уровень доказательности А). Клинические исследования продемонстрировали, что у больных ХОБЛ длительно действующие бронходилататоры уменьшают одышку, повышают качество жизни, снижают частоту обострений и летальность [3; 4; 39; 40].

Основанием для использования ИГКС при ХОБЛ служат данные о важной роли воспали-

тельного процесса в прогрессировании заболевания. Показано, что регулярное лечение ИГКС значительно улучшает клинические симптомы ХОБЛ, уменьшает частоту обострений и снижает риск сердечно-сосудистых событий. С учетом последних рекомендаций, ИГКС рекомендуется назначать всем пациентам ХОБЛ с $ОФВ_1 < 60\%$ д.в. [3; 4; 39; 40]. Применение комбинированных препаратов (ИГКС+ДДБА) более эффективно, чем использование отдельных компонентов в плане улучшения легочных функций, общего состояния здоровья, уменьшения частоты обострений у пациентов с умеренной и крайне тяжелой ХОБЛ (уровень доказательности А).

Не рекомендуется длительное применение системных ГКС у пациентов с ХОБЛ в связи с наличием риска развития побочных эффектов данных препаратов. Лечение ингаляционными кортикостероидами ассоциируется с повышением риска развития пневмонии [3; 4].

Ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа рофлумиласт уменьшает активность воспалительного процесса при ХОБЛ. Наиболее эффективен данный препарат у пациентов с тяжелой – крайне тяжелой ХОБЛ (3 и 4 стадии по GOLD) и наличием обострений в анамнезе, требующих назначения системных кортикостероидов, ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа рофлумиласт уменьшает частоту обострений ХОБЛ (уровень доказательности А). Рофлумиласт не обладает прямой бронхолитической активностью, хотя он продемонстрировал улучшение $ОФВ_1$ у

пациентов, леченных сальметеролом или тиотропиумом [43]. Более эффективное улучшение легочной функции отмечено, когда рофлумиласт добавляется к длительно действующим бронхолитикам в комплексной терапии ХОБЛ [43] (уровень доказательности А).

Среди других вариантов фармакологической терапии ХОБЛ сохраняется актуальность противогриппозной вакцинации пациентов (уровень доказательности А) – антипневмококковая вакцинация целесообразна у больных ХОБЛ в возрасте 65 лет и старше. А также у более молодых пациентов с $ОФВ_1 < 40\%$ и/или при наличии коморбидных состояний, особенно сердечно-сосудистых (уровень доказательности В) [4; 44].

Для всех пациентов с ХОБЛ высокоэффективной является комплексная легочная реабилитация, включающая физические тренировки, коррекцию нутритивного статуса, образовательные программы для пациентов [3; 4].

Длительная кислородотерапия (>15 час/сутки) увеличивает выживаемость у пациентов с тяжелой гипоксемией (уровень доказательности В), показана при:

– $PaO_2 \leq 55$ мм рт.ст. или $SaO_2 \leq 88\%$ в сочетании с гиперкапнией или без нее (уровень доказательности В);

или – 55 мм рт.ст. $\leq PaO_2 \leq 60$ мм рт.ст. или $SaO_2 \sim 88\%$ при наличии легочной гипертензии, периферических отеков или полицитемии (гематокрит $>55\%$) (уровень доказательности D).

Вентиляционная поддержка в виде неинвазивной вентиляции

легких может быть применена у пациентов со стабильной очень тяжелой ХОБЛ, при наличии гиперкапнии; увеличивает выживаемость, хотя и не влияет на качество жизни пациентов [4; 45].

Хирургическое лечение ХОБЛ включает ряд паллиативных вмешательств: хирургическая редукция легочного объема, бронхоскопическая редукция легочного объема, а также булэктомия. Данные вмешательства рекомендуются пациентам с верхнедолевой эмфиземой, низкими результатами легочной реабилитации и/или $ОФВ_1 \leq 20\%$. Данный вид терапии продемонстрировал улучшение выживаемости таких пациентов [3; 4].

Эффективный менеджмент пациентов со стабильной ХОБЛ основывается на индивидуальном подходе с целью уменьшения выраженности симптомов и будущего риска, с минимальными побочными эффектами терапии, а также выявлением и лечением коморбидных состояний [4].

Цели лечения стабильной ХОБЛ объединены в 2 группы. Первая группа – направленные на улучшение симптомов – включает следующие задачи: облегчение симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки и улучшение состояния здоровья. Вторая группа целей ведения пациентов направлена на уменьшение будущих рисков, включает: предотвращение прогрессирования заболевания, предотвращение и лечение обострений, уменьшение смертности от ХОБЛ и/или его осложнений.

Основываясь на обновленных подходах к комплексной оценке

Таблица 4. Лечение стабильной ХОБЛ: нефармакологическое лечение

Пациент	Необходимо	Рекомендуется	В зависимости от местных рекомендаций
А	Отказ от курения (в т.ч. фармакотерапия)	Физическая активность	Вакцинация: - против гриппа - против пневмококковой инфекции
В, С, D	Отказ от курения (в т.ч. фармакотерапия) Легочная реабилитация	Физическая активность	Вакцинация: - против гриппа - против пневмококковой инфекции

ХОБЛ, ведение пациентов со стабильным течением заболевания представлено следующим образом [4].

На первом этапе рекомендуется провести идентификацию факторов риска и уменьшить их воздействие с целью профилактики прогрессирования ХОБЛ и эффективного ее лечения. Данные мероприятия касаются отказа от курения, лечения табачной зависимости, снижения воздействия производственных и других факторов риска. Всем пациентам с ХОБЛ рекомендован ряд мероприятий, включающих нефармакологическое воздействие. Наряду с отказом от курения, обязательным компонентом является адекватная физическая активность, легочная реабилитация с учетом индивидуальных особенностей пациента и вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции (табл. 4).

Фармакологическая терапия стабильной ХОБЛ включает вышеописанные группы препаратов, выбор которых основывается на индивидуальной комплексной оценке заболевания, предпочтениях пациентов. С учетом выделяемых групп пациентов выбор медикаментозной терапии рекомендуется проводить с учетом первоочередной роли препаратов по влиянию на симптомы и будущие риски. Так препаратами первого ряда рассматриваются бронхолитики, однако при необходимости могут назначаться и другие группы препаратов, в частности ингаляционные кортикостероиды (рис. 3).

В случае неэффективности стартовой терапии рекомендуется использовать препараты второго ряда (рис. 4).

При неэффективности или невозможности использования препаратов первого и второго ряда возможно назначение альтернативных медикаментов (рис. 5).

В таблице 5 суммированы рекомендации по выбору медикаментозной терапии ХОБЛ стабильного течения с учетом выделяемых групп

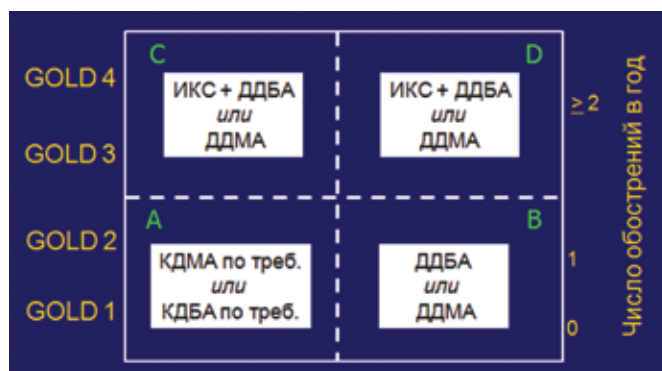


Рисунок 3. Препараты первого ряда для терапии стабильной ХОБЛ



Рисунок 4. Препараты второго ряда для терапии стабильной ХОБЛ



Рисунок 5. Альтернативные препараты для терапии стабильной ХОБЛ

Таблица 5. Лечение стабильной ХОБЛ: фармакотерапия (препараты приводятся в алфавитном порядке и, поэтому, необязательно в порядке приоритета назначения)

Пациент	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда	Альтернативные средства
A	КДМА по требованию или КДБА по требованию	ДДМА или ДДБА или КДБА и КДМА	Теофиллин
B	ДДМА или ДДБА	ДДМА и ДДБА	КДБА и/или КДМА Теофиллин
C	ИКС+ ДДБА или ДДМА	ДДМА и ДДБА	Ингибиторы ФДЭ-4 КДБА и/или КДМА Теофиллин
D	ИКС+ ДДБА или ДДМА	ИКС и ДДМА или ИКС + ДДБА и ДДМА или ИКС + ДДБА и ингибитор ФДЭ-4 или ДДМА и ДДБА или ДДМА и ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДМА Теофиллин

пациентов на основе комплексной оценки.

Как видно из представленных данных, у врача появляется больше возможности выбора наиболее адекватной терапии в каждой конкретной ситуации на различных, в том числе, ранних стадиях заболевания.

Обострения ХОБЛ – это острое состояние, которое характеризуется ухудшением респираторных симптомов у пациента, выходящими за пределы обычных ежедневных колебаний и требующее коррекции медикаментозной терапии [4; 46].

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются вирусные инфекции верхних дыхательных путей и инфекция трахеобронхиального дерева. Диагноз основывается исключительно на клинической картине и жалобах пациента на изменение симптомов, выходящее за пределы их обычных колебаний день ото дня.

При наличии обострения ХОБЛ необходимо оценить степень тяжести. Наряду с клиническими проявлениями используются дополнительные лабораторно-инструментальные методы. Среди них наиболее значимые: пульсоксиметрия и анализ газов артериальной крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, клинический анализ крови, исследование мокроты на возбудителя (не во всех случаях).

Цель лечения заключается в минимизации влияния текущего обострения и профилактики развития последующих обострений [4].

Среди медикаментозных препаратов предпочтительными для лечения обострения ХОБЛ являются короткодействующие бета₂-агонисты, в сочетании с короткодействующими антихолинергическими средствами или без них.

Системные кортикостероиды и антибиотики позволяют уменьшить период восстановления, улучшить функцию легких (ОФВ₁) и снизить гипоксемию артериальной крови (РаО₂), а также

риск раннего рецидива, неэффективности лечения и длительность госпитализации. Антибиотики назначаются пациентам с признаками респираторной инфекции, выбор препаратов производится с учетом локальной инфекционной ситуации, предполагаемого возбудителя обострения у конкретного пациента. На начальном этапе чаще антибактериальные препараты назначаются эмпирически, при нетяжелом обострении предпочтение отдается ампинопенициллинам в сочетании или нет с клавуланатом, а также макролидами. При более тяжелом течении обострения, необходимости проведения вентиляционной поддержки антибактериальные препараты выбираются с учетом возможного риска наличия грамотрицательных бактерий кишечной группы и *P. Aeruginosa*.

Немаловажным в лечении обострений является проведение неинвазивной вентиляции, способной корректировать респираторный ацидоз, уменьшать частоту дыхательных движений, интенсивность одышки, а также сокращать сроки госпитализации (уровень доказательности А). С учетом индивидуальных особенностей пациента определяются показания для проведения как неинвазивной, так и инвазивной вентиляции [4; 47].

Важным пунктом в последней редакции программы GOLD (revised 2011) является активное выявление и последующее лечение коморбидных состояний. ХОБЛ часто сосуществует с другими (сопутствующими) болезнями, способными значимо повлиять на прогноз. В целом, наличие сопутствующих заболеваний не должно влиять на лечение ХОБЛ, а сопутствующие заболевания следует лечить так, будто у пациента нет ХОБЛ [4].

Сердечно-сосудистые заболевания (в том числе ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия) – основные сопутствующие

состояния при ХОБЛ. Важно помнить, что кардиоселективные бета-адреноблокаторы не противопоказаны при ХОБЛ [4; 48].

Таким образом, резюмируя изменения в программе GOLD 2011 года, можно заключить, что в современных условиях ХОБЛ – это в значительной степени предотвратимое заболевание, в связи с чем его профилактика должна быть приоритетным направлением.

Для подтверждения диагноза ХОБЛ при наличии соответствующих респираторных симптомов необходимо провести спирометрию. Обнаружение постбронходилатационного отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,70 свидетельствует о наличии ограничения воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ.

Степень тяжести ХОБЛ оценивается на основе выраженности клинических симптомов с применением стандартизованных опросников, степени ограничения воздушного потока, риска обострений и наличия сопутствующих заболеваний.

Комплексная оценка симптомов и риска обострений учетом индивидуальных особенностей пациента является необходимым условием для определения объема фармакологических и немедикаментозных воздействий на ХОБЛ.

Легочная реабилитация и поддержание физической активности пациентов – неотъемлемый компонент комплексных лечебных мероприятий.

Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация их влияния на состояние здоровья и предотвращение развития последующих обострений.

Активное выявление и соответствующее лечение коморбидных состояний значимо влияет на улучшение качества жизни пациентов, выживаемость и уменьшение смертности от ХОБЛ.

Список литературы находится в редакции



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Образовательные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|------------------------------|----------------------------|--|
| □ Кардиология | □ Акушерство и гинекология | □ Педиатрия (гастроэнтерология) |
| □ Гастроэнтерология | □ Фтизиатрия | □ Педиатрия (догоспитальная помощь) |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | □ Педиатрия (кардиология) |
| □ Химиотерапия и антибиотики | □ Стоматология | □ Педиатрия (неврология и нейрогенетика) |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|----------------------|----------------------------|---------------------|
| □ Кардиология | □ Стоматология | □ Гастроэнтерология |
| □ Внутренние болезни | □ Клиническая фармакология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПЕРИОД ДОКУМЕНТОВ	Дата принятия	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Беродуал. Преимущества комбинированной ингаляционной бронхорасширяющей терапии



Степанян И.Э.
ЦНИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

Потребность назначения бронхорасширяющих средств возникает у пациентов, страдающих острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, которые сопровождаются нарушением проходимости дыхательных путей. Арсенал бронхорасширяющих средств составляют препараты трех фармакологических групп: β -адреноагонисты, антихолинергики и метилксантины. Преимущества и недостатки препаратов каждой из названных групп хорошо известны и должны учитываться при выборе лечения у конкретного пациента. Довольно часто действия одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения эффекта, и возникает потребность в одновременном назначении бронхолитиков, обладающих разными механизмами действия. Выбор комбинации препаратов всегда должен учитывать не только синергизм действия, но и возможность усиления нежелательных эффектов от совместного применения различных средств. Так, например, хорошо известна возможность усиления кардиотоксического эффекта при одновременном назначении β -адреноагонистов и метилксантинов. Важен выбор оптимального способа введения бронхолитика, и в этом плане несомненно преимущество ингаляционного пути, который приемлем для β -адреноагонистов и антихолинергических средств. К тому же назначение комбинированной терапии должно быть оправдано с точки зрения удорожания лечения.

Примером удачной комбинации бронхорасширяющих средств для ингаляционного применения является Беродуал, содержащий селективный β_2 -адреномиметик фенотерола гидробромид и блокатор М-холинорецепторов ипратропия бромид. Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, он предупреждает развитие бронхоспазма, обусловленного воздействием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов. Препарат также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Кроме того, высокие дозы фенотерола усиливают мукоци-

лиарный транспорт. Фенотерол также проявляет свойства стимулятора дыхания. Влияние фенотерола на сердечную деятельность, проявляющееся увеличением частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено стимуляцией β -адренорецепторов сердца и в терапевтических дозах выражено незначительно. Ипратропия бромид эффективно устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию бронхиальных желез. При ингаляционном введении препарат вызывает бронходилатацию, обусловленную, главным образом, локальным, а не систем-

ным антихолинергическим действием. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Идея создания комбинированного бронхолитика, два компонента которого оказывали бы действие на различные механизмы бронхоспазма, оказалась удачной и обеспечила успешное использование препарата на протяжении многих лет.

Свойства Беродуала были всесторонне изучены в многочисленных исследованиях, большинство из которых были проведены в

первые годы его применения.

Было показано, что комбинация фенотерола гидробромида/ипратропия бромида у больных бронхиальной астмой в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 мес., и не вызывала тахифилаксии [1].

Сравнение результатов как разового применения, так и длительного лечения салбутамолом и комбинацией фенотерола гидробромида/ипратропия бромида пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выявило преимущество комбинированного препарата, который демонстрировал лучшую эффективность (уменьшение кашля, одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитика) и compliance пациентов [2-4].

Способность Беродуала уменьшать выраженность индуцированного кашля как у здоровых добровольцев, так и у астматиков, оказалась более выраженной по сравнению с ипратропием и окситропием [5].

Сравнение эффективности комбинированных препаратов фенотерола гидробромида/ипратропия бромида, содержащих различные дозы компонентов (Беродуала – 50 мкг фенотерола, 20 мкг ипратропия и Дуовента – 100 мкг и 40 мкг соответственно) у больных со стабильной бронхиальной астмой было проведено с целью определения оптимального режима дозирования. Результаты применения обоих препаратов по 2 дозы 4 раза в день в течение 3-х месяцев показали идентичность влияния обоих препаратов на показатели пикфлоуметрии и спирографии [6].

Трехмесячное применение фенотерола гидробромида/ипратропия бромида (Дуовент) у пациентов с ХОБЛ старше 60 лет показало отчетливое уменьшение симптомов, улучшение показателей бронхиальной проходимости, отсутствие тахифилаксии и выраженных нежелательных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [7].

В нашей стране опыт применения Беродуала имеет более чем четвертьвековую историю. Препарат зарекомендовал себя как безопасное и высокоэффективное бронхорасширяющее средство [8-9].

Основными показаниями для назначения Беродуала (как следует из инструкции по применению препарата) являются: «профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), хронического бронхита.

Нарушение проходимости дыхательных путей, обусловленное воспалением, наблюдается не только при таких широко распространенных и детально изученных с точки зрения механизмов развития бронхиальной обструкции болезнях, как ХОБЛ и БА, но и при ряде других заболеваний. Бронхообструктивный синдром, обусловленный параспецифическим воспалением, возникает при остром бронхите, пневмонии, активном туберкулезе легких и его остаточных изменениях, экзогенном аллергическом альвеолите, легочных эозинофилиях, саркоидозе органов дыхания. Проблеме изучения нарушений проходимости бронхов при вышеперечисленных заболеваниях уделяют не-

заслуженно мало внимания, а в медицинской практике вопрос о необходимости бронхорасширяющей терапии возникает только в случаях резко выраженных нарушений, приводящих к дыхательной недостаточности.

Многолетний практический опыт применения Беродуала свидетельствует о том, что помимо упомянутых в инструкции заболеваний, препарат высокоэффективен и при ряде других состояний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией. Беродуал также мог бы найти применение для лечения бронхообструктивного синдрома, выявляемого при многих заболеваниях органов дыхания, не включенных в список показаний для назначения препарата.

В целой серии работ было показано, что при остром бронхите довольно часто наблюдаются бронхообструктивные нарушения, и для их быстрого устранения целесообразно назначение короткодействующих β -агонистов или комбинации фенотерола/ипратропия [10-13].

Обструкция мелких бронхов – одна из серьезных причин затяжного течения пневмонии. В случаях нарушения бронхиальной проходимости затяжное течение пневмонии встречается в 2,6 раза чаще, чем у больных с нормальной проходимостью дыхательных путей [14,15].

Бронхообструктивный синдром встречается не менее чем у 1/3 больных туберкулезом, не имеющих сопутствующих бронхообструктивных заболеваний [16]. Было показано, что использование в комплексном лечении больных туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом ингаляций Беродуала уменьшает выраженность респираторных симптомов, ведет к существенному увеличению ОФВ₁,

позволяет ускорить абациллирование мокроты на 14,8-16,8%, повышает показатель качества жизни пациентов на 19,6-29,6% [17,18].

Наиболее частыми и выраженными расстройствами механики дыхания у больных саркоидозом органов дыхания является нарушение проходимости бронхов и распределения воздуха в легких, которые играют важную роль в снижении вентиляционной способности легких и повышении энергозатрат на вентиляцию. Уменьшение показателя $ОФВ_1$ было выявлено у 20,4% больных активным саркоидозом органов дыхания [19].

Признаки нарушения проходимости дыхательных путей, выражавшиеся в снижении отношения $ОФВ_1/ЖЕЛ$ при различных клинических вариантах экзогенного аллергического альвеолита птицеводов были выявлены у 13-36% пациентов, причем снижение это было существенным – в пределах $55,2 \pm 10,8\%$ – $56 \pm 14,2\%$ [20].

Таким образом, накопленный к настоящему моменту опыт использования Беродуала и сведения о наличии нарушений проходимости дыхательных путей при ряде заболеваний органов дыхания позволяют расширить список показаний для назначения препарата и включить в него острый бронхит, пневмонию, туберкулез легких и экзогенные аллергические альвеолиты, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом.

Создатели Беродуала регулярно модифицируют формы его выпуска с учетом требований времени. В соответствии с современными нормами экологической безопасности в конце

XX века был разработан новый ДАИ – Беродуал Н, содержащий в качестве пропеллента безвредный для озонового слоя тетрафторэтан. Многочисленные сравнительные исследования фреонового и бесфреонового ДАИ Беродуала не выявили существенных различий их эффективности и безопасности для пациентов [21-23]. К тому же ДАИ нового поколения не оказывают охлаждающего действия на слизистую дыхательных путей, которое было свойственно фреонсодержащим ингаляторам.

Безусловным достоинством Беродуала является возможность применения его в виде раствора для ингаляций с помощью небулайзера. Небулайзерные ингаляции раствора Беродуала широко используют в интенсивной терапии пациентов с обострениями бронхиальной астмы и ХОБЛ любой тяжести, а также назначают для планового лечения в случаях, когда пациенты не могут полноценно использовать дозированный ингалятор (маленькие дети, пациенты преклонного возраста и пр.) [24, 25]. Показания для применения раствора Беродуала через небулайзер возникают в случаях необходимости применения высоких доз бронхолитиков, затруднения координации вдоха и впрыскивания лекарства из ДАИ, при $ОФВ_1 < 1$ л или при субъективном предпочтении небулайзера. Использование небулайзерных ингаляций по сравнению с ДАИ на 40% повышает проникновение препарата в дыхательные пути, высокоэффективно и позволяет существенно уменьшить финансовые затраты на лечение, особенно у пациентов с тяжелой ХОБЛ [26].

Беродуал удобен для применения как в клинической, так и в амбулаторной практике. Высокий уровень безопасности Беродуала делает возможным его широкое использование и у детей младшего возраста, и у пожилых пациентов [27].

Беродуал можно применять при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. После ингаляции препарата даже в высоких дозах, как правило, не отмечается кардиотоксических реакций. Результаты проведения небулайзерной терапии Беродуалом у пациентов с обострениями бронхиальной астмы и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь) показали, что препарат не оказывал заметного кардиотоксического действия [28].

Имеется опыт успешного применения небулайзерных ингаляций Беродуала у больных ХОБЛ, находившихся на ИВЛ [29].

Безопасность применения Беродуала доказана результатами многих исследований, тем не менее, необходимо помнить об особенностях лекарственных взаимодействий, наличии ряда противопоказаний к применению препарата и возможности возникновения нежелательных эффектов.

Компоненты Беродуала хорошо совместимы между собой в ДАИ и растворе для небулайзера. Одновременное применение других β -адреномиметиков, антихолинергических средств системного действия, ксантиновых производных (например, теофиллина) может усиливать не только бронхорасширяющее действие, но и побочные эффекты Беродуала. Возможно значи-

тельное ослабление бронхорасширяющего действия Беродуала при одновременном применении β -адреноблокаторов. Гипокалиемия, связанная с применением β -адреномиметиков, может быть усилена одновременным применением ксантиновых производных, стероидов и диуретиков. Этому факту следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови. Следует с осторожностью назначать β -адренергические средства пациентам, получающим ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты могут усиливать действие β -адренергических средств. Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, усиливают влияние β -адренергических средств на сердечно-сосудистую систему. Совместное применение Беродуала с глюкокортикостероидами увеличивает эффективность терапии.

Беродуал нежелательно назначать пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тахиаритмией, повышенной чувствительностью к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным препаратам или другим компонентам препарата. С осторожностью

следует назначать препарат при закрытоугольной глаукоме, коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарном диабете, недавно перенесенном инфаркте миокарда, тяжелых органических заболеваниях сердца и сосудов, гипертиреозе, феохромоцитоме, гиперплазии предстательной железы, обструкции шейки мочевого пузыря, муковисцидозе, в 1-м триместре беременности, в период грудного вскармливания. Следует учитывать возможность ингибирующего влияния Беродуала на сократительную активность матки.

Наиболее частыми нежелательными эффектами являются тремор рук, нервозность, сухость во рту и изменение вкуса; реже отмечаются головная боль, головокружение, тахикардия, особенно у пациентов с отягощающими факторами.

Симптомы передозировки Беродуала обычно бывают связаны с избыточной стимуляцией β -адренорецепторов под действием фенотерола. Наиболее вероятно появление учащенного сердцебиения, мелкого тремора скелетной мускулатуры, артериальной гипотензии, увеличения разницы между систолическим и диастолическим АД, экстрасистолии, стенокардии, аритмии и чувства приливов крови к лицу, усиления бронхообструкции. Применение фенотерола в высоких дозах может приводить к стимуляции β_1 -адренорецепторов, воздействовать на обмен веществ: вызывать липолиз, гликогенолиз, гипергликемию и гипокалиемию (за счет повышенного поглощения калия скелетной мускулатурой), угнетать сократительную активность матки. Возможные симптомы

передозировки, обусловленные ипратропия бромидом (такие как сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо и транзиторны, что объясняется широким терапевтическим диапазоном доз этого препарата и его местным применением.

Лекарственные формы Беродуала постоянно совершенствуются с учетом изменяющихся требований медицинской практики. Наряду с переходом на бесфреоновые формы ДАИ развивается направление по созданию оригинальных беспропеллентных дозирующих систем, например, Респимат. Изучение эффективности ингаляционной терапии Беродуалом у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ с использованием Респимата в сравнении с фреоновым ДАИ показало, что профиль безопасности при использовании обоих ингаляционных устройств был одинаков, а эффект от введения 50 мкг фенотерола/20 мкг ипратропия через Респимат был эквивалентен таковому от вдвое большей дозы, введенной с помощью ДАИ, т.е. была доказана высокая экономическая эффективность применения нового ингаляционного устройства [30-31].

Многолетний опыт использования Беродуала у больных с бронхообструктивными заболеваниями дает основание утверждать, что, несмотря на появление новых комбинаций бронхолитиков длительного действия, этот оригинальный комбинированный препарат не утратил своего значения и еще надолго останется в клинической и амбулаторной практике.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликована в журнале «Трудный пациент»

Доклад рабочей группы ERS (ЕРО – Европейского Респираторного Общества) Руководство по ведению связанной с работой астмы

X. Baur, T. Sigsgaard, T.B. Aasen, P.S. Burge, D. Heederik, P. Henneberger, P. Maestrelli, J. Rooyackers, V. Schlünssen, O. Vandenplas и D. Wilken от имени Рабочей группы ERS (Европейского Респираторного Общества) по ведению профессиональной астмы.

Связанная с работой астма, включающая в себя профессиональную астму и профессионально-усугубленную астму (уже существующую астму, симптомы которой прогрессируют под воздействием производственных факторов), стала одним из наиболее распространенных профессиональных заболеваний органов дыхания. Данное руководство направлено на обновление гигиенических нормативов профессиональной медицины, способствуя межгосударственной гармонизации законодательства и снижению социально-экономического бремени этого заболевания.

Систематический литературный поиск производился по пяти ключевым вопросам: диагностика; факторы риска; исходы различных вариантов ведения; медицинский скрининг и наблюдение; контролирование производственных факторов для первичной профилактики. Два эксперта просмотрели каждый из 1329 отобранных документов по шкале Шотландской межуниверситетской сети по созданию руководств и рассортировали утверждения по шкале в соответствии с трехзвездочной системой Королевского колледжа врачей общей практики.

Рекомендации были сделаны на основе научно обоснованных доказательных утверждений, которые включают в себя следующие основные научно обоснованные пункты. 1) Рекомендуется комплексный диагностический подход с учетом индивидуальных специфических аспектов. 2) Раннее выявление и диагностика необходимы для своевременных и надлежащих профилактических мер. 3) Должна применяться стратифицированная стратегия медицинского скрининга и программа наблюдения для работников с повышенным риском. 4) Везде, где возможно, необходимо достигать устранения воздействия этиологического фактора, что ведет к лучшим результатам для здоровья. При невозможности устранения фактора, следующим, вторым лучшим вариантом будет снижение воздействия, в то время как респираторы имеют ограниченное значение. 5) Элиминация/устранение воздействия должно быть предпочтительным подходом в первичной профилактике.

ВВЕДЕНИЕ

Что такое астма, связанная с работой?

К астме, связанной с работой, относят профессиональную астму и профессионально-усугубленную астму (рис. 1). Профессиональная астма – это заболевание, характеризующееся наличием различной степени ограничения воздушного потока и/или гиперчувствительностью дыхательных путей, ассоциированной с воспалением, развивающиеся от воздействия факторов и условий определенной производственной среды, а не раздражителей за пределами рабочего места [1]. Профессиональная астма включает: иммуноглобулин (Ig) Е-опосредованную астму после латентного периода; раздражающего характера астму с или без латентного периода, включая реактивный синдром дисфункции дыхательных путей, возникающий в результате высокого уровня воздействия; и астму в результате специфических производственных агентов с неизвестным патомеханизмом, зачастую также имеющую латентный период (рис. 1) [2].

Профессионально-усугубленная астма характеризуется ухудшением со стороны уже существующей астмы (например, снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) или провокационной дозой метахолина, приводящей к 20% снижению $ОФВ_1$ ($ПД_{20}$) или увеличением сопротивления дыхательных путей, количества применяемых медикаментов против астмы или частоты и/или тяжести приступов астмы) при воздействии факторов и условий определенной производственной среды, а не раздражителей за пределами рабо-



Рисунок 1. Астма, связанная с работой и ее подгруппы. IgE: иммуноглобулин E.

чего места. Работник имеет сопутствующую историю астмы, которая не была вызвана воздействием факторов на рабочем месте. Ухудшение, как правило, вызывается профессиональным раздражителем (например, несенсибилизированными, т.е. не повышающими чувствительность парами) [3].

Есть также работники с уже имеющейся астмой, которые после латентного периода испытывают ухудшение со стороны астмы при регулярном ежедневном воздействии агентов, которые в других случаях вызывают IgE-опосредованную аллергию. Эти работники включаются в группы профессиональной астмы или профессионально-обусловленной астмы, в зависимости от национальных правил и определений данного случая.

О некоторых производственных агентах, являющихся потенциальными причинами профессиональной астмы, в частности высокой концентрации сварочного аэрозоля, изоцианатов, электролизате и ряде других вредных производственных агентов (например, алюминий, кадмий, металлы, аммиак, окружающий табачный дым, древесная пыль, хлопок и эндотоксины) также сообщается, что они вызывают хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), в отсутствие какой-либо острой симптоматики для предположения диагноза астмы [4–11]. Очевидно, что у некоторых работников с подозрением на профессиональную астму преобладание обструкции дыхательных путей дает больше оснований предполагать ХОБЛ [12]. Некоторым длительный период времени без воздействия агентов помогает улучшить состояние, но некоторым – нет. Патология у работников с преимущественной обструкцией дыхательных путей неизвестна. Кроме того, симптомы астматиков, не уменьшающиеся в течение выходных или праздников, могут указы-

вать на прогрессирующее течение, а могут совпадать с симптомами и стойкой обструкцией дыхательных путей, типичных для пациентов ХОБЛ [12]. Астма и ХОБЛ истолкованы как различные физиологические состояния [6] или как различные проявления одного и того же поражения дыхательных путей [5]. Соответствующие клинические находки и приведенные рекомендации также применимы к профессиональной обструкции дыхательных путей, что подтверждает группа с изменением диагнозов, равно как и некоторое перекрытие между профессиональной астмой и профессиональной ХОБЛ [3; 13–18].

Недавно BLANK и TOREN [19] был проведен анализ литературы и было установлено, что риск быть отнесенным к ХОБЛ оценивается в 15%, что свидетельствует о том, что профессиональные причины этих нарушений, как правило, упускаются из виду при обычной диагностике. Неверная диагностика в основном связана с недостатком специфических диагностических тестов, отсутствием приступов удушья и частой сопутствующей привычкой к курению в качестве основных факторов. SALVI и BARNES сообщают похожие цифры в своем обзоре, базирующемся в основном на работах BEHRENDT [21], LAMPRECHT и соавт. [22], ULVESTAD и соавт. [23], BERGDahl и соавт. [10], HNIZDO и соавт. [18] и WEINMANN и соавт. [24]. Некоторые другие состояния, имеющие некоторое перекрытие с астмой, представляют собой факторы риска для профессиональной астмы, в том числе эозинофильный бронхит, астмоподобные симптомы и связанный с работой ринит [2]. Так как вышеупомянутые профессиональные нарушения с перекрытием не подвергались детальным научным исследованиям, данное руководство будет сфокусировано на связанной с работой астме.

Ключевой вопрос 1: Как диагностируются случаи связанной с работой астмы и как они должны диагностироваться?

Сопутствующие вопросы: Что такое чувствительность и специфичность диагностических тестов для определения профессиональной астмы? Вызывает ли рабочее место связанную с работой астму? Что вызывает связанную с работой астму?

Утверждения:

В клинических условиях анкеты для определения симптомов хрипов и одышки, которые улучшаются за выходные или праздничные дни, имеют высокую чувствительность, но относительно низкую специфичность для связанной с работой астмы (**) [39–45].

Многие работники с астмой, связанной с работой, имеют повышенный уровень неспецифической бронхальной гиперреактивности, например на метахолин или гистамин. Тем не менее, нормальное значение не может быть использовано для исключения связанной с работой астмы, так как существует множество сообщений о нормальной бронхальной гиперреактивности в течение 24 часов от воздействия у работников с подтвержденной профессиональной астмой (***) [26; 46; 47].

Чувствительность и специфичность последовательной пикфлоуметрии для диагностики связанной с работой астмы высоки (***) [48].

Тесты для сравнения функции легких до и после рабочей смены могут рекомендоваться для подтверждения или исключения связанной с работой астмы (**) [49–51].

Изменения в неспецифической бронхальной гиперреактивности на работе и вне работы отдельно от прочего имеют умеренный уровень специфичности и чувствительности для диагностики (**) [52–55].

Кожные пробы и специфические измерения IgE являются высокочувствительными для определения сенсibilизации по 1 типу и профессиональной астмы, вызванной агентами с высоким молекулярным весом, но они не специфичны для диагностики профессиональной астмы (***) [26; 43; 56; 57].

Кожные пробы и специфические измерения IgE чувствительны при определении сенсibilизации 1 типа и профессиональной астмы, вызванной кислотными ангидридами и некоторыми активными красителями, но имеют низкую специфичность в диагностике профессиональной астмы (**) [58–61].

Тщательно контролируемый специфический ингаляционный провокационный тест (SIC) является наиболее близким к золотому стандарту тестом для определения множества агентов, вызывающих профессиональную астму (*) [46].

Отрицательный специфический ингаляционный провокационный тест у работника при прочих хороших доказательствах профессиональной астмы не достаточен для исключения диагноза (**) [49; 50; 55; 62–67].

Повышение уровня эозинофилов в мокроте на >1% после специфического ингаляционного провокационного теста или воздействия рабочего места поддерживает диагноз профессиональной астмы, если ОФВ₁ снижается <20% (*) [55].

Наличие или отсутствие повышения эозинофилов в мокроте не играет роли при отборе или исключении тех, кто, возможно, имеет связанную с работой астму (**) [55; 68–72].

В клинических условиях нахождение нормальной фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе не может быть использовано для исключения профессиональной астмы (**) [62; 73–75].

Комментарии:

Представленные утверждения в основном базируются на руководствах Британского исследовательского фонда профессиональной медицины [46], совместимы с обзором Агентства исследований и оценке качества медицинского обслуживания [26] и руководствами Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3]. Доказательства для последовательного измерения пиковой скорости выдоха взяты из научно обоснованного обзора [48] и совместимы с мета-анализом Агентства исследований и оценке качества медицинского обслуживания.

Диагностика связанной с работой астмы

Среди диагностических тестов выделяют тесты, которые отделяют астму от нормы и других заболеваний легких, тесты, которые определяют рабочее место как причину респираторных симптомов, и тесты, определяющие агент, вызвавший профессиональную астму. Степень требуемого доказательства зависит от последствий развития профессиональной астмы для конкретного работника. Если работник вероятнее всего потеряет работу, то диагноз профессиональной астмы должен быть подтвержден физиологически и должен быть определен специфический агент, вызвавший профессиональную астму [76; 77]. Если возможно перемещение работника из-под воздействия без потери дохода и перспектив, то точность диагноза не так важна. Критерии юридических компенсаций могут варьировать между различными администрациями. Работники могут иметь подтвержденную профессиональную астму, вызванную сенсibilизирующим агентом, но могут не отвечать критериям компенсации в отдельных странах; управление этим типом случаев может быть затруднительным.

Тесты, отделяющие астму от нормы и других заболеваний легких

Спирометрия и тесты на обратимость, повышение суточных колебаний пиковой скорости выдоха, эозинофилия мокроты и выдыхаемый оксид азота все вместе помогут подтвердить астму, но могут быть

нормальными у пациентов с профессиональной астмой, подтвержденной специфическими провокационными тестами. Не существует измерений функции легких или воспалительного маркера, достаточно чувствительного, чтобы исключить профессиональную астму, подозреваемую по истории/анамнезу (Т.В. Aasen; Личные коммуникации) [26].

Тесты, определяющие рабочее место как причину респираторных симптомов

Респираторные симптомы, которые улучшаются после нескольких дней вне работы или во время праздников, являются лучшим методом скрининга возможной профессиональной астмы; положительный ответ не специфичен, так как диагноз профессиональной астмы подтверждается ~ у 50% работников с хрипами и улучшением после нескольких дней вне работы. Измерение функции легких и связь с воздействием на работе являются лучшим методом подтверждения профессиональной астмы. Это может быть проведено, только если пациент все еще подвергается воздействию вероятной причины симптомов на работе, поэтому этот тест должен быть первым подтверждающим тестом. Последовательное измерение пиковой скорости выдоха по дням на работе и вне работы является лучшим методом контроля и рекомендовано всеми руководствами [48]. Внимание к деталям очень важно. Минимальным критерием будет ≥ 3 недель при обычном рабочем воздействии с измерением как минимум 4 раза в день, или 8 рабочих дней и 3 дня отдыха с 2-часовым измерением, лечение остается постоянным. Измерение ОФВ₁ до и после смены и изменения неспецифической бронхиальной гиперреактивности после 2-недельного отстранения от работы – менее чувствительны и менее специфичны, чем последовательное измерение пиковой скорости выдоха. Провокации воздействием рабочего места являются альтернативными, не стандартизированы и не имеют внешнего подтверждения [78].

Тесты, определяющие агент, вызвавший профессиональную астму

Нахождение IgE специфично для хорошо изученных производственных аллергенов, но недостаточно одного этого для диагностики профессиональной астмы, так как сенсибилизация встречается чаще, чем болезнь. Тем не менее, при наличии специфичного IgE у работника с подтвержденной профессиональной астмой достаточно измерений с места работы для определения специфической причины. Специфические ингаляционные провокационные тесты являются лучшим методом подтверждения специфической причины профессиональной астмы, когда измерения на работе невозможны или измерение специфического IgE недоступно, а также во многих случаях агентов с низким молекулярным весом. Существуют ложноотрицательные специфические ингаляционные провокационные тесты, они были обнаружены в 29 случаях из 65 пациентов с астмой или ринитом и яркой историей ухудшения на рабочем ме-

сте, в исследованиях, использующих провокацию воздействием рабочего места после отрицательных специфических ингаляционных провокационных тестов [67]. Контролируемое возвращение к работе либо с провокациями на рабочем месте (тем, у кого тяжелые симптомы) или с неконтролируемым измерением пиковой скорости выдоха по дням на работе и вне работы полезно, когда профессиональная астма вероятна и специфические ингаляционные провокационные тесты отрицательны.

Рекомендации

Рекомендации для ключевого вопроса 1 данного руководства представлены в таблице 1.

Ключевой вопрос 2: Каковы факторы риска (работника и воздействия) для плохого исхода?

Сопутствующие вопросы: Оказывают ли влияние на прогноз следующие восемь факторов, присутствующие на момент постановки диагноза: функция легких, продолжительность воздействия, атопический статус, курение, пол, возраст, агент, закономерность специфических ингаляционных провокаций?

Утверждения

Для ссылок и комментариев смотри MAESTRELLI и соавт. [79].

Значительный объем данных показывает, что чем ниже объем легких, чем выше неспецифическая бронхиальная гиперреактивность или чем сильнее астматический ответ на специфические ингаляционные провокации на момент диагноза, тем выше факторы риска неблагоприятного результата профессиональной астмы (**).

Значительный объем данных указывает на то, что более длительное симптоматическое воздействие агентов приводит к худшему результату профессиональной астмы (**).

Не существует никакой связи между атопией и исходом профессиональной астмы (***).

Курение на момент диагноза не влияет на исход профессиональной астмы. Хотя известно, что отказ от курения благоприятен для прогноза астмы как таковой, но курение на момент диагноза, по всей видимости, не оказывало существенного влияния на прогноз (**).

Незначительный объем данных учитывает пол в исходах профессиональной астмы и эти сведения противоречивы (*).

Достаточный объем данных указывает, что более старший возраст пациента связан с худшим прогнозом профессиональной астмы (**).

Значительный объем данных показывает, что тип агента, вызывающего профессиональную астму, влияет на ее исход. Агенты с высокой молекулярной массой вызывали более продолжительную бронхиальную гиперреактивность, по сравнению с аллергенами с низким молекулярным весом (**).

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 1. Рекомендации для ключевого вопроса 1: Как диагностируется связанная с работой астма и как она должна диагностироваться?

Рекомендации	Сила рекомендации	Уровень доказательности
Профессиональная астма должна быть подтверждена объективными физиологическими тестами, в случае аллергического патогенеза иммунологическими тестами	Сильная	Высокий
Всех взрослых с новыми, рецидивирующими или ухудшающимися симптомами астмы, хронической обструктивной болезнью легких или ринитом необходимо спрашивать об их работе, материалах, с которыми они работают и о том, есть ли улучшение вне работы	Сильная	Высокий
В случае неаллергической (раздражения) астмы, врач должен рассмотреть возможность интенсивного воздействия раздражителя на рабочем месте как соответствующего патогенетического фактора	Сильная	Низкий
Если после полного расследования диагноз остается сомнительным, для последующей оценки потребуется специалист, включая мониторинг спирометрии, последовательное измерение пиковой скорости выдоха или спирометрии, измерение неспецифической бронхиальной гиперреактивности и аллергологическое тестирование	Сильная	Низкий
Тестирование специфической бронхиальной гиперреактивности рекомендуется для уточнения диагноза профессиональной астмы, если появляется новый агент или если это необходимо для лечения конкретного работника. Тестирование должно проводиться в центре, имеющем опыт проведения тестирования неспецифической бронхиальной гиперреактивности	Сильная	Низкий
Мы рекомендуем контролируемые провокации на рабочем месте, если специфическое провокационное тестирование сомнительно или невозможно	Сильная	Низкий

В связи с небольшим числом документов с соответствующими находками пока неясно, будет ли картина астматического ответа влиять на прогноз профессиональной астмы (*).

Комментарии

Исход профессиональной астмы после постановки диагноза чаще плохой. Определение факторов, связанных с худшим исходом, может помочь: в планировании соответствующего ведения этой болезни; определению ее прогноза; и в оценке стойких нарушений, возникающих вследствие производственного воздействия. Вопрос факторов, связанных с исходом профессиональной астмы, рассматривался в недавних руководствах, но без системного подхода. Американский колледж врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3], Британский исследовательский фонд профессиональной медицины [47] и Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания [26] согласны, что длительное симптоматическое воздействие обуславливает худший исход профессиональной астмы. Британский исследовательский фонд профессиональной медицины [47] пришел к выводу, что лучшие результаты функции легких при диагностике приводят к лучшему исходу профессиональной астмы. Данный вопрос не рассматривался Американским колледжем врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3] и Агентством исследований и оценки качества

медицинского обслуживания [26]. Американский колледж врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3] выявил, что пациенты, сенсibilизированные агентами с высоким молекулярным весом, имеют более стойкую неспецифическую гиперреактивность бронхов.

Настоящей Рабочей группой были рассмотрены специфические факторы с целью выделить соответствующее им влияние на прогноз профессиональной астмы. Факторами явились: функция легких на момент диагностики, продолжительность воздействия, атопический статус, статус курильщика на момент диагностики, пол, возраст, тип агента и картина астматических реакций исходя из специфической ингаляционной провокации. Утверждение по причинным агентам согласуется с выводами Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3]. Оно не было включено в заключения Британского исследовательского фонда профессиональной медицины [47] и Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания [26]. Атопия, курение, возраст, пол и астматический образец после специфической ингаляционной провокации не включались в заключения Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3], Британского исследовательского фонда профессиональной медицины [47] и Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания [26]. Более детальные комментарии по каж-

дому утверждению были представлены MAESTRELLI и соавт. [79].

Рекомендации

Рекомендации для ключевого вопроса 2 данного руководства представлены в таблице 2.

Ключевой вопрос 3: Каковы результаты различных вариантов управления при развившемся заболевании?

Сопутствующие вопросы: Каковы последствия постоянного воздействия причинного агента? Возможно ли улучшение симптоматики и функции легких путем фармакологического лечения пострадавших работников с постоянным воздействием агента? Насколько эффективно полное удаление воздействия? Насколько эффективно снижение воздействия через технические средства контроля или перевод пострадавших работников? Насколько эффективно снижение воздействия через средства индивидуальной защиты?

Утверждения

Для ссылок смотри VANDENPLAS и соавт. [80].

Постоянное воздействие агента более вероятно связано с астмой и постоянной неспецифической бронхальной гиперреактивностью, так же как и с ускоренным снижением $ОФВ_1$, по сравнению с полным избеганием воздействия (**).

Существующие в настоящее время доказательства недостаточны, чтобы утверждать, что лечение ингалярованными кортикостероидами и пролонгированными β_2 -агонистами предотвращает долгосрочное ухудшение астмы у пациентов, продолжающих подвергаться воздействию агентов (*).

Профессиональная астма приводит к существенной долгосрочной заболеваемости, т.к. даже после полной элиминации воздействия агента, полное восстановление и обратное развитие неспецифической бронхальной гиперреактивности происходит менее чем у трети пострадавших работников (***).

Снижение воздействия причинного агента может привести к уменьшению симптоматики и улучшению неспецифической бронхальной гиперреактивности, в то же время существуют ограниченные доказательства, что такой подход менее выгоден, чем прекращение воздействия агента (**).

Применение личных средств защиты органов дыхания может привести к улучшению, но не к полному подавлению респираторных симптомов и обструкции дыхательных путей в краткосрочной перспективе (**).

Комментарии

Каковы последствия постоянного воздействия агента?

Систематический обзор, проведенный BEACH и соавт. [26], приводит к выводу, что работники с профессиональной астмой, которые продолжают подвергаться действию агента, продолжают испытывать те же или ухудшающиеся симптомы астмы с тенденцией к сниже-

нию $ОФВ_1$ и усилением неспецифической бронхальной гиперреактивности с течением времени. Данный вопрос не рассматривался специально в руководствах по клинической практике Британского исследовательского фонда профессиональной медицины [47] и Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3].

Мы определили девять исследований, в которых сравнивались эффекты постоянного воздействия агента с эффектами полного отказа от контакта с агентом в одних и тех же популяциях работников с профессиональной астмой [80–89]. В группе, продолжающей подвергаться воздействию агента, симптомы астмы сохранялись почти у всех (93,0% (95% доверительный интервал 86,3%–96,6%)), в то же время в группе отказа от агента (33,7% (95% доверительный интервал 23,6%–45,6%)) наблюдалось излечение астмы. Два исследования сообщили об ухудшении состояния у 10 (59%) из 17 работников, продолжающих подвергаться воздействию, и ни одного случая ухудшения в группе избегающих воздействия [86; 88]. Некоторые исследования, которые сравнивали исходы функциональных показателей, сообщали о снижении $ОФВ_1$ [82; 85; 88] и усилении неспецифической бронхальной гиперреактивности [82; 88] по сравнению с группой с прекращенным воздействием, хотя значительные различия были лишь в одном исследовании [88].

Два ретроспективных когортных исследования зафиксировали значительное снижение $ОФВ_1$ у работников с профессиональной астмой. LIN и соавт. [90] изучали работников с непрерывным воздействием древесной пыли красного кедра по сравнению с контрольной группой работников кедровой лесопилки. ANEES и соавт. [18] изучали пациентов с профессиональной астмой, вызванной различными агентами, и проводили измерения перед тем как удалить воздействие агента.

Есть ли возможность улучшения симптомов и функции легких путем медикаментозного лечения у работников, продолжающих подвергаться воздействию агента?

Эффективность антиастматических лекарств у пациентов с постоянным воздействием агентов не рассматривалась специально в прежде опубликованных руководствах [3; 47] или в систематическом обзоре Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания [26]. Этот вопрос был оценен в одном неконтролируемом интервенционном исследовании [91] и одном ретроспективном когортном исследовании [18]. MARABINI и соавт. [91] сообщают, что по сравнению с исходными значениями, не было значительного ухудшения в исходе астмы у 10 пациентов с профессиональной астмой, вызванной различными агентами и получавших лечение беклометазоном (500 мг дважды в день) и сальметеролом (50 мг дважды в день) за период свыше 3 лет. В противоположность этому ANEES и соавт. [18] сообщают, что снижение $ОФВ_1$ перед изъятием из контакта с агентом, вызывающим профессиональную астму, не поддавалось действию ингаляционных кортикостероидов.

Отчеты о последних случаях лечения омализумабом

Таблица 2. Рекомендации для ключевого вопроса 2: Каковы факторы риска (работника и воздействия) для плохого исхода?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательности
Медицинские работники должны учитывать, что рекомендуется раннее выявление и диагностика связанной с работой астмы, так как более короткий симптоматический период после диагностики связан с лучшим исходом	Сильная	Высокий
Курение и атопия не должны приниматься во внимание при оценке прогнозов с медицинско-правовыми целями	Сильная	Умеренный
Необходимы дальнейшие исследования с целью оценки влияния на исход пола и типа астматического ответа на специфическую бронхиальную провокацию	Сильная	Умеренный

предполагают, что это может существенно улучшить контроль астмы у пациентов с профессиональной астмой, вызываемой мукой, где пациенты продолжали подвергаться воздействию причинного агента [92; 93]; тем не менее, требуются дальнейшие исследования. Существуют свидетельства того, что специфическая иммунотерапия для некоторых агентов с высоким молекулярным весом имела положительный эффект; данный подход ограничен тем, что для большинства профессиональных аллергенов нет стандартизированных экстрактов и это потенциально опасно в плане побочных реакций [94].

Насколько эффективен полный отказ от воздействия?

Два систематических обзора изучали исходы работников с профессиональной астмой после полного отказа от воздействия в исследованиях, опубликованных до 2004 г. [26; 95]. BEACH и соавт. утверждают, что большинство имеющихся исследований говорят об улучшении симптомов астмы и неспецифической бронхиальной гиперреактивности, и о повышении до среднего уровня ОФВ₁, хотя есть несколько сообщений о полном разрешении симптомов у большинства испытуемых. RACHOTIS и соавт. [95] сообщают о суммарной частоте 32% (95% доверительный интервал 26%–38%) улучшения симптомов, и о 73% (95% доверительный интервал 66%–79%) сохранения неспецифической бронхиальной гиперреактивности. Анализ восьми исследований, опубликованный за период с марта 2004 г. по декабрь 2009 г. [96–103], предоставляет ориентировочные оценки, сходные с теми, что были сообщены RACHOTIS и соавт. [95]: 15,5% (95% доверительный интервал 8,3%–27,1%) улучшения симптомов и 67,2% (95% доверительный интервал 45,7%–83,2%) сохранения неспецифической бронхиальной гиперреактивности.

Два ретроспективных когортных исследования исследовали долговременные изменения в функциональных показателях после прекращения воздействия [18; 104]. Было установлено, что улучшение неспецифической бронхиальной гиперреактивности продолжалось в течение многих лет после прекращения воздействия агента, но темп восстановления лучше в первые 2,5 года [104]. Также было отмечено, что снижение ОФВ₁

после прекращения воздействия стало похожим на то, что наблюдается у здоровых [18]. Недавние исследования с использованием индуцированного анализа мокроты показали, что недостаточное улучшение неспецифической бронхиальной гиперреактивности после прекращения воздействия связано со стойким воспалением дыхательных путей [105; 106], но воспаление [102] и перестройка дыхательных путей [107] были также представлены и у пациентов с выздоровлением от симптомов и неспецифической бронхиальной гиперреактивности.

В двух рандомизированных контролируемых испытаниях оценивался эффект систематического лечения ингаляционными кортикостероидами в дополнение к прекращению воздействия [108; 109]. MAESTRELLI и соавт. [108] обнаружили, что лечение беклометазоном дипропионатом (1 мг дважды в день в течение 5 месяцев) было связано со снижением неспецифической бронхиальной гиперреактивности. MALO и соавт. [109] показали, что беклометазона дипропионат (1 мг в день) связан со значительным, хотя и минимальным улучшением симптомов, значений пиковой скорости выдоха и параметров качества жизни.

Таким образом, нет достаточных доказательств в поддержку систематического лечения высокодозированными ингаляционными кортикостероидами в дополнение к прекращению воздействия агента; медикаментозное лечение связанной с работой астмы должно быть направлено на контроль астмы, как это рекомендовано для астмы в целом [110; 111].

Насколько эффективно снижение воздействия через технические средства контроля и перевод пострадавших работников?

Последние руководства по клинической практике признают, что снижение воздействия может приводить к улучшению или разрешению астмы и может рассматриваться как альтернатива полному прекращению воздействия с тем, чтобы свести к минимуму социально-экономические последствия профессиональной астмы, когда подавление воздействия не осуществимо [3; 47]. Систематический обзор, сделанный BEACH и соавт. [26] указал, что большинство исследований субъек-

тов со снижением воздействия сообщают: о некотором улучшении симптомов работников; нет четкой картины об изменении приема медикаментов; улучшение ОФВ₁ с течением времени менее чем в половине исследований; недостаточно данных, чтобы сделать заключение об изменениях в неспецифической бронхиальной гиперреактивности. Авторы приходят к выводу, что данных недостаточно, чтобы сделать заключение об эффективности снижения воздействия.

Мы выделили 10 исследований, сравнивающих исходы астмы у тех, кто снизил воздействие и у тех, кто исключил воздействие агента [14; 82–84; 87; 103; 112–115]. Мета-анализ сводных данных показал, что снижение воздействия связано с меньшей вероятностью улучшения (отношение шансов 0,16 (95% доверительный интервал 0,03%–0,91%)) и восстановления (отношение шансов 0,30 (95% доверительный интервал 0,11%–0,84%)) симптомов астмы и с более высоким риском ухудшения симптомов (отношение шансов 10,23 (95% доверительный интервал: 2,97%–35,28%)) и неспецифической бронхиальной гиперреактивности (отношение шансов 5,65 (95% доверительный интервал 1,11%–28,82%)) по сравнению с теми, кто исключил воздействие агента (рис. 2) [35]. Тем не менее, в этих исследованиях снижение не оценивалось объективно. Таким образом, неизвестно, насколько воздействие действительно снизилось и можно ли считать достигнутое снижение воздействия существенным [35].

В нескольких публикациях, сообщающих о социально-экономических результатах, предположили, что снижение воздействия приведет к меньшей безработице [14; 113], но остается неясным, связано ли снижение воздействия с более низким уровнем социально-экономического влияния, чем исключение воздействия.

Насколько эффективно снижение воздействия через средства индивидуальной защиты?

В систематическом обзоре BEACH и соавт. [26] ссылались на три исследования, изучавшие эффективность индивидуальных средств защиты дыхания и показавших, что эти устройства снижают тяжесть острых респираторных симптомов, но не устраняют симптомы [116–118]. В систематическом обзоре, проведенном Британским исследовательским фондом профессиональной медицины, пришли к выводу, что средства защиты дыхания «могут улучшить или предотвратить симптомы у некоторых, но не всех работников» [47]; этот подход не рассматривался в руководстве Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3].

Мы определили четыре контролируемых исследования, в которых оценивалась краткосрочная эффективность средств защиты органов дыхания у пациентов с профессиональной астмой [80] с лабораторными ингаляционными провокациями с аллергенами органической формы [119], латекса [118] или провокациями воздействия на рабочем месте от лабораторных животных [116], парами алюминиевого электролизата [120] и сельскохозяйственной деятельности [117]. Эти исследования показали, что использование средств защиты

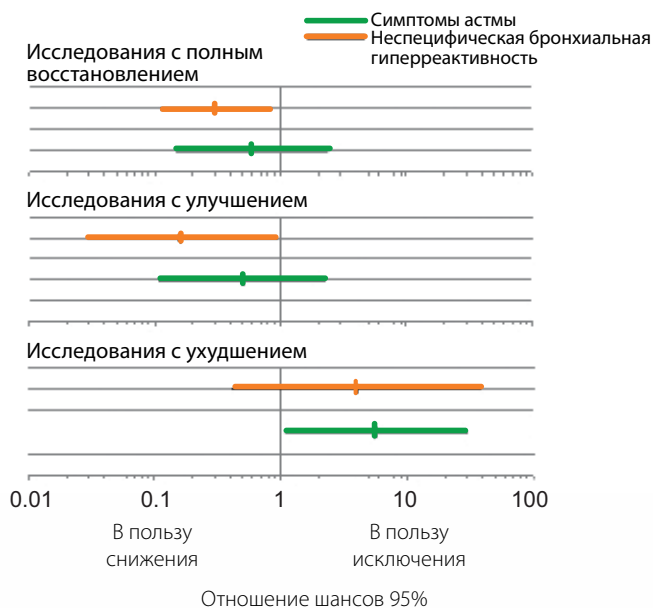


Рисунок 2. Лесовидный график мета-эффекта от исключения воздействия причинного агента до сокращения воздействия (модель случайных эффектов)

органов дыхания приводит к значительному снижению респираторных симптомов и изменению функциональных параметров при краткосрочном воздействии, но не обеспечивает полной защиты. В одном исследовании указывалось, что не было никакого защитного эффекта у работников с более тяжелой астмой и у тех, кто использовал средства защиты органов дыхания нерегулярно [117].

Одно ретроспективное исследование с работниками с профессиональной астмой на пыль красного кедра, продолжающими подвергаться воздействию причинного агента, предоставило косвенные доказательства хорошего долговременного эффекта некоторых средств защиты органов дыхания, как соотношение пациентов, использующих респиратор с двойным картриджем, было выше в группе со стабильной астмой, чем в группе с ухудшением астмы [121].

Общие комментарии

Определение наиболее эффективного лечения профессиональной астмы требует сравнения влияния различных вариантов управления на клинические, физиологические и социально-экономические результаты астмы. Доказательства, которые могут быть получены из доступной информации, в значительной мере ограничены методологическими недостатками с большим потенциалом для смещения выборки. Большинство опубликованных данных из наблюдений, нерандомизированных последующих исследованиях и обоснования для решений о вмешательстве (например, о продолжении воздействия, сокращении или исключении воздействия) остаются неизвестными. Кроме того, результаты были оценены и выражены в весьма неоднородной манере. И наконец, почти ни одно из исследований не опиралось

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

на оценку количественного воздействия документально подтвержденного вмешательства среды, такого как продолжение или снижение воздействия агента.

Рекомендации

Рекомендации для ключевого вопроса 3 данного руководства представлены в таблице 3.

Ключевой вопрос 4: Каковы преимущества медицинского скрининга и наблюдения?

Сопутствующие вопросы: Полезен ли перед трудоустройством скрининг на специфическую сенсибилизацию к аллергенам, связанным с работой, для выявления людей с высоким риском развития связанной с работой астмы? Полезен ли перед трудоустройством скрининг на факторы риска профессиональной сенсибилизации или астмы, таких как атопия, для выявления людей с высоким риском развития связанной с работой астмы? Полезен ли перед трудоустройством скрининг на неспецифическую бронхиальную гиперреактивность для выявления людей с высоким риском развития связанной с работой астмы? Может ли генетический скрининг выявить людей с высоким риском развития связанной с работой астмы? Каково влияние медицинского наблюдения за беременем (распространенностью) связанной с работой астмы? Каковы полезные аспекты медицинского наблюдения для выявления и вмешательства в связанную с работой астму?

Утверждения

Для ссылок и замечаний см. WILKEN и соавт. [122].

Рабочие с (пре) сенсибилизацией к аллергенам, ко-

торым они будут подвергаться на будущей работе, имеют повышенный риск развития связанной с работой астмы или неспецифической бронхиальной гиперреактивности вскоре после воздействия (***) [123–129].

Для подобной цели специфическая сенсибилизация может быть оценена по кожному тесту на ассоциированные с работой аллергены и по серологии IgE (***) [123; 129–132].

Положительная оценка результатов атопического скрининга недостаточна для прогнозирования будущей профессиональной сенсибилизации, связанной с работой астмы или респираторной провокационной аллергией (***) [124; 129; 133–136].

Кожные тесты со стандартизированными высококачественными экстрактами аллергенов являются подходящим методом скрининга для выявления профессиональной сенсибилизации, например связанного с работой фактора риска у работников, подвергающихся воздействию аллергенов с высоким молекулярным весом, таких как лабораторные животные, латекс, ферменты или мука (***) [123; 130–132].

Вопросники отделяют лиц с низким риском, кто не нуждается в помощи, от тех, кто нуждается в дальнейшем клиническом обследовании и ведении (*) [137–139].

Положительное значение неспецифической бронхиальной гиперреактивности (до трудоустройства и во время работы) не является достаточно надежным для прогнозирования профессиональной астмы (**) [39; 126, 140–142].

Генетические маркеры перед трудоустройством не полезны для прогнозирования профессиональной аст-

Таблица 3. Рекомендации для ключевого вопроса 3: Каковы результаты различных вариантов управления при развившемся заболевании?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательности
Пациенты, врачи и работодатели должны быть информированы о том, что продолжение воздействия причинного агента вероятнее всего приведет к ухудшению симптомов астмы и обструкции дыхательных путей	Сильная	Умеренный
Пациенты и наблюдающие их врачи должны знать, что полное исключение воздействия связано с более высокой вероятностью улучшения, но может не привести к полному выздоровлению от астмы	Сильная	Умеренный
Сокращение воздействия причинного агента может рассматриваться как альтернатива полному исключению воздействия с тем, чтобы свести к минимуму неблагоприятные социально-экономические последствия; тем не менее, недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать этот вариант как лечебную стратегию первого выбора. Данный подход требует тщательного медицинского мониторинга, чтобы обеспечить раннее выявление ухудшения астмы	Слабая	Низкий
Использование средств защиты органов дыхания не следует считать безопасным подходом, особенно в долгосрочной перспективе и у пациентов с тяжелой астмой	Сильная	Низкий
Антиастматические препараты не следует считать разумной альтернативой вмешательству на воздействие среды	Сильная	Очень низкий
Медикаментозное лечение связанной с работой астмы должно быть адаптировано к уровню контроля астмы, в соответствии с общими рекомендациями по астме	Сильная	Умеренный

мы, потому что они слишком слабо связаны с развитием связанной с работой астмы, симптомов или других признаков связанной с работой астмы (*) [143–145].

Сочетание различных тестов (вопросников, так же как и физиологических тестов, иммунологических тестов и т.п.) может улучшить прогностическую ценность отдельных методов скрининга (***) [137; 138; 146].

Раннее обнаружение связанных с работой респираторных симптомов, сенсибилизации, связанной с работой астмы, возможно с помощью медицинского наблюдения, которое включает в себя вопросник в комбинации как минимум с одним из следующих вариантов: выявление специфической сенсибилизации, тестирование неспецифической бронхиальной гиперреактивности, специфическая ингаляционная провокация, диагностические работы в специализированном центре (**) [57; 123; 147–153].

Оценка программ надзора, состоящая из медицинского наблюдения (выявление случая), обратная связь с работодателями и меры контроля воздействия, показывают, что частота связанной с работой астмы может снизиться после введения подобных программ контроля (**) [154–158].

Медицинское наблюдение может уменьшить возникновение инвалидности и социально-экономические расходы (*) [158].

Диагностические модели, которые используются в медицинских программах наблюдения, должны быть тщательно продуманы и четко указывать, где и как они должны использоваться. Такие диагностические модели имеют ограниченную точность и нуждаются в проверке, калибровке и во многих случаях, в индивидуальном подходе агента (*) [139; 159].

Комментарии

Подробные комментарии по отдельным утверждениям представлены WILKEN и соавт. [122].

Медицинское наблюдение

Медицинское наблюдение – это анализ информации о состоянии здоровья с тем, чтобы выявлять проблемы, которые могут произойти на рабочем месте и требуют целевой профилактики. Наблюдение может включать в себя деятельность, основанную на группах или популяции, и индивидуальную деятельность. К индивидуально-ориентированной деятельности чаще относят скрининг работников и мониторинговые функции. Тем не менее, медицинское наблюдение обычно используется в более широком контексте, чем скрининг, потому что оно сопровождается вмешательством в воздействие среды, направленном на улучшение рабочей среды для предотвращения будущего ухудшения или развития заболевания.

И скрининг, и медицинское наблюдение – это вторичные профилактические стратегии. Их целью является раннее выявление; последующий контроль ранее не выявленных пациентов; повышение для вмешательства с тем, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания, появление симптомов и сократить длительность заболевания.

Медицинский скрининг

Медицинский скрининг – это метод обнаружения заболевания или дисфункции организма до того, как человек станет нуждаться в медицинской помощи. Скрининг-тесты обычно проводят у людей в больших группах, которые еще не обращались за медицинской помощью, но могут иметь высокий риск неблагоприятного исхода. В сущности, речь идет о выявлении лиц с повышенной вероятностью имеющих рассматриваемое поражение. В области профессиональной астмы термин «скрининг» часто широко используется для выявления лиц с уже имеющимися заболеваниями (вторичная или третичная профилактика), чтобы избежать ухудшения. Относящаяся к скринингу деятельность – это не только выявление существующего заболевания, но и факторов риска заболевания. Такую деятельность было предложено использовать для оценки перед трудоустройством или перемещением. По запросу ВОЗ были разработаны критерии скрининга, чтобы помочь решить, рекомендуется ли скрининг для конкретной ситуации [160]. Среди других критериев, программы скрининга должны: вовлекать основную проблему здравоохранения; приводить к улучшению прогноза; быть приемлемыми для людей, проходящих тест; иметь четкие критерии для направления; пройти оценку стоимости в сравнении с расходами и преимуществами для системы здравоохранения; быть долговременными. В данном документе рассматриваются доказательства, лежащие в основе скрининга потенциально.

Рекомендации

Рекомендации для ключевого вопроса 4 данного руководства представлены в таблице 4.

Ключевой вопрос 5: Каково влияние контролирования связанного с работой воздействия на предотвращение астмы?

Сопутствующие вопросы: Является ли эффективным исключение или сокращение связанного с работой воздействия аллергенов и раздражителей для первичной профилактики профессиональной сенсибилизации и астмы? Насколько эффективно снижение воздействия на коже для предотвращения профессиональной астмы? Насколько эффективны средства индивидуальной защиты (маски, респираторы, перчатки) для профилактики профессиональной сенсибилизации и астмы?

Утверждения

Для ссылок и рекомендаций, см. HEEDERIK и соавт. [161].

Полная элиминация воздействия является самым простым подходом к снижению бремени болезней, связанных с профессиональной сенсибилизацией и астмой (**).

Весьма вероятно, что сокращение воздействия приведет к сокращению бремени болезней профессиональной астмы, о чем свидетельствует связь воздействие-ответ. Тем не менее, доступны ограниченные данные,

представленные несколькими экологическими и наблюдательными исследованиями (неопределенность в оценке пользы, вреда и бремени (*)).

Замена латекса из натуральной резины значительно снижает сенсibilизацию латексом и возникновение латекс-связанной астмы. Убедительные доказательства были представлены научным исследованием (**).

Воздействие на кожу происходит регулярно и существуют ограниченные доказательства, что это способствует профессиональной сенсibilизации и астме. Ограниченные доказательства представлены главным образом описанными случаями и исследованиями с экспериментальными животными (неопределенность в оценке пользы, вреда и бремени (*)).

Использование индивидуальных средств защиты может способствовать первичной профилактике профессиональной астмы. Ограниченные доказательства были представлены несколькими исследованиями (неопределенность в оценке пользы, вреда и бремени (*)).

Комментарии

Схожие утверждения и рекомендации по первичной профилактике представлены в опубликованных документах Британского исследовательского фонда профессиональной медицины [47] и Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости [3]. Оба документа рекомендуют контроль над уровнем воздействия при внедрении первичной профилактики профессиональной астмы, как и данные рекомендации. В то время как другие документы также призывают использовать респиратор для контролирования воздействия, данные рекомендации идут дальше, поместив использование респиратора в иерархию других вариантов контроля. Рекомендаций относительно запрета использования аллергенных латексных перчаток не найдено в других документах. В документе Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной полости рассматривается возможный вклад воздействия на кожу на возникновение сенсibilизации и профессиональной астмы в обсуждении воздействия и оценки воздействия. Несмотря на ограниченные доказательства, настоящий документ рекомендует минимизировать воздействие на кожу агентов, вызывающих астму.

В иерархии контроля над профессиональными вредностями, прекращение или сокращение воздействия у источника или в окружающей среде считается более эффективным, чем предоставление работникам средств индивидуальной защиты [162]. Успех средств индивидуальной защиты требует постоянного стремления работодателей и работников к программе, которая включает в себя выбор, очистку, обслуживание и хранение оборудования, так же как и тренинг, проверку пригодности и медицинский мониторинг пользователей. Респираторы лучше всего использовать в качестве временной меры, когда применяются меры по борьбе с воздействием на источник или окружающую среду или когда контроль на этих или других уровнях невозможен. Возможно, так как респираторы не считаются оптимальным способом контроля воздействия, они часто используются в соче-

тании с другими видами контроля на уровне источника и/или окружающей среды. Такие комплексные программы были реализованы для работников, подверженных воздействию лабораторных животных [163–165], моющих ферментов [166], пыли и газа при производстве алюминия [167], диизоцианатов [112; 168] и дезинфицирующих средств [169]. Хотя многие из этих программ сообщали об успехе профилактики, невозможно определить в это вклад респиратора в отдельности.

Обзор медицинской литературы показал очень мало статей, специально ставящих вопрос эффективности защиты дыхательных путей для профилактики возникновения астмы. Предыдущие исследования продемонстрировали положительную взаимосвязь между связанной с работой астмой и уровнем воздействия аллергенов пшеницы [170] и изоцианатов [81]. Сокращение воздействия должно быть выгодным, и два последних исследования показывают, как респиратор может уменьшить воздействие двух этих агентов. В одном исследовании исследователи использовали интраназальные пробы воздуха для определения уровня пшеницы и внутри и за пределами маски для лица с P2 частичным фильтром [171]. Уровень воздействия снизился на 93–96% при использовании маски на лицо, и исследователи пришли к выводу, что эти респираторы могут предотвратить астму пекарей. В другом исследовании 22 художника аэрографии, использующих спрей в автомастерских, оценивали эффективность защиты органов дыхания от воздействия изоцианата [172]. Исследователи провели на рабочем месте измерение всей группы изоцианатов как внутри, так и за пределами отрицательного давления, очистку воздуха респираторами на пол-лица с картриджем для паров органических растворителей и префильтром для краски. Авторы пришли к выводу, что такие респираторы предоставляют достаточно эффективную защиту, если работники были обучены и средства защиты были испытаны и подогнаны. Несмотря на обнадеживающие результаты этих двух исследований работников, нет прямых тестов чтобы доказать, что снижение уровня воздействия связано с уровнем возникновения астмы.

Более прямое значение уровня защиты органов дыхания для первичной профилактики было проведено среди работников, работающих на производстве эпоксидных смол, на котором требуется гексагидрофталевый ангидрид [173]. Участникам исследования было предложено на выбор три респиратора: одноразовый респиратор от пыли и пара; респиратор на пол-лица для защиты от паров органических растворителей; или респиратор на все лицо для защиты от паров органических растворителей. Самый высокий годовой уровень заболеваемости астмой за более чем 7 лет наблюдения составил 2%, по сравнению с 10%, которые наблюдались у работников до введения респиратора. Не существовало статистически значимой разницы между респираторами, но ни у одного работника, носившего респиратор на все лицо, профессиональная астма не развилась, даже у тех, кто работал с высокоинтенсивным воздействием агента. Более подробные комментарии по отдельным утверждениям предоставлены HEEDERIK и соавт. [161].

Таблица 4. Рекомендации для ключевого вопроса 4: Каковы преимущества медицинского скрининга и наблюдения?

Рекомендации	Сила рекомендации	Уровень доказательности
Идентификация на основе вопросников работников с риском развития связанной с работой астмы рекомендуется как основа для наблюдения	Сильная	Высокий
Скрининг перед трудоустройством на специфические перекрестные реакции, связанные с работой аллергены среди потенциальных агентов с высоким молекулярным весом, рекомендуется для выявления тех, кому грозит повышенный риск развития связанной с работой астмы	Сильная	Умеренный
Выявление сенсibilизации специфическим иммуноглобулином Е или кожными тестами должны быть включены в наблюдение (не только перед трудоустройством) для выявления работников с высоким риском связанной с работой астмы, подверженных регулярному воздействию агентов с высоким молекулярным весом (таких как лабораторные животные, пекарская пыль, энзимы или латекс)	Сильная	Умеренный
У кандидатов на работу с атопией или уже имеющимися астмой или сенсibilизацией, исследования должны быть проведены для того, чтобы проинформировать об их повышенном риске связанной с работой астмы. Ввиду низкой положительной прогностической ценности, исключение кандидатов с бессимптомной атопией или сенсibilизацией от воздействия потенциальных производственных аллергенов или раздражителей не может быть рекомендовано	Слабая	Умеренный
Медицинские программы наблюдения должны проводиться для всех работников с подтвержденным профессиональным ринитом и/или неспецифической бронхиальной гиперреактивностью. Они должны включать периодическое заполнение вопросника, определение чувствительности с использованием стандартизированных кожных тестов или серо-специфических иммуноглобулинов Е – антител, раннее направление сенсibilизированных или с симптомами пациентов для специализированной медицинской оценки и оценки астмы. Программы наблюдения должны проводиться уже в процессе профессиональной подготовки лиц к риску	Сильная	Умеренный
Определение симптомов или сенсibilизации во время наблюдения должно привести к расследованию для подтверждения или исключения профессиональной астмы, связанной с работой астмы, ринита или хронической обструктивной болезни легких	Сильная	Высокий
Стратификация риска по диагностической модели может быть использована в медицинском наблюдении для отбора подверженных воздействию работников для дальнейшего медицинского обследования	Сильная	Умеренный
Комплексные программы медицинского наблюдения как меры вторичной профилактики (в дополнение к раннему выявлению сенсibilизации, аллергических симптомов и профессиональной астмы) состоят из оценки воздействия и вмешательства, нацеленных как на работников, так и на воздействие	Сильная	Умеренный

Рекомендации

Рекомендации для ключевого вопроса 5 данного исследования представлены в таблице 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной Рабочей группы был систематический сбор существующих доказательств о вариантах ведения связанной с работой профессиональной астмы и об эффективности этих вариантов. Соответствующие статьи включают диагностические аспекты, выявление факторов риска, скрининг и наблюдение, а также

профилактические меры на опасных рабочих местах и оптимальное лечение заболевших. Пять ключевых вопросов и различные сопутствующие вопросы были сформулированы и решены.

Общим и большим вопросом в отношении исследований профессиональной астмы остается то, что большинство доказательств являются наблюдательными; всего несколько интервенционных исследований, с рандомизацией и перекрестным дизайном были приняты и опубликованы. Наблюдательные исследования в основном получают более низкие баллы, чем дизайны

экспериментальных исследований. Причина присвоения низких баллов не в том, что наблюдательные исследования были проведены плохо. Напротив, большинство из них были достаточно высокого качества. Но экспериментальные исследования оцениваются более высоко из-за их более высокого уровня контроля. Несколько вмешательств, проведенных в этой области, были в основном из-за многочисленных практических ограничений, таких как разрешение и сотрудничество работодателей и работников, и возможно этических ограничений, когда вмешательства вовлекают больных профессиональной астмой.

Глобальная инициатива по астме (GINA) пересматривает свои руководства и меняет фокус внимания с тяжести астмы на контроль астмы, с акцентом на тщательное титрование дозы лекарств, в зависимости от уровня контроля [110; 174]. Это новое понимание также относится к ведению связанной с работой астмы. Однако в отношении профессиональной астмы выгода от прекращения воздействия намного выше, чем от медикаментозного лечения.

При принятии клинического решения в отношении связанной с работой астмы врач должен уметь: определять, адекватно ли контролируется пациент; понять, как повышение контроля может быть достигнуто регулированием воздействия и/или режимом лечения; и оценить полученные улучшения или их отсутствие.

В недавних работах оценивают и сравнивают существующие инструменты для измерения контроля над астмой [110; 111]. Пять подтвержденных документов, которые были разработаны для оценки контроля астмы, продемонстрировали чувствительность и действенность, и определенную меру надежности, и у всех имеются доказательства в поддержку их использования в принятии клинических решений. Индивидуальные характеристики глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой, контроля над астмой определяют: дневные симптомы; ограничение активности; ночные симптомы/пробуждение; необходимость в облегчающем/неотложном лечении; функция легких (пиковая скорость выдоха или ОФВ₁); и обострения. Другими характеристиками, не включенными Глобальной инициативой по борьбе с бронхиальной астмой, учтенными другими исследователями, являются: воспаление дыхательных путей; восприятие пациентом контроля над астмой; общая тяжесть астмы; и специфические симптомы астмы (например, одышка, хрипы или кашель, или боль в груди). Для оценки связанной с работой астмы были добавлены следующие характеристики: связанные с работой симптомы или функциональные нарушения (пиковая скорость выдоха или ОФВ₁). Для поддержания клинического контроля, что является сложной и самой главной целью, должны быть приняты во внимание следующие дополнительные факторы: интенсивность и изменчивость воздействия причинного профессионального агента; индивидуальное соотношение воздействие-ответ; задействованные патогенетические механизмы (то есть аллергические или раздражающие

эффекты при высокой, средней или низкой концентрации); нарушение функции легких и степень неспецифической бронхиальной гиперреактивности; и реалистичные меры вторичной и третичной профилактики для данного конкретного случая.

Оценка исходов профессиональной астмы основывается не только на клинических аспектах, но включает также физиологические и социальные переменные. Соответствующая литература обобщалась недавно в систематических обзорах [95; 175; 176]. RACHOTIS и соавт. [95] резюмируют: «треть пациентов с профессиональной астмой полностью восстанавливается после исключения воздействия агента. По всей видимости, это соотношение не зависит от длительности исключения. В большинстве случаев, неспецифическая бронхиальная реактивность, обнаруженная на момент постановки диагноза, сохраняется [...]. Существуют доказательства, что симптоматические результаты ухудшаются с увеличением возраста и продолжительности симптоматического воздействия, хотя последнее было незначительным».

В заключение мы предлагаем использовать существующие рекомендации Глобальной инициативы борьбы с бронхиальной астмой для оптимизации оценки влияния вмешательства на клинические и физиологические показатели и для контроля последствий на занятость и доходы. Связанные с работой симптомы, ухудшение функций легких и сенсibilизация являются основными параметрами при принятии решений в контроле над связанной с работой астмой. Комбинация вопросника с результатами кожных тестов и/или IgE тестов значительно повышает его прогностическую ценность [138]. Результаты скрининга, наблюдения и неспецифическая бронхиальная гиперреактивность были признаны самыми информативными прогностическими параметрами в группе работников высокого риска. Поскольку уровень воздействия аллергенов или раздражающих агентов в воздухе является доминирующим фактором риска для связанной с работой астмы, исключение или по крайней мере снижение воздействия как мера первичной профилактики являются наиболее эффективными подходами. Очевидно, что это справедливо и для ХОБЛ [18–20]. Существует меньше доказательств об эффективности вторичной профилактики, в которой сенсibilизация или ранние симптомы, выявленные в ходе программы медицинского наблюдения, с целью существенного сокращения и, по возможности, исключения дальнейшего воздействия. Третичная профилактика профессиональных заболеваний дыхательных путей включает терапевтический план и общий астматический или ХОБЛ план ведения, и может включать в себя смену места работы или даже профессию для лиц, у которых продолжают сохраняться связанные с работой симптомы, несмотря на усилия по контролю над воздействием и оптимизацию ведения. Фармакологическое лечение и респираторы имеют ограниченный эффект. Ограниченное количество данных о взаимосвязи связанной с работой астмы с полом, возрастом, курением и типом агента, не позволяют давать рекомендации об этих факторах.

Таблица 5. Рекомендации для ключевого вопроса 5: Каково влияние контролирования связанного с работой воздействия на профилактику астмы?

Рекомендации	Сила рекомендаций	Уровень доказательности
Исключение воздействия является сильнейшим профилактическим подходом к снижению бремени заболевания связанной с работой астмы и является предпочтительным подходом к первичной профилактике	Сильная	Высокий
Если элиминация невозможна, снижение воздействия является вторым лучшим вариантом первичной профилактики связанной с работой астмы, основанном на взаимоотношении воздействие-ответ	Сильная	Умеренный
Существуют ограниченные доказательства эффективности респираторов в профилактике профессиональной астмы, и другие параметры, находящиеся выше в иерархии управления связанной с работой астмы, для профессионального воздействия, особенно исключение и или минимизация воздействия к источнику или к окружающей среде, должны быть использованы преимущественно	Сильная	Умеренный
Не использовать опудренные аллергенные перчатки из натурального латекса	Сильная	Высокий
Свести к минимуму воздействие на кожу вызывающих астму агентов	Сильная	Низкий

Вышеупомянутые варианты ведения относятся к впервые возникшей профессиональной астме, так же как и в профессионально-усугубленной астме. Последняя может быть дифференцирована от профессиональной астмы по временному, связанному с работой ухудшению уже существующей или сопутствующей, не зависимой от работы астмы (см. главу введения публикации). Хотя существуют всего несколько исследований по ведению профессионально-усугубленной астмы [3; 177], общее мнение таково, что снижение причинного воздействия и интенсификация наблюдения и лечения являются неотложными мерами для ведения. При безуспешности этого подхода должна быть рассмотрена смена работы [178].

Необходимо усиление подозрений о профессиональной причине ко всем случаям астмы или ХОБЛ всех вовлеченных лиц. На основе ключевых и сопутствующих вопросов и научно обоснованных по принципам доказательной медицины утверждений, выведены наши рекомендации по эффективной профилактике и ведению связанной с работой астмы: 1) прекращение причинного воздействия или, если это невозможно, сокращение воздействия; 2) скрининг и мониторинг (наблюдение) находящихся под угрозой работников (место работы с высоким риском или индивидуальная чувствительность); комплексная оценка заболевания в подозрительных случаях (диагностика); фармакологическое лечение пациентов с обструктивными нарушениями, неспецифической бронхиальной гиперреактивностью или симптомами связанной с работой астмы.

Кроме того, существует необходимость в образовании пациента, в дополнительных усилиях для усиления способности человека справляться с незапланированными

вредными воздействиями, эпизодами обострений, избеганием факторов риска и отказом от курения. Мы также рекомендуем предоставлять детальную информацию работникам, работодателям и медицинскому персоналу, что должно приводить к повышению информированности и ранней диагностике связанной с работой астмы или профессиональной ХОБЛ. Мы рекомендуем уведомление доступных регистров и систематические исследования, что может обнаружить увеличение заболеваемости астмой или ХОБЛ в популяциях. Поскольку многие эпидемиологические исследования генерируют гипотезы, это может привести к более целенаправленным исследованиям, которые могут стать основой для профилактики.

Ограничения данного руководства

Существует возможность смещения публикации или статьи-поиска; некоторые статьи могут не обнаруживаться с использованием сетки условий MeSH («Медицинские предметные рубрики» словарь) и ключевых слов, используемых для поиска статей. Другим ограничением было то, что все исследования были представлены в доступной для оценки форме; исследования, включенные в раздел по ведению, отличаются значительной неоднородностью. Также, в разделе по ведению методологическое качество исследований было относительно слабым, и рандомизированные контролируемые испытания были недоступны и были бы неэтичны. Вмешательства были, как правило, неоднородны и распределение было не рандомизированным; оценки исходов были часто несравнимы и в целом ориентированы на результаты физиологических тестов.

Список литературы находится в редакции

Местная антибактериальная терапия: максимум эффективности в очаге поражения, минимум негативных системных эффектов



Нестерчук В.И.

Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины,
г. Киев

Клинические подходы к назначению антибактериальных средств базируются на двух принципах: эмпирическом и этиотропном. Естественно, проведение дополнительного обследования (микробиологическое исследование, анализ микрофлоры на чувствительность к антибактериальным препаратам и др.) помогает разобраться в истинной причине заболевания, что в свою очередь позволяет назначить эффективное лечение. Однако во многих случаях врач ориентируется только на жалобы и данные, полученные во время осмотра, так как дополнительное обследование не всегда возможно (например, в амбулаторных условиях) и ограничено такими факторами, как длительный временной интервал, финансовые возможности пациента и др.

Эмпирический подход основан на целой системе данных, полученных из различных источников: опыте и знаниях врача, эпидемиологических данных о резистентности микроорганизмов, результатах клинических исследований относительно чувствительности микрофлоры к тем или иным антибактериальным средствам. К главным преимуществам эмпирической терапии можно отнести возможность раннего начала лечения и уменьшение затрат на проведение дополнительного обследования.

Неоспоримым фактом является то, что частота обращений к врачу и эпидемическая распространенность инфекционных заболеваний верхних дыхатель-

ных путей намного превышают аналогичные показатели по другим нозологиям. Например, в период вирусных респираторных эпидемий в США ежедневно регистрируют 6–8 случаев заболеваний на 1 тыс. населения (что составляет около 1 млн 800 тыс. человек в день), в другое время этот показатель также остается достаточно высоким и составляет 2–3 человека на 1 тыс. Основная доля этих пациентов приходится на амбулаторные звенья оказания медицинской помощи, где эмпирические подходы к назначению лечения преобладают. Однако в современных условиях выбор оптимального средства лечения, несмотря на разнообразие лекарственных средств, для врача остается непростым.

Системную антибактериальную терапию назначают при таких заболеваниях, как острый риносинусит и обострение хронического, тонзиллофарингит, эпиглоттит, паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс. Антибактериальные средства системного действия широко представлены антибиотиками разнообразных групп и имеют длительную историю использования. Несмотря на это, необходимо также учитывать, что даже при этих заболеваниях системная антибиотикотерапия назначается при наличии определенных условий.

В ряде исследований было показано, что системную антибиотикотерапию назначают в более чем 70% случаев при ам-

булаторном обращении пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей и носоглотки. Однако эти назначения далеко не всегда были оправданы. Следует учитывать, что наряду с полезным бактерицидным или бактериостатическим действием системной антибиотикотерапии часто наблюдаются побочные явления. В настоящее время уже доказан иммуносупрессивный эффект некоторых антибактериальных препаратов, связанный с воздействием бактериальных токсинов, образующихся при гибели бактериальных клеток.

В результате использования ряда системных антибиотиков широкого спектра происходит резкое угнетение биохимической активности кишечной микрофлоры, сопровождающееся выраженным нарушением микробиоценоза кишечника и развитием дисбиотического состояния. Восстановление этих нарушений затягивается на многие месяцы и требует специальной корректирующей терапии. В то же время широкое применение системных антибиотиков при отсутствии должных для этого показаний, зачастую с использованием неадекватно малых доз и недостаточное по продолжительности, приводит к появлению резистентных к ним штаммов возбудителей.

Для примера: основным показанием для назначения системной антибиотикотерапии при остром тонзиллофарингите служит обнаружение бета-гемолитического стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes*) во время бактериологического обследования, который встречается только в 15–30% случаев. Наиболее частой причиной возникновения острого тонзиллофарингита являются вирусы (риновирусы – 20% случаев, коронавирусы – 5%, аденовирусы – 5%, вирусы парагриппа и др.). В 30% случаев этиологию

острого тонзиллофарингита установить не удастся. Вирусное инфицирование слизистых оболочек верхних дыхательных путей часто является первой фазой заболевания, способствуя присоединению бактериального воспаления, которое чаще всего и обуславливает тяжесть заболевания.

Принципы местной антибактериальной терапии

В таких условиях является обоснованным назначение местной антибактериальной терапии. Показания для этого чаще всего возникают при следующих заболеваниях:

- острый и хронический риносинусит;
- острый и хронический аденоидит;
- острый фарингит и тонзиллит (ангина);
- хронический тонзиллит;
- острый и хронический ларингит или ларинготрахеит;
- хронический атрофический ринофарингит;
- паратонзиллярный и заглоточный абсцесс;
- специфические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (озена, склерома и др.);
- опухоли верхних дыхательных путей (лечение вторичной инфекции);
- состояния после операций на ЛОР-органах (околоносовых пазухах, перегородке носа, глоточной и небных миндалинах и т.д.).

В настоящее время существует большая группа лекарственных средств для местной антибактериальной терапии, действующие вещества которых влияют на различные звенья патологического процесса.

Выбор препарата должен строиться на следующих принципах:

- Спектр действия препарата – основные вероятные воз-

будители данного заболевания.

- Форма выпуска и способ доставки лекарственного средства должны обеспечивать достаточную его концентрацию против конкретного возбудителя.
- Отсутствие токсического эффекта и низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек.
- Низкая аллергенность.

Отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку и угнетающего действия на мукоцилиарный транспорт.

Лекарственные средства, применяющиеся для местного лечения, можно разделить:

- по сложности состава: одно- и многокомпонентные;
- по виду используемых в их составе компонентов: фитопрепараты, антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, антисептики, кортикостероиды, неспецифические факторы защиты слизистых оболочек, витаминные комплексы;
- по способу введения: полоскания, инсуффляции, ингаляции, таблетки и леденцы для рассасывания.

В настоящее время из группы лекарственных средств для местного применения необходимо выделить препараты, содержащие гексетидин. Гексетидин является производным пиримидина и в отличие от хлоргексидина малотоксичен, что позволяет использовать его даже у детей грудного возраста. Препарат оказывает бактерицидное и бактериостатическое влияние на широкий спектр микроорганизмов (актиномицеты, стрептококки, стафилококки, микобактерии, клостридии, протей). Антибактериальный эффект обусловлен способностью гексетидина замещать тиамин, необходимый для роста бактериальной флоры. Кроме того, он нарушает

синтез веществ, формирующих защитную мембрану грибковых микроорганизмов. Действуя преимущественно бактериостатически на аэробные микроорганизмы и оказывая выраженный бактерицидный эффект на штаммы анаэробов, гексэтидин, кроме того, проявляет фунгицидную активность относительно микромицетов родов *Trichophyton*, *Histoplasma*, *Microsporum* и *Blastomyces*, угнетает рост и размножение более 40 штаммов грибов *Candida*. Несмотря на 50-летнюю историю применения препарата, он и сегодня считается достаточно эффективным. Имеются данные о том, что штаммы микроорганизмов с приобретенной чувствительностью к антибактериальным средствам на протяжении длительного времени остаются чувствительными к гексэтидину (до 5 мес. лечения). Отмечена способность гексэтидина вступать в связь с протеинами слизистой оболочки полости рта, длительное время сохраняя активную концентрацию и демонстрируя пролонгированный эффект.

Гексэтидин обладает кровоостанавливающим и анальгезирующим действием, что обосновывает его использование не только после тонзиллэктомии и вскрытия паратонзиллярного абсцесса, но и при обширных вмешательствах на глотке и гортани (ларингэктомии, операциях при синдроме обструктивного апноэ сна и др.).

Сочетание упомянутых выше эффектов с дезодорирующим действием препарата благоприятно у пациентов с опухолями верхних дыхательных путей и носоглотки, в частности получающих лучевую терапию. Кроме того, гексэтидин оказывает обволакивающее действие на слизистую оболочку. Действие препарата длится 10–12 часов.

Препарат выпускается как в виде раствора для полоскания, так и в форме аэрозоля, а также в качестве антибактериального компонента входит в состав комбинированных препаратов.

В большинстве случаев инфекционно-воспалительные процессы в глотке и гортани протекают с выраженным болевым синдромом, сопровождаются отеком местных тканей и гиперемией. В таких ситуациях необходимо назначение средств, способных уменьшить выраженность вышеперечисленных явлений, так как они доставляют дискомфорт и являются главной причиной обращения пациентов за помощью к врачу.

Холина салицилат – один из немногих противовоспалительных препаратов, который при местном применении в течение короткого времени всасывается в слизистую оболочку ротовой полости и проникает к нервным окончаниям, блокирует циклооксигеназу и ингибирует биосинтез медиаторов воспаления и болевой чувствительности. Лечебный эффект наступает быстро (через 2–3 мин) и длится 2–3 ч.

Необходимо заметить, что применение однокомпонентных препаратов отходит на второй план и целесообразно только в случаях выраженной непереносимости комбинированных лекарственных средств. Так как одним из требований современной медицины является воздействие на все звенья патологического процесса, в схемы лечения пациентов включается целый комплекс хирургических и терапевтических мероприятий. Поэтому комбинированные препараты, в состав которых входит сразу несколько субстанций, сочетающихся и по взаимодействию друг с другом, и по действию на организм пациента, завоевывают все большую популярность у врачей и их пациентов.

Среди комбинированных лекарственных средств, в состав которых входит гексэтидин и холина салицилат, можно выделить препарат Хепилор (ОАО «Фармак»), который наряду с высокой эффективностью в лечении инфекционных заболеваний ротовой полости и глотки имеет дополнительное преимущество в виде демократичной цены. Кроме перечисленных компонентов, в его составе присутствует хлорбутанола гемигидрат и другие второстепенные компоненты, которые усиливают и пролонгируют анальгезирующее действие препарата.

Всегда необходимо помнить о том, что при местном применении любого комбинированного лекарственного средства возможны проявления аллергических реакций или непереносимости к одному из компонентов, в случае появления которых необходимо отменять препарат.

Заключение

Таким образом, сегодня существуют комбинированные препараты для местного применения при различных инфекционных заболеваниях ротовой полости и глотки, которые могут быть эффективными преимущественно на начальных этапах развития инфекционного процесса, для профилактики вторичного бактериального и грибкового поражения.

Конечно, местное лечение пока что не заменяет в полной мере системную антибиотикотерапию, однако может включаться в схемы комплексного лечения, а также в качестве приемлемой альтернативной терапии применяться при антибиотикорезистентности, непереносимости и аллергии на системную антибиотикотерапию.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликована в газете «Здоровье Украины»

Медикаментозный ринит



Розенсон Р.И.

АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана

Закончилось лето, и вместе с его окончанием прекратилось благоприятное воздействие ультрафиолетовых лучей на выработку в организме холекальциферола (витамина Д3), который, обеспечивая свободное проникновение кальция в иммунокомпетентные клетки, способствует и ликвидации эпидемических вспышек острых респираторно-вирусных инфекций [1]. С приходом осени уже начались массовые заболевания этими инфекциями, а также связанные с их лечением осложнения. Одним из наиболее часто встречающихся осложнений является так называемый «медикаментозный ринит», представляющий собой «феномен отдачи» после чересчур длительного или слишком интенсивного применения сосудосуживающих препаратов [2; 3].

Медикаментозный ринит нужно четко отграничивать от лекарственно-обусловленного ринита, который обычно вызван непосредственными побочными эффектами препаратов, как правило, системного назначения:

- антигипертензивными;
- нестероидными противовоспалительными препаратами;
- оральными контрацептивами и препаратами для гормонально-заместительной терапии [4; 5].

Представляет значительный интерес *краткая история изучения проблемы медикаментозного ринита*, которая заключается в следующем.

Впервые применять сосудосуживающие капли в нос при насморке научились китайцы. Для этого ими уже в течение тысячелетий используется трава Ма-Хуан (Ma-Huang). В 1887 г. из этой травы был выделен чистый аналог – эфедрин, который в дальнейшем быстро распространился в медицине в качестве капли, масел, спреев и средств для

ингаляции. В 1931 г. американец Фох впервые описал побочные эффекты длительного использования назальных деконгестантов в виде сухости носа, назального дискомфорта, образования корок. В 1945 г. Feinberg описал феномен резкого усиления заложенности носа после отмены сосудосуживающих капель. Наконец, в 1946 г. Sake предложил называть данное состояние «Медикаментозный ринит» [6; 7].

Эпидемиология

Наши собственные исследования показали, что медикаментозный ринит диагностируется:

- у 34,3% больных круглогодичным аллергическим ринитом;
- у 38,6% больных поллинозом к концу сезона (и только у 13,4% – если больной получал СИТ);
- у 29,6% больных хроническим риносинуситом.

Кроме того, мы выявили, что риск развития МР максимальный у подростков и молодых взрослых (14-29 лет), а также у пожилых

людей после 62-х лет. Частота развития ринита прямо пропорциональна длительности назначения сосудосуживающих препаратов, что видно из рисунка.

Кроме того, не было выявлено статистически достоверных различий по полу, национальности, социальному происхождению и других попытках стратификации обследованных.

Механизмы формирования медикаментозного ринита

Главный механизм формирования аллергического ринита состоит в том, что при длительном использовании сосудосуживающих препаратов отмечается снижение выработки норадреналина и его высвобождение симпатическими волокнами носа, что и объясняет возникновение «эффекта отдачи». Дополнительные механизмы включают в себя:

- 1) формирование воспалительно-клеточной инфильтрации;

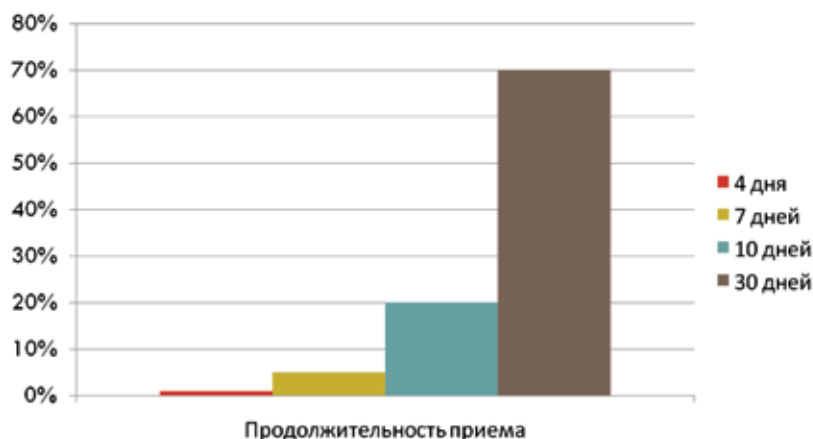


Рисунок. Риск развития медикаментозного ринита при использовании оксиметазолина

- 2) угнетение мукоцилиарного клиренса вплоть до полного исчезновения реснитчатого аппарата;
- 3) обнажение эпителиальных клеток;
- 4) развитие сквамозно-клеточной метаплазии. Таким образом, длительно не леченный медикаментозный ринит вследствие патологической пролиферации интраназальных тканей является предраковым состоянием [8].

Критерии диагностики медикаментозного ринита

Многолетний опыт лечения больных позволил нам разработать следующие критерии диагностики медикаментозного ринита:

- длительное (более 10 дней), или чересчур интенсивное использование назальных деконгестантов;
- постоянная заложенность носа, без «светлых промежутков»;
- недостаточное сокращение слизистой после применения сосудосуживающих препаратов врачом, владеющим навыками назальной эндоскопии с использованием обычного оторинофальмоскопа.

Собственный опыт передней ринопластики позволяет однознач-

но утверждать, что этот метод не позволяет провести дифференциальную диагностику медикаментозного ринита от инфекционного либо аллергического ринита.

Как правило, при осмотре удается установить один из трех следующих вариантов изменений слизистой оболочки полости носа:

- 1) слизистая носа гиперемирована, с кровоточащими участками (63,7% случаев);
- 2) слизистая носа отечная, с обилием густых мукоидных полосок слизи (19,8% случаев);
- 3) третий вариант (16,5% случаев) – бледная слизистая с признаками атрофии и засохшими корками, формирующаяся у лиц с длительным медикаментозным ринитом более 2-х лет

Таким образом, так как при визуальном исследовании не удается дифференцировать медикаментозный ринит от аллергического, главный принцип такой диагностики – клинический, и он заключается в отсутствии зуда именно при медикаментозной форме заболевания.

Лечение медикаментозного ринита

Основная задача лечения заключается в возможно более

скором прекращении использования сосудосуживающих препаратов. Однако в связи с тем что при внезапной отмене этих препаратов возникает «эффект отдачи», это приводит к нарастанию отека и заложенности носа. Поэтому в лечении нужно использовать 3 одновременных направления:

- назначение ингаляционных интраназальных глюкокортикостероидов. Препарат выбора в данном случае – мометазон фуорат. Но доза на несколько дней должна быть в 2 раза больше рекомендуемой, то есть – по 2 вдоха 2 раза в сутки;
- промывание носа физраствором. Частота определяется индивидуально, обычно до 3-4 раз в сутки;
- антигистаминный препарат 2-го поколения. В данной ситуации препаратами выбора являются левоцетиризина.

Применение этой терапевтической триады позволило нам добиться излечения около 85% больных. В тяжелых или запущенных случаях заболевания после исключения анатомических вариантов патологии полости носа с помощью компьютерной томографии мы используем применение интраназального введения раствора дексаметазона 1:9 на физрастворе (по 4 капли 4 раза в сутки в каждый носовой ход в течение 5-10 дней) плюс монтелукаст 10 мг на ночь в течение месяца.

Профилактика

Профилактика заключается в своевременном лечении хронических ринитов, а также в отмене сосудосуживающих препаратов, как правило, на 5-й день после их назначения.

Список литературы находится в редакции

Рациональная неотложная помощь при остром бронхообструктивном синдроме



Лещенко И.В.

Кафедра пульмонологии и фтизиатрии

Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к наиболее частым неинфекционным болезням XXI века наряду с сердечно-сосудистой патологией. Как БА, так и ХОБЛ, несмотря на клинико-функциональные различия, проявляются бронхообструктивным синдромом (БОС). При этом достигнутые успехи в базисной терапии БА и ХОБЛ не умаляют актуальность бронхолитических препаратов короткого действия (КД) для оказания неотложной помощи при БОС. Бронхолитики КД назначаются при обострении, угрозе развития обострения и в качестве симптоматической терапии при БА и ХОБЛ [1].

В совместном заявлении рабочей группы Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) обострение БА определяется как ухудшение состояния пациента, выходящее за рамки обычной ежедневной вариабельности симптомов [2]. Тяжелые обострения БА характеризуются как события, требующие неотложных действий для предотвращения серьезного исхода (например, госпитализации). Среднетяжелые обострения БА – события, причиняющие беспокойство пациенту и требующие изменения терапии, но не являющиеся серьезными. Легкие обострения БА в практической работе невозможно отличить от временной утраты контроля БА, поэтому данный термин утрачивает свое значение.

Для определения необходимости в своевременном усилении базисной терапии БА рекомендуется оценивать потребность в повторных ингаляциях β_2 -агонистов быстрого действия в течение 1-2 дней [1]. На всех ступенях лечения БА пациент должен иметь препарат для купирования приступов.

Успех терапии обострения БА зависит от тяжести обострения, опыта медицинского персонала, выбора терапии, доступности лекарств и оборудования для оказания неотложной помощи. Основой лечения обострения БА являются многократное назначение ингаляционных бронходилататоров КД, раннее использование глюкокортикостероидов (ГКС) и обязательная кислородотерапия. Одной из частых ошибок при оказании неотложной помощи больным с обострением БА становится недостаточно

частое применение бронходилататоров КД (реже чем каждые 20 мин. в течение первого часа). При небулайзерной терапии у больных с тяжелым приступом БА грубой ошибкой является использование в качестве рабочего газа воздуха вместо кислорода.

Крайне важным для лечения тяжелого обострения БА является мониторинг клинических симптомов БА, пиковой скорости выдоха (ПСВ), показателей газового состава крови или насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Показатели SaO_2 и ПСВ должны быть обязательными для определения в условиях скорой медицинской помощи (СМП) у больных с приступом БА. Тяжелое обострение БА является угрожающим для жизни неотложным состоянием и характеризуется ПСВ <50% от должной величины (или <250 л/мин) после

применения β_2 -агонистов КД, уровнем парциального давления кислорода в артериальной крови <60 мм рт.ст. или парциального давления углекислого газа в артериальной крови >45 мм рт.ст., $\text{SaO}_2 <90\%$. Неотложная помощь должна быть оказана немедленно бригадой СМП или в отделении интенсивной терапии.

Развитие обострений ХОБЛ служит характерной чертой течения этого заболевания и одной из частых причин обращения пациентов за медицинской помощью и госпитализации. При обострении ХОБЛ необходимо как можно более раннее увеличение доз бронхолитических препаратов. Во всех случаях обострений ХОБЛ, независимо от их тяжести и причин, назначаются ингаляционные бронхолитики или увеличивается их доза и/или кратность приема [1, 3]. Даже небольшое улучшение бронхиальной проходимости у больных с обострением ХОБЛ приводит к снижению сопротивления дыхательных путей, уменьшению работы дыхания и, в итоге, к облегчению клинических симптомов. Кроме улучшения бронхиальной проходимости β_2 -агонисты стимулируют мукоцилиарный транспорт, увеличивая частоту биения ресни-

чек эпителиальных клеток.

Причиной обострений как БА, так и ХОБЛ часто становится вирусная инфекция. Вирусы гриппа или аденовирусы с помощью фермента нейраминидазы повреждают М-холинергический механизм регуляции тонуса бронхов. Антихолинергические препараты (АХП), такие как ипратропия бромид (ИБ), блокируют M_1 - и M_3 -холинорецепторы, уменьшая поствирусную гиперреактивность.

Одновременно ИБ блокирует влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена B_4 , способствует снижению активности нейтрофилов и оказывает противовоспалительное действие.

Бронхолитические препараты являются универсальными средствами неотложной терапии БОС при наиболее часто встречающихся в практике заболеваниях: БА и ХОБЛ [1]. По выраженности бронхолитического эффекта β_2 -агонисты и АХП существенно не различаются между собой. Преимущество β_2 -агонистов по отношению к АХП заключается в более быстром начале бронхолитического действия, а АХП (ИБ и титропия бромид) отличает высокая безопасность и хорошая переносимость.

Наиболее часто для оказания неотложной помощи при БОС используются различные ингаляционные формы фиксированной комбинации бронхолитиков КД (β_2 -агонист + М-холинолитик). В течение многих лет врачи СМП, поликлиник и стационаров РФ при оказании неотложной помощи больным с БОС применяют Беродуал – фиксированную комбинацию β_2 -агониста КД фенотерола и М-холинолитика ипратропия бромида. Данный лекарственный препарат выпускается в виде бесфреонового дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) – Беродуал Н или раствора для небулайзерной терапии во флаконах (Беродуал).

К сожалению, на практике до сих пор отмечаются случаи парентерального применения в качестве средств неотложной терапии при остро развившемся БОС раствора эуфиллина и системных глюкокортикостероидов (СГКС). Еще печальнее, если в качестве СГКС используется дексаметазон, обладающий длительным действием. Следует помнить, что противовоспалительное действие СГКС начинается через 1-2 ч после их внутривенного введения или приема внутрь в отличие от небулизированного будесонида,

Таблица 1. Сравнительная оценка парентеральной и ингаляционной терапии у больных со среднетяжелым и тяжелым приступом БА

Сравнение режимов лечения	Приступ БА средней тяжести		Тяжелый приступ БА	
	затраты на 1 пациента, руб.	эффективность, %	затраты на 1 пациента, руб.	эффективность, %
Парентеральная терапия	226,29	60,2	303,29	35,5
Небулайзерная терапия	197,44	97,1	309,09	91,4
Стоимость и эффективность небулайзерной терапии по сравнению с парентеральной	Ниже на 28,85 руб.	Эффективнее в 1,6 раза	Выше на 5,8 руб.	Эффективнее в 2,6 раза

который начинает оказывать противовоспалительное действие уже в течение первого часа [4].

В мета-анализе 10 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что комбинированная терапия небулизированными растворами бронхолитиков (фенотерол+ИБ) по сравнению с монотерапией симпатомиметиками приводит к большему приросту объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ПСВ и снижению риска госпитализации на 27% [5]. Наибольший эффект комбинированная небулайзерная терапия бронхолитиками (фенотерол+ИБ) в сочетании с суспензией будесонида может оказывать у больных с тяжелым обострением БА и ХОБЛ и очень выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ <1,0 л или ПСВ <140 л/мин) [6].

Доказательная база, обосновывающая использование для купирования приступа БА фиксированной комбинации фенотерола и ИБ в сочетании с суспензией будесонида, а также ее преимущества по сравнению с парентеральной терапией, начала формироваться в 1997 г. В это время в Екатеринбурге нами была разработана первая в России программа (территориальный стандарт) по оказанию неотложной помощи больным с приступом БА, которая получила одобрение Министерства здравоохранения РФ [7]. Согласно данной программе препаратом выбора в качестве бронхолитического средства служил небулизированный раствор фенотерол+ИБ, а в качестве ГКС – небулизированная суспензия будесонида. Результаты внедрения территориаль-

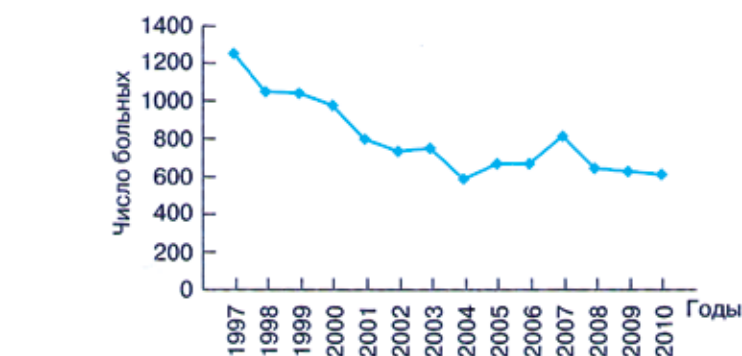


Рис. 1. Число больных, госпитализированных с обострением БА в экстренном порядке

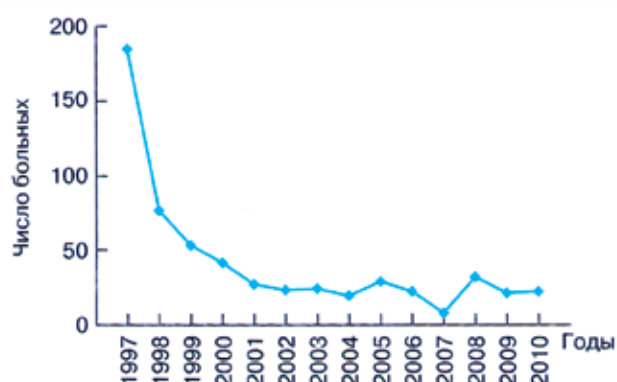


Рис. 2. Число больных с БА, у которых врачи СМП диагностировали астматический статус

ного стандарта по оказанию неотложной помощи больным с приступом БА неоднократно публиковались и докладывались на национальных конгрессах по болезням органов дыхания [8-11].

В наших исследованиях принимало участие 510 больных со среднетяжелым (281 пациент – 61,4%) и тяжелым (229 пациентов – 38,6%) приступом БА. Было доказано, что ингаляционная терапия небулизированным раствором Беродуала в сочетании с суспензией будесонида имеет неоспоримое преимущество перед парентеральным введением раствора эуфиллина и СГКС [11]. В качестве рабочего газа при небулайзерной терапии у больных с тяжелым приступом БА применялся кислород. Сравнитель-

ная оценка парентерального применения раствора эуфиллина и небулайзерной терапии Беродуалом и суспензией будесонида у больных со среднетяжелым и тяжелым приступом БА, вызвавших бригаду СМП в г. Екатеринбурге, представлена в табл.1.

Осложнений и нежелательных явлений при оказании бригадой СМП неотложной помощи больным с различным по тяжести приступом БА не наблюдалось. Стоимость парентеральной терапии на 1 больного с приступом БА средней тяжести оказалась выше, чем стоимость небулайзерной терапии, за счет расходных материалов и транспортных расходов.

Несомненно, оказание неотложной помощи больному с тяжелым приступом БА требу-

ет большего объема терапии, больших материальных затрат по сравнению с менее тяжелой приступом БА. При практически одинаковой стоимости небулайзерная терапия была более эффективной, чем парентеральная, что привело к сокращению потребности в госпитализациях (рис. 1).

За прошедшие 13 лет со времени внедрения неотложной небулайзерной терапии в программу оказания неотложной помощи больным с приступом БА на СМП в г. Екатеринбурге число госпитализаций сократилось почти в 2 раза. Своевременное оказание больным с приступом БА высокоэффективной неотложной помощи в условиях СМП привело к уменьшению частоты развития

астматического статуса за 13 лет почти в 6 раз (рис. 2).

Клинический и фармакоэкономический анализ применения раствора Беродуала и суспензии будесонида в условиях СМП у больных со среднетяжелым и тяжелым приступом БА показал, что небулайзерная терапия обладает несомненными преимуществами перед парентеральным введением эуфиллина и СГКС. Небулайзерная терапия позволила сократить расходы, связанные с вызовами СМП к больным по поводу среднетяжелого приступа БА, на 28,8%, а при тяжелом приступе БА – на 35,8% [10].

В табл. 2 приведен алгоритм оказания неотложной помощи при остром БОС на этапе первичной помощи (в условиях СМП,

общей врачебной практики, в поликлинике, приемном покое), который поможет врачу оказывать экстренную помощь больным с обострением БА и ХОБЛ.

Таким образом, собственные и литературные данные позволяют рекомендовать фиксированную комбинацию фенотерола и ипратропия бромидов в качестве основного бронхолитического средства для оказания неотложной помощи больным с острым БОС. Предпочтение при оказании неотложной помощи больным с острым БОС отдается комбинированной небулайзерной терапии, включающей бронходилататоры короткого действия и будесонид.

*Список литературы
находится в редакции*

Таблица 2. Алгоритм оказания неотложной помощи в условиях СМП при остром БОС у больных БА и ХОБЛ

Клиническая картина	Неотложные лечебные мероприятия
1. Острый БОС	
Жалобы на свистящие хрипы, затруднение разговора (фразы). Мокрота отходит с трудом. Частота дыхания до 24 в 1 мин. Пульс <110 в 1 мин. ПСВ >250 л/мин или >50%*. SaO ₂ >92%	<p>Небулайзерная терапия:</p> <p>1.1. Ингаляции 2,0 мл (40 капель) раствора Беродуала или 2,5 мг (2,5 мл) сальбутамола с суспензией будесонида 1-2 мг</p> <p>1.2. Повторные ингаляции 2,0 мл раствора Беродуала или 2,5 мг сальбутамола с 2 мл физиологического раствора дважды через 20-30 мин</p> <p>Терапия с использованием ДАИ:</p> <p>1.3. Если проведение небулайзерной терапии невозможно, ингаляции Беродуала или сальбутамола через ДАИ со спейсером (2-4 дозы) в сочетании с преднизолоном (90 мг парентерально или 20 мг внутрь)</p> <p>1.4. Повторное применение ингаляций Беродуала или сальбутамола через спейсер (2-4 дозы) дважды через 20-30 мин</p>
Оценка состояния больного через 30-60 мин от начала неотложной терапии	
А. При улучшении состояния	
Жалоб на свистящие хрипы нет, речь свободная. Частота дыхания <20 в 1 мин. Пульс <100 в 1 мин. ПСВ >320 л/мин или >60%	<p>1.5. Продолжить ингаляции бронходилататоров КД по 2 дозы 4 раза в сутки через небулайзер (при его наличии у пациента) или при помощи ДАИ со спейсером в течение 24 ч</p> <p>1.6. Врачу СМП рекомендовать больному обратиться к участковому терапевту или врачу общей практики в течение 1-2 сут для решения вопроса о госпитализации, определения трудоспособности и назначения или коррекции базисной терапии по поводу БА или ХОБЛ</p> <p>1.7. Врачу общей практики, поликлиники, дежурному врачу приемного покоя решить вопрос о госпитализации больного</p>

Б. При отсутствии улучшения состояния

Клинико-функциональные показатели не соответствуют указанным выше параметрам	1.8.Повторить в течение последующего часа ингаляции растворов или аэрозолей бронхолитиков в дозах, указанных в пунктах 1.2 и 1.4 1.9.При отсутствии эффекта – госпитализация в неотложном порядке
--	--

2. Острый тяжелый БОС

Жалобы на свистящие хрипы, затруднение речи (отдельные фразы). Частота дыхания >24 в 1 мин. Пульс >110 в 1 мин. ПСВ <250 л/мин или <50%. SaO ₂ <90%	Небулайзерная терапия (в качестве рабочего газа применяется кислород): 2.1.Ингаляции 2,0 мл (40 капель) раствора Беродуала или 2,5 мг (2,5 мл) сальбутамола с суспензией будесонида 2 мг 2.2.Повторные ингаляции 2,0 мл Беродуала или 2,5 мг сальбутамола с 2 мл физиологического раствора через 20 мин трижды Терапия с использованием ДАИ: 2.3.Ингаляции увлажненного кислорода 2.4.При отсутствии возможности для проведения небулайзерной терапии ингаляции Беродуала или сальбутамола через ДАИ со спейсером (2-4 дозы) в сочетании с преднизолоном (90 мг парентерально или 20 мг внутрь) Повторное применение ингаляций Беродуала или сальбутамола через ДАИ со спейсером (2-4 дозы) через 20 мин трижды
--	---

Оценка состояния больного через 60 мин от начала неотложной терапии

А. При улучшении состояния

Уменьшение свистящих хрипов, речь свободнее (свободные фразы, предложения), улучшение отхождения мокроты Частота дыхания <25 в 1 мин. Пульс <110 в 1 мин. ПСВ >250 л/мин или >50%. SaO ₂ >92%	2.5.Повторить ингаляции бронхолитиков через небулайзер или ДАИ со спейсером в той же разовой дозе (п.п. 2.2 или 2.4) 2.6.Продолжить ингаляции увлажненного кислорода под контролем SaO ₂
--	--

Оценка состояния больного через 90 мин от начала неотложной терапии

А. При улучшении состояния

Немногочисленные свистящие хрипы, речь свободная. Пульс <100 в 1 мин. ПСВ >320 л/мин или >60%. SaO ₂ >92%	2.7. Госпитализация больного в терапевтическое отделение
---	--

Б. При отсутствии улучшения в состоянии через 60 мин от начала неотложной терапии

Клинико-функциональные показатели не достигли указанных выше параметров	2.8.Экстренная госпитализация 2.9.Кислородотерапия
---	---

3. Развитие угрожающего для жизни состояния

Спутанность сознания. Цианоз. При аускультации картина «немного» легкого. Брадикардия. ПСВ <100 л/мин или <30%. SaO ₂ <88%	3.1.Экстренная госпитализация (при угрозе остановки дыхания - интубация) 3.2.Кислородотерапия
--	--

* Здесь и далее - ПСВ в % от должной или наилучшей индивидуальной величины.

BER.KZ.2012.16

Человек и Лекарство – Казахстан № 9 (13), 2012

Впервые опубликована в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология»

Бронхообструктивный синдром: современная парадигма



Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В.

Бронхообструктивный синдром (БОС) – клинический симптомокомплекс, обусловленный нарушением проходимости воздуха по бронхам вследствие сужения или окклюзии дыхательных путей с последующим увеличением сопротивления дыхательных путей к вдыхаемому воздушному потоку [1].

БОС является одним из патофизиологических нарушений, которые способны повлиять на исходы и прогрессирующее течение многих острых и хронических бронхолегочных заболеваний. БОС, не являясь самостоятельной нозологической единицей, может встречаться при различных заболеваниях легких и сердца, приводящих к нарушению проходимости дыхательных путей. Основными клиническими проявлениями БОС являются приступообразный кашель, экспираторная одышка и внезапные приступы удушья. По клиническим проявлениям БОС принято разделять на протекающий латентно и протекающий с выраженной клинической картиной. По течению БОС разделяют на острый (внезапно возникший) и хронический (постоянный) [2].

Функциональные изменения при БОС связаны со снижением основных спирометрических показателей, отражающих степень бронхиальной обструкции (БО) и характер «воздушной ловушки», а именно:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$);
- отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ))

Данные показатели являются диагностическим критерием бронхиальной обструкции и служат для определения степени тяжести БОС [3].

По тяжести клинических и функциональных проявлений БОС разделяют на легкий, средней тяжести и тяжелый.

Основными клиническими проявлениями БОС являются одышка, удушье (относится к угрожающим жизни состояниям), приступообразный кашель, хрипы, шумное дыхание. Симптомы более заметны при физической нагрузке. Другие проявления БОС – повышенная потливость, нарушение сна, головная боль, спутанность сознания, судороги – обнаруживаются при тяжелом течении симптомокомплекса [4].

Вариантные формы БОС

Спастический – наиболее часто встречаемый вариант БОС (>70% всех случаев), в развитии которого лежит бронхоспазм из-за дисфункции в системах контроля тонуса бронхов.

Воспалительный – механизм обусловлен отеком, инфильтрацией воздухоносных путей, гиперемией оболочки бронхов.

Дискринический – наблюдается при избыточной стимуляции ферментов бокаловидных клеток и желез слоя бронхов, приводящей к ухудшению свойств мокроты, нарушениям функции образования слизи и мукоцилиарного транспорта.

Дискинетический – бронхиальная проходимость нарушена за счет врожденного недоразвития мембра-

нозной части трахеи и бронхов, способствующих закрытию их просвета при вдохе.

Эмфизематозный – сопровождается спадением (коллапсом) мелких бронхов из-за снижения и утраты легкими эластичности.

Гемодинамический – возникает вторично на фоне нарушений гемодинамики малого круга: при гипертензии пре- и посткапилляров, застое в бронхиальных венах и при гипертоническом кризе в малом круге кровообращения.

Гиперосмолярный – наблюдается при уменьшении оводненности слизистых оболочек, бронхов (вдыхание холодного воздуха), когда высокая осмотическая концентрация на поверхности клеток вызывает раздражение рецепторов и бронхоспазм [5].

В основе бронхиальной обструкции лежат обратимые (функциональные) и необратимые (органические) изменения. К функциональным механизмам бронхиальной обструкции относятся спазм гладкой мускулатуры, гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки бронхов. Спазм гладкой мускулатуры и гиперсекреция слизи происходят в результате воздействия раздражающих факторов (поллютанты, инфекционный агент) на слизистую дыхательных путей. В ответ на это выделяются медиаторы воспаления, которые раздражают окончания блуждаю-

щего нерва и способствуют выделению ацетилхолина, реализующего свое действие через мускариновые холинорецепторы. Активация этих рецепторов вызывает холинергическую бронхоконстрикцию и гиперсекрецию. В стенке бронхов наблюдаются резкое полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и повышение их проницаемости. Таким образом, развивается отек слизистой оболочки и подслизистого слоя, инфильтрация их тучными клетками, базофилами, эозинофилами, лимфоидными и плазматическими клетками [6].

Кашель может быть сухим и продуктивным. Для начального периода воспалительного или отека процесса характерен сухой кашель. Появление продуктивного кашля свидетельствует о нарушении мукоцилиарного клиренса и дренажа бронхов.

В числе инфекционных агентов, наиболее часто вызывающих обструктивный синдром, находятся респираторно-синцитиальный вирус (около 50%), вирус парагриппа, микоплазма пневмонии, реже – вирусы гриппа и аденовирус [7].

Лечение БОС

Проявление БОС, независимо от этиологии, требует от врача принятия неотложных мер по ликвидации бронхальной обструкции посредством воздействия на обратимый ее компонент.

Необходимо отметить, что обратимость бронхальной обструкции определяется степенью гиперреактивности бронхов (ГРБ). ГРБ определяется как реакция бронхов на различные химические, физические или фармакологические раздражители, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у здоровых лиц. Чем выше ГРБ и длительность экспозиции провокационного агента, тем тяжелее и опаснее для жизни пациента протекает БОС.

В современной пульмонологии существуют высокоэффективные способы доставки лекарственных средств непосредственно в бронхи. Такую технологию называют ингаляционной небулайзерной (от ла-

тинского nebulae – туман) терапией. Характерной ее чертой является высокая фракция (>80%) частиц размером от 0,5 до 5 мкм, способных легко достигать рецепторной зоны в мелких бронхах и быстро купировать бронхальную обструкцию.

Неоспоримыми преимуществами ингаляционной терапии в целом являются:

- эффективное создание высоких концентраций медикаментов в дыхательных путях;
- незначительная концентрация препарата в крови;
- быстрое начало действия препаратов;
- возможность коррекции дозы;
- минимум системных побочных эффектов. Лечебная тактика при БОС достаточно понятна и логична [8]. Для купирования бронхальной обструкции используют бронхолитики (бронходилататоры). Несмотря на различия в механизме действия различных бронходилататоров, самым важным их свойством является способность устранять спазм мускулатуры бронхов и облегчать прохождение воздуха в легкие. Все современные бронхолитики, используемые для терапии БОС, можно разделить на несколько основных групп:
- β_2 -агонисты короткого и длительного действия;
- холинолитики короткого и длительного действия;
- комбинированные препараты;
- метилксантины.

Ингаляционные β_2 -агонисты

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия.

Эта группа включает два достаточно селективных β_2 -агониста – фенотерол и сальбутамол. Основными свойствами данной группы препаратов являются:

- расслабление гладкой мускулатуры бронхов;
- снижение гиперреактивности дыхательных путей;
- улучшение мукоцилиарного клиренса бронхов;
- снижение сосудистой прони-

цаемости и экссудации плазмы;

- уменьшение отека слизистой оболочки бронхов;
- стабилизация мембран тучных клеток, уменьшение выброса медиаторов воспаления. Достоинствами этих препаратов является быстрый (через 3-5 мин.) и выраженный бронхолитический эффект. Продолжительность действия препаратов невелика, составляет от 3 до 6 ч., почему их относят к группе короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА). Очевидно, что при необходимости эффективного контроля просвета бронхов в течение 24 ч. необходимо совершать от 4 до 8 ингаляций КДБА в сутки.

Однако, как и любые β_2 -агонисты, препараты этой группы обладают большим количеством побочных эффектов, особенно при частом (более 4 раз в сутки) их использовании.

Одним из серьезных побочных действий β_2 -агонистов является тремор вследствие прямого действия препарата на β_2 -адренорецепторы скелетной мускулатуры. Тремор чаще отмечается у пациентов пожилого и старческого возраста. Нередко наблюдается тахикардия – либо в результате прямого действия на β -адренорецепторы предсердий, либо под влиянием рефлекторного ответа вследствие периферической вазодилатации через β_2 -рецепторы. Особое внимание следует обращать на удлинение интервала Q-T, способное вызвать внезапную смерть у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Более редкими и менее выраженными осложнениями являются гипокалиемия, гипоксемия и раздражительность. Кроме того, β_2 -агонистам короткого действия свойственно явление тахифилаксии – быстрое снижение лечебного эффекта при повторном применении лекарственных препаратов [9].

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия. Препараты данной группы имеют длительность действия от 12 до 24 ч. и используются в составе базисной терапии заболеваний, наиболее часто сопровождающихся БОС, например, бронхальной астмы (БА). Наиболее

эффективно их назначение в комплексе с противовоспалительными препаратами – ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). На сегодняшний день комбинация ДДБА+ ИГКС признается эффективной базисной терапией БА.

Наиболее ярким представителем этой группы является формотерол фумарат (формотерол), который обладает способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный клиренс, уменьшать сосудистую проницаемость и высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов, обеспечивать длительную защиту от воздействия факторов, приводящих к бронхоспазму. Однако нет достаточных доказательств влияния формотерола на персистирующее воспаление при БА; кроме того, в ряде исследований показано, что при длительном его применении выраженность бронхолитического эффекта может сильно изменяться.

Нежелательные эффекты ДДБА не сильно отличаются от таковых у КДБА, развиваются при превышении среднесуточных рекомендуемых доз и проявляются в виде чувства тревоги, тремора скелетных мышц, стимуляции сердечно-сосудистой системы [10].

Ингаляционные М-холинолитики

Ингаляционные М-холинолитики короткого действия. Основным представителем данной группы – короткодействующие антихолинэргические препараты (КДАХ) – признается ипратропия бромид (ипратропий), обладающий выраженным бронхолитическим эффектом.

Механизм бронхолитического действия обусловлен блокадой мускариновых холинорецепторов, в результате чего подавляется рефлекторное сужение бронхов, вызванное раздражением ирритативных холинэргических рецепторов, и снижает тонус блуждающего нерва.

Практически во всех опубликованных руководствах, посвященных БА, холинолитики признаны «препаратами выбора» для лечения данного заболевания, а также

в качестве дополнительных бронходилатирующих средств при БОС средней и тяжелой степени у лиц пожилого, старческого и детского возраста.

Неоспоримыми преимуществами М-холинолитиков являются:

- отсутствие кардиотоксического действия, что делает их «препаратами выбора» для пациентов с сердечными и циркуляторными нарушениями, а также у пожилых пациентов;
- отсутствие тахифилаксии при повторном применении;
- стабильная рецепторная активность (количество М-холинорецепторов с возрастом не уменьшается, в отличие от количества и активности β_2 -адренорецепторов);
- редко встречаемые побочные эффекты (сухость, горький вкус во рту).

Позитивные эффекты холинолитиков многогранны и не ограничиваются только бронходилатационным эффектом. Они выражаются в снижении чувствительности кашлевых рецепторов, изменении секреции вязкой мокроты, уменьшении потребления кислорода дыхательными мышцами. К числу положительных особенностей ипратропия бромида относится большая продолжительность действия – до 8 ч.

Условным недостатком М-холинолитиков короткого действия или короткого действия антихолинэргиков (КДАХ) является медленное начало действия (через 30-60 мин) после ингаляции, затрудняющих быстрое купирование проявлений БОС [11].

Ингаляционные М-холинолитики длительного действия. Основным представителем данной группы – длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХ) – признается тиотропия бромид (тиотропий), обладающий длительным и сильным бронхолитическим эффектом.

Тиотропий целесообразно применять для устранения БОС при «тяжелой рефрактерной БА», когда высокие терапевтические дозы β_2 -агонистов не дают желаемой бронходилатации и не купируют БОС.

Комбинированные бронхолитики

Ингаляционные комбинированные бронхолитики короткого действия. Основным представителем данной группы – коротко действующие комбинированные бронхолитические препараты (КДКБ) – признается комбинация КДАХ (ипратропий 20 мкг) + КДБА (фенотерол 50 мкг), получившая широкое распространение в современной терапевтической практике под коммерческим названием «Беродуал Н» в форме дозированного аэрозольного ингалятора и «Беродуал» в форме раствора для ингаляций (компания Берингер Ингельхайм, Германия).

Идея комбинирования КДАХ + КДБА не нова и имеет длительную историю. Достаточно сказать и о высоких ожиданиях от салбутамола + ипратропия, так и не нашедших своего широкого применения. Именно поэтому считаем необходимым отметить ряд особенностей комбинирования фенотерола и ипратропия.

Во-первых, М-холинолитик ипратропий обладает действием преимущественно в проксимальных отделах бронхов, тогда как селективный β_2 -агонист фенотерол преимущественно действует на дистальные отделы бронхиального дерева. Это приводит к «двойному эффекту» бронходилатации, возможности уменьшения дозы каждого препарата до минимальной терапевтической, устраняет возможность побочных нежелательных явлений. Во-вторых, оба вещества имеют одинаковое агрегатное состояние (водные растворы) что позволяет создавать высокую респираторную фракцию в ходе небулайзерной терапии, а значит эффективно купировать БОС.

Обоснованно назначение препарата Беродуал для купирования БОС при БА в следующих случаях:

- наличие у пациентов измененного β_2 -рецептора (генетическая abnormalность β_2 -рецептора, заключающаяся в замещении в 16 позиции Gly на Arg с формированием генотипа β_2 -APB16 Arg/Arg рецептора, не чувствительного к любым β_2 -агонистам);

- при уменьшении рецепторной β_2 -активности;
- при наличии выраженных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний;
- при явлениях «ночной астмы» (варианта БА, при котором приступы удушья возникают во второй половине ночи на фоне бронхиальной обструкции, вызванной активностью вагуса);
- при вирусных инфекциях, способных уменьшать экспрессию гена M2 и усиливающих бронхиальную обструкцию.

Интерес представляют рандомизированные клинические исследования, изучающие эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией одним из компонентов. Так, в рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании N. Gross и соавт. [12], включавшем 863 больных, комбинированная терапия приводила к приросту ОФВ₁ на 24% по сравнению с монотерапией салбутамолом ($p < 0,01$) и на 37% по сравнению с монотерапией ипратропия бромидом ($p < 0,001$). Количество побочных эффектов при комбинированной терапии не отличалось от такового при монотерапии каждым из препаратов.

В другом исследовании (мета-анализе двух крупных 3-месячных исследований у 1067 больных (E.J. Weber и соавт., 1999)) было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии БОС у пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Установлено, что при монотерапии салбутамолом частота обострений ХОБЛ (18%) и число дней обострений (770 человеко-дней) были достоверно выше, чем при комбинированной терапии (12% и 554 человеко-дня) ($p < 0,05$ для всех различий). Кроме того, общие расходы на лечение оказались значительно меньшими в группах больных, принимающих комбинированную терапию (197 долларов США), по сравнению с больными, получавшими салбутамол (269 долларов США) [13].

Таким образом, Беродуал Н рассматривался как препарат, обладающий высоким соотношением стоимость/эффективность. На

сегодняшний день фиксированная комбинация β_2 -агониста короткого действия и ипратропия бромида (Беродуал Н) внесена в международные клинические рекомендации по лечению пациентов с бронхиальной астмой ХОБЛ.

Неоспоримыми доказанными преимуществами Беродуала Н и Беродуал раствор для ингаляций являются:

- быстрый (через 5-10 мин) и достаточно продолжительный (6-8 ч) эффект;
- безопасный клинический профиль (отсутствие кардиотоксического действия);
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие влияния на смертность пожилых пациентов (в отличие от β_2 -агонистов);
- умеренное противовоспалительное действие (уменьшение высвобождения медиаторов воспаления);
- более выраженный бронходилатационный ответ в комбинации, чем у каждого препарата в отдельности;
- эффективное купирование острого БОС (при БА) и хронического БОС (при хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ).

Метилксантин

Основным представителем данной группы признается бронхолитическое средство, производное пурина, под названием Теофиллин (от латинского: theo-чай, phyllin-лист). Теофиллин оказывает слабый бронхорасширяющий эффект, но положительно влияет на дыхательную мускулатуру, улучшает отделение мокроты, стимулирует дыхательный центр. Подобное сочетание положительных свойств наряду с доступностью теофиллина когда-то привело к его широкому использованию.

Применение метилксантинов сопровождается многочисленными побочными эффектами: тошнотой, рвотой, головной болью, возбуждением, гастроэзофагеальным рефлюксом, частым мочеиспусканием, аритмией, тахикардией и т.д. Препараты применяются внутрь или парентерально [14].

Препараты теофиллина пролонгированного действия отошли на второй план. Их рекомендовано в особых случаях использовать в качестве дополнительного бронхорасширяющего средства при БОС у пациентов БА и ХОБЛ с недостаточным бронходилатационным ответом от современной ингаляционной бронхорасширяющей терапии.

Заключение

БОС сопровождается многими болезнями, в особенности заболеваниями дыхательной системы, такие как бронхиальная астма, ХОБЛ, ОРВИ, пневмонии и др. Все они требуют соответствующей медикаментозной коррекции.

Стандартом лечения БОС можно с уверенностью считать ингаляционные препараты и небулайзерный способ их доставки, позволяющий создать максимальную концентрацию лекарственного вещества в рецепторной зоне и вызывающий максимальный бронходилатационный ответ при отсутствии системного действия лекарства.

В возникновении БОС принимают участие различные отделы нервной системы: симпатический (β -рецепторы) и парасимпатический (M_{1-2} и M_3 -рецепторы). Довольно часто клинически трудно определить, что преобладает в механизме бронхообструкции: недостаточная адренергическая стимуляция или чрезмерная вагусная иннервация. В таком случае оптимальным является назначение комбинации β_2 -агониста короткого действия и M-холинолитика ипратропия бромида (Беродуал Н).

С уверенностью можно сказать, что Беродуал Н в форме дозированного аэрозольного ингалятора и Беродуал раствор для ингаляций через небулайзер показаны для профилактики и симптоматического лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как острый и хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Трудный пациент»

Оценка эффективности антибиотика Супракс у детей с острыми бронхитами



Идрисова Р.С., Ешибекова Ж.Р.
Кафедра детских инфекций АГИУВ,
Детская инфекционная клиническая больница, г. Алматы

Патология органов дыхания инфекционного генеза занимает традиционно одно из первых мест в структуре заболеваний детского возраста. Лечение острых воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей остается одной из важных и далеко не решенных проблем педиатрии и детской пульмонологии. Антибиотикотерапия является одним из важнейших компонентов комплексного лечения заболеваний органов дыхания у детей.

Традиционно считалось, что основной путь введения антибиотиков при острых инфекционных легочных заболеваниях, включая острый бронхит – парентеральный путь. Однако, при многих несомненных достоинствах (точность дозирования, высокие пиковые концентрации) этот путь введения не лишен недостатков. В первую очередь, за счет опасности возможного переноса инфекции, вероятности постинъекционных осложнений, а также психотравмирующим действием инъекций как болезненного фактора. Все это диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору методов введения антибиотиков и разумного ограничения показаний к парентеральному введению препаратов у детей.

Тем не менее, оральная антибактериальная терапия как стартовое лечение наиболее показано при легких и среднетяжелых формах болезни, в том числе при заболеваниях верхних дыхательных путей, неос-

ложненных острых пневмониях и острых бронхитах. По данным Е.В. Середы с соавт. (2011), многолетний клинико-бактериологический мониторинг показал, что микробный спектр при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей в периоде обострения представлен в основном двумя пневмотропными микроорганизмами [1]: *Haemophilus influenzae* является доминирующим и выделяется у 61-70%, *Streptococcus pneumoniae* – у 36% больных. Учитывая распространенность устойчивых к препаратам пенициллинового ряда и макролидам штаммов микроорганизмов, а также их высокую β -лактамазную активность, в том числе *Haemophilus influenzae* и *Branchamella catarrhalis*, препаратами выбора при рецидивирующих и хронических заболеваниях органов дыхания являются цефалоспорины II и III поколения. Ряд исследований установил высокую бактериологическую активность цефалоспоринов

III поколения. При этом четко показано отсутствие существенной разницы в активности парентеральных и пероральных форм антибиотиков по отношению к основным этиологически значимым микробам при данной патологии [1; 2; 5]. Все это обосновывает применение пероральных форм цефалоспориновых антибиотиков III поколения при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы внимание педиатров привлечено к полусинтетическому оральному цефалоспориновому антибиотику III поколения цефиксиму (Супраксу), характеризующемуся широким спектром действия и высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Branchamella catarrhalis*, в том числе β -лактамазообразующих бактерий, большинства штаммов энтеробактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia*

coli и пр., а также в отношении протеев [1; 4; 5].

Супракс обладает бактерицидным механизмом действия, и по степени активности против *Haemophilus influenzae* и *Branchamella catarrhalis* он не уступает парентеральным цефалоспорином III поколения, характеризуется пролонгированной фармакокинетикой, созданием эффективной концентрации в крови и очагах воспаления, в тканях и жидкостях организма. Важным является образование эффективной концентрации цефиксима в мокроте (0,016-0,04), в легочной ткани (0,04-0,22) и в других тканях верхних дыхательных путей. Минимальная подавляющая концентрация цефиксима составляет: в отношении *Streptococcus pneumoniae* – 0,01-0,25, *Haemophilus influenzae* – 0,06-0,25, *Branchamella catarrhalis* – 0,01-0,8 (3,6). Кроме того, достоинство препарата заключается в наличии детской лекарственной формы для приема внутрь в виде суспензии (для детей в возрасте от 6 месяцев в дозе 8 мг на 1 кг массы), прием суспензии возможен как однократно, так и в два приема в сутки.

Основными показаниями для назначения цефиксима (Супракса) у детей являются заболевания верхних и нижних дыхательных



путей при установленной или вероятной этиологии воспаления, вызванной чувствительными штаммами микробов.

Курс лечения цефиксимом (Супраксом) при острой пневмонии составляет 7-10 дней, при обострении рецидивирующего бронхита – 7-10 дней, при обострении хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний – 10-14 дней и более. Высокая клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима (Супракса) доказана,

в том числе при многоцентровых исследованиях у детей при заболеваниях органов дыхания [4; 5].

Материалы и методы

Нами проведено наблюдение за 28 детьми (первоначально было 29 – 1 ребенок выбыл из-за реакции на ампициллин) в возрасте от 1 года до 2,5 лет жизни (в среднем $27,9 \pm 17,1$ мес.) с острым бронхитом, возникшем после 2–3 дня ОРВИ и энтеровирусной инфекции. Из них 18 на-

Таблица 1. Характеристика клинических групп до начала терапии антибиотиком

Клинические симптомы до лечения (дебют болезни)	Группа Супракса, n=18 (число детей)	Группа Амоксициллина, n=10
Гипертермия, гр. С - выше 38,5 С	18 (100 %)	10 (100 %)
Физикальные данные: бронхиальное дыхание, множество сухих хрипов в легких без крипитации	25 (100 %)	10 (100 %)
Рентгенологически в начале - картина острого бронхита - очаговые тени	17 (94,4%) 1 (5,6 %)	10 (80 %)
В периферической крови: Лейкоцитоз (средний уровень) Ускоренное СОЭ (средний уровень)	11,1 \pm 4,08 17,5 \pm 13,2	10,5 \pm 3,2 16,2 \pm 10,1

Таблица 2. Сравнительная длительность клинических и лабораторных данных у детей, получавших Супракс и Амоксициллин

Клинические симптомы и лабораторные показатели	Продолжительность симптомов при приеме Супракса	Продолжительность симптомов при приеме Амоксициллина
Длительность лихорадки выше 38 °С	3,2±0,74	4,2±0,58*
Длительность кашля	4,8±0,9	6,9±1,53*
Длительность интоксикации	3,7±1,1	4,2±1,3
Нормализация СОЭ (ниже 9 мм/ч на 5 сутки болезни)	17 (94,4%)	8 (80%)
Нормализация количества лейкоцитов на 7 сутки %, (снижение до 8×10^9)	16 (89%)	8 (80%)

*P<0,01

значали цефиксим (Супракс) в дозе 8 мг/кг в 2 приема через рот 7 дней в условиях стационара, а 10 детям (изначально 11-ти) Амоксициллин в дозе 50 мг/кг. Продолжительность лечения в обеих группах составила 7 дней. Все дети наряду с Супраксом получали комплексную терапию, включающую муколитические и бронхоспазмолитические препараты, а также антипиретики по показаниям.

Результаты исследования

Клинические показатели от начала терапии Супраксом и Амоксициллином представлены в таблице 1.

В целом качественная характеристика острых бронхитов в обеих группах была идентичной. Большинство детей – 27 человек – имели рентгенологическую картину острого бронхита (усиление легочного рисунка, но без очаговых теней). Однако в группе Супракса 1 ребенку на 2 сутки диагностировали острую внебольничную пневмонию, которая рентгенологически характеризовалась наличием очагового затемнения без четких контуров в нижней доле правого легкого. Он получил 3 дня терапию цефалоспорином третьего поколения

внутримышечно, а затем продолжил терапию Супраксом. Рентгенологическая картина в динамике, после окончания курса лечения, показала полное отсутствие очаговых теней. В таблице 2 указана длительность основных клинических симптомов у детей, пролеченных Супраксом в сравнении с Амоксициллином.

В подавляющем большинстве случаев острого бронхита у детей, находившихся под нашим наблюдением (17 из 18 случаев), на 3 сутки имели место нормализация температуры, на 4-5 сутки резкое снижение кашля и улучшение физикальной картины, что приводило к выздоровлению на 7-8 день заболевания и выписке больных. В группе детей, получивших Амоксициллин, продолжительность кашля и температуры была более чем на 1,5–2 суток длиннее, т.е. 21-28% (табл. 2).

Более выраженная положительная динамика на фоне приема Супракса была отмечена и по картине периферической крови. Так, в обеих группах в начале болезни был отмечен выраженный лейкоцитоз с нейтрофилезом и ускоренное СОЭ (табл. 1). Но в динамике на 7 сутки у 89% детей, получивших Супракс, эти показатели приблизились

к норме, а у детей, леченных Амоксициллином, нормализация показателей к этому сроку отмечалась реже (80%).

Ни в одном случае лечения Супраксом не отмечалось осложнений, побочных реакций и других нежелательных явлений. В сравнении с препаратами Амоксициллина, цефиксим практически не вызывал раздражение стула, аллергических реакций и позволял достичь устойчивого результата при 7-дневном приеме его внутрь (табл. 3).

Обсуждение и заключение

В анализируемой литературе, включая англоязычных авторов, в комплексных клинико-микробиологических и фармакологических исследованиях было показано, что, несмотря на сходный бактерицидный спектр аминопенициллинов (Амоксициллина) и цефиксима, концентрация первых в очаге поражения (в мокроте) недостаточна для подавления *H. Influenzae* (ниже минимальной предельной концентрации) [2; 5-7]. А сочетание амоксициллина с клавуланатом позволяет достичь лишь субоптимальных концентраций в мокроте. Классические аминопенициллины

Таблица 3. Характеристика побочных реакций на Супракс и Амоксициллин в сравниваемых группах

Побочные реакции (в течение 7 дней приема)	Наличие и продолжительность симптомов	
	При приеме супракса; n=18	При приеме амоксициллина; n=10 (было n=11, выбыл 1 из-за аллергических реакций)
Разжижение стула (через 2 суток приема)	1 (5,6 %)	4 (40%)*
Продолжительность разжижения стула, дни	1,5	3,4±0,9*
Аллергическая сыпь (на 5 сутки приема)	0	1 (10%) из исследования выбыл, т.к. был на- значен парентеральный антибиотик
Смена антибиотика	0	1 (10%)

*P<0.01

неактивны в отношении штаммов, продуцирующих бета-лактамазы, а именно такой способностью обладают *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Защищенные аминопенициллины блокируют действие ферментов. Однако при сравнении антибактериальной активности в группе бета-лактамов, оральные цефалоспорины превосходят аминопенициллины в отношении пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильной палочки и моракселлы [6; 7]. Против атипичных возбудителей респираторных инфекций (хламидии, микоплазмы, легионелла) бета-лактамы, в том числе и оральные цефалоспорины, действуют плохо. Но этот спектр возбудителей более характерен для возникновения атипичных пневмоний.

Изучение эффективности и безопасности Супракса в сиропе у 18 детей с острыми бронхитами выявило отчетливую клиническую эффективность в 100%, при этом полное выздоровление на моноантибактериальной пероральной терапии Супраксом в 89% (в одном случае вначале вводился парентеральный цефалоспорин, а затем Супракс).

Супракс зарекомендовал себя как безопасный, высокоэффективный антибиотик для

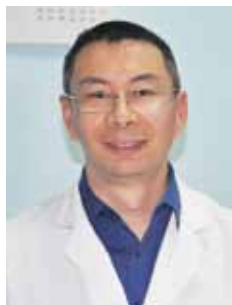
лечения острых бактериальных бронхитов при внебольничном их происхождении. Он уменьшил длительность гипертермии по сравнению с амоксициллином на 1,5 дня, кашля на 2 суток (т.е. укорачивает течение острого бронхита на 20-28%). Также было выявлено, что Супракс может использоваться для долечивания (ступенчатый подход) при первоначальном инъекционном приеме цефалоспоринов. Супракс позитивно влияет на нормализацию показателей периферической крови (лейкоциты и СОЭ), опережая традиционный антибиотик амоксициллин, при этом не вызывая цитопенических реакций. Он легко дозируется, хорошо усваивается детьми, не имеет побочных реакций. Все это позволяет его считать препаратом выбора для стартовой терапии острых бронхитов у детей с раннего возраста. Аналогичные данные были показаны Е.В. Середой с соавт. (2004), Н.Д. Сорокой с соавт. (2004) и многими другими авторами [1-5]. При этом было подчеркнуто отсутствие выраженной резистентности микрофлоры к Супраксу (по данным бактериологических посевов с антибиотикочувствительностью).

Таким образом, Супракс (цефиксим), являясь перораль-

ным лекарственным средством, по своим бактерицидным свойствам не уступает парентеральным цефалоспорином III поколения. Создание эффективной концентрации препарата в мокроте, в легочной ткани, а также в сыворотке крови и в других очагах воспаления выделяет его из ряда антибактериальных препаратов. Наличие детской лекарственной формы (суспензии), пероральный способ приема 1 раз в сутки, широкий бактерицидный спектр действия, высокая чувствительность основных этиологически значимых бактерий, отсутствие выраженных побочных эффектов, щадящий метод лечения – все это ставит препарат в число перспективных антибактериальных средств в качестве стартового и препарата выбора при лечении неосложненных бронхитов внебольничного происхождения. Эти качества позволяют применять Супракс у детей раннего и старшего возраста не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях при заболеваниях органов дыхания, в том числе при лечении рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания.

Список литературы
находится в редакции

Динамика микрофлоры мокроты больных пневмонией



Бисенова Н.М., Пак А.М.

Национальный научный медицинский центр, г. Астана

Продолжающийся рост заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания во всех странах мира, среди которых значительную долю составляют пневмонии, высокие затраты на лечение этой болезни выдвигают данную патологию в ряд важных проблем здравоохранения многих стран мира [1–3]. В условиях ухудшающейся экологии, распространения табакокурения увеличивается не только распространенность, но и летальность от хронических заболеваний легких. По прогнозам ВОЗ, в XXI веке летальность от заболевания органов дыхания будет занимать 2-е место в общей структуре причин смерти.

По данным официальной статистики в Казахстане, болезни органов дыхания по причине смертности занимают 4 место, а летальность от пневмоний составляет 2–5%, при осложненных пневмониях она доходит до 56%.

Так как основной причиной при данных патологиях является инфекция, следовательно, для эффективного проведения лечебно-профилактических мероприятий необходим постоянный мониторинг микробиологических показателей возбудителей, вызывающих респираторные заболевания. Учитывая регионспецифический характер формирования резистентности микроорганизмов, мониторинговые работы ведутся по всему миру.

Цель настоящей работы – изучение динамики микробного спектра мокроты больных с пневмонией.

Материалы и методы

Проведено микробиологическое исследование больных с пневмонией, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля Национального научного медицинского центра МЗ РК в 2009–2011 годах.

Количественному бактериологическому исследованию подвергалась мокрота больных. Первичный посев клинического материала проводили на кровяной агар, желточно-солевой агар, Калина-агар, среду Эндо и агар Сабуро [4]. Микроорганизмы после выделения чистой культуры и окраски по Граму идентифицировали на микробиологических компьютерных анализаторах «Микротакс» (Austria) и «Mini-Api» (Франция).

Результаты и обсуждение

Из мокроты больных с пневмонией выделено 203 штамма микроорганизмов. За этиологический фактор принимались только те виды микроорганизмов, которые выделялись из мокроты в количестве 10^6 КОЕ в 1 мл и выше.

Результаты динамики микрофлоры мокроты больных пневмонией за 2009–2011 годы представлены в таблице.

Как видно из таблицы, из мокроты больных с инфекциями нижних дыхательных путей выделено 26 видов микроорганизмов. Из 203 штаммов, выделенных из мокроты, 129 культур относились к 11 видам рода *Streptococcus*, что составило 63,5%. Представители

вида *S. pneumonia* составили 67,4% от всех стрептококков, *S. viridians* – 10,9%, *S. pyogenes* – 6,2%. Остальные виды рода *Streptococcus* были представлены единичными штаммами.

Микроорганизмы рода *Staphylococcus* были нами выделены в 4,9%. В мокроте выделялось 3 вида стафилококков. Ведущую роль в этиологии пневмоний из видов данного рода играл *Staphylococcus aureus*, составляя 60% от всего количества выделенных стафилококков. *Staphylococcus epidermidis* по количеству выделений находился на втором месте – 30,0%.

К семейству *Enterobacteriaceae* принадлежало 2 культуры, что составило 1,0% от общего количества выделенных из мокроты микробов. Единичными штаммами были представлены энтеробактерии родов *Klebsiella* и *Kluyvera*.

Микробы рода *Enterococcus* выделялись в 4,4% от общего количества выделенных из мокроты микроорганизмов, причем доминировали культуры вида *Enterococcus faecalis* 3,4%.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* высевались из мокроты в 2,9%, все культуры относились к виду *Candida albicans*.

Таблица. Динамика микрофлоры мокроты больных пневмонией за 2009–2011 гг.

№ п/п	Вид микроорганизма	Годы						Итого	
		2009		2010		2011			
		abc	M±m%	abc	M±m%	abc	M±m%	abc	M±m%
1	Staphylococcus aureus	-	-	4	5,3±2,6	2	2,8±	6	2,9±1,2
2	Staphylococcus haemolyticus	1	1,7±1,7	-	-	-	-	1	0,5±0,5
3	Staphylococcus epidermidis	3	5,2±2,9	-	-	-	-	3	1,5±0,9
4	Streptococcus pneumoniae	26	45,6±6,5	36	48±5,8	25	35,2±	87	42,9±3,5
5	Streptococcus mitis	-	-	-	-	3	4,22,3	3	1,5±0,9
6	Streptococcus acidominicus	-	-	-	-	2	2,81,9	2	0,9±0,7
7	Streptococcus viridans	6	10,5±4,0	8	10,7±3,6	-	-	14	6,9±1,8
8	Streptococcus sangius	-	-	-	-	3	4,2±	3	1,5±0,9
9	Streptococcus parasangius	-	-	-	-	1	1,41,3	1	0,5±0,5
10	Streptococcus pyogenes	2	3,5±2,4	2	2,7±1,9	4	5,6±	8	3,9±1,4
11	Streptococcus bovis	-	-	2	2,7±1,9	-	-	2	0,9±0,7
12	Streptococcus mutans	2	3,5±2,4	-	-	-	-	2	0,9±0,7
13	Streptococcus oralis	-	-	-	-	2	2,8±	2	0,9±0,7
14	Streptococcus salivarius	-	-	1	1,3±1,3	4	5,6±	5	2,5±1,1
15	Micrococcus luteus	-	-	-	-	1	1,4±	1	0,5±0,5
16	Micoplasma pneumoniae	-	-	-	-	2	2,8±	2	0,9±0,7
17	Moraxella catarrhalis	8	14,0±4,5	17	22,6±4,8	14	19,7±	39	19,2±2,8
18	Moraxella lacunata	-	-	1	1,3±1,3	-	-	1	0,5±0,5
19	Haemophylus spp.	-	-	1	1,3±1,3	1	1,4±	2	0,9±0,7
20	Enterococcus faecalis	5	8,7±3,7	1	1,3±1,3	1	1,4±	7	3,4±1,3
21	Enterococcus durans	1	1,7±1,7	1	1,3±1,3	-	-	2	0,9±0,7
22	Klebsiella oxytoca	-	-	-	-	1	1,4±	1	0,5±0,5
23	Kluyvera ascorbata	-	-	-	-	1	1,4±	1	0,5±0,5
24	Acinetobacter baumanii	1	1,7±1,7	-	-	-	-	1	0,5±0,5
25	Pseudomonas aeruginosa	-	-	-	-	1	1,4±	1	0,5±0,5
26	Candida albicans	2	3,5±2,4	1	1,3±1,3	3	4,2±	6	2,9±1,2
	ИТОГО	57		75		71		203	

Из представителей, не ферментирующих грамотрицательных бактерий, на долю которых приходилось 1,0% от всех выделенных бактерий, нами в мокроте выделялись представители двух родов – *Pseudomonas* и *Acinetobacter*.

Бактерии видов *Mycoplasma pneumoniae* и *Haemophilus haemolyticus* были нами выделены из мокроты в одинаковых процентных показателях по 1,0%.

Как видно из таблицы, ведущую роль в этиологии пневмоний из всех возбудителей, выделенных из

мокроты данных больных, играли представители вида *Streptococcus pneumoniae*, которые от общего количества выделенных микроорганизмов в 2009–2011 гг. составили 45,6, 48 и 35,2% соответственно. В 2011 г. по сравнению с предыдущим годом, высеваемость пневмококков уменьшилась в 1,4 раза.

Далее по процентному показателю выделения из мокроты в этиологически значимых концентрациях были бактерии вида *Moraxella catarrhalis*. В 2009 г. они составили 14,0±4,5%, в 2009 г. в мокроте бак-

терии вида были выделены в 22,6%, в 2011 г. эти микроорганизмы были обнаружены в 19,7%.

Выделение из мокроты *Streptococcus pyogenes* также было неравномерно: 3,5% в 2009 г., 2,7% в 2010 и 5,6% в 2011 г.

Таким образом, анализ динамики микрофлоры мокроты больных пневмонией показал, что основным этиопатогеном пневмоний остается *Streptococcus pneumoniae*.

Список литературы
находится в редакции

Новые возможности терапии кашля у детей



Баешева Д.А., Кенжебаева С.К., Омарова А.К., Кузгибекова С.Б.,
Жумадилова С.К.

Городская детская инфекционная больница, г. Астана

Высокий уровень распространенности острых респираторных инфекций (ОРИ) среди детей – важная социальная проблема, решение которой является одной из основных задач здравоохранения в педиатрии. Среди детей в возрасте до 17 лет заболеваемость гриппом и ОРВИ в сравнении со взрослыми выше в 3–4 раза, из них у 47–75% зарегистрированы ОРИ среди «часто болеющих детей», которые составляют от 20 до 80% детской популяции. Распространенность рецидивирующих респираторных инфекций у детей дошкольного и школьного возраста составляет от 20–59%. Наиболее часто болеют дети от 2 до 6 лет, из-за незрелости иммунитета и отсутствия иммунологической памяти предыдущих контактов [1; 2].

При ОРИ около 55% всех детей на приеме предстают перед врачом по поводу кашля. Для воспалительных заболеваний респираторного тракта характерно изменение вязкости мокроты и снижение мукоцилиарного клиренса. Если перистальтические движения мелких бронхов и деятельность реснитчатого эпителия не обеспечивают необходимого дренажа, развивается кашель. Следовательно, кашель – это защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Достигается это путем удаления секрета из верхних и нижних дыхательных путей и восстановлением мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета. Известно, что дети, часто болеющие острыми респираторными инфекционными заболеваниями, составляют группы риска по развитию острых бронхитов, бронхиолитов, формированию рецидивирующих бронхитов, включая обструктивные формы, и хронической бронхолегочной патологии. Самой распространенной формой, особенно среди детей в возрасте 1–3 лет, являются бронхиты [3–5]. Заболеваемость бронхитами, по данным ряда авторов, колеблется от 15 до 50%. Этот процент существенно повышает-

ся (до 50–90%) у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, особенно в экологически неблагоприятных регионах [6]. При этом у преобладающего большинства детей наблюдается обструктивный синдром. Важной проблемой у пациентов с обструктивными заболеваниями нижних дыхательных путей является изменение физических свойств бронхиального секрета. Секрет становится густым, вязким, закупоривает просвет бронхов, создавая идеальные условия для дальнейшего развития инфекции. Мокрота не отхаркивается, естественный механизм самоочищения реснитчатого эпителия блокируется, снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов. Синдром бронхиальной гиперреактивности наблюдается у длительно и часто болеющих детей в связи с повышенным ответом бронхов на воздействие эндо- и экзогенных факторов. Важнейшей причиной формирования бронхиальной гиперреактивности является воспаление, развивающееся в результате действия как инфекционных, так и физико-химических агентов [3].

АСКОРИЛ® Экспекторант (GLENMARK) является комбинированным препаратом с бронхолитиче-

ским и отхаркивающим действием.

Сальбутамол является одним из самых безопасных бронходилататоров (селективным β_2 -агонистом), он также стимулирует мукоцилиарный клиренс, тормозит выброс медиаторов из тучных клеток и базофилов, устраняет антигензависимое подавление мукоцилиарного клиренса и выделение факторов хемотаксиса нейтрофилов.

Бромгексин гидрохлорид оказывает муколитическое и отхаркивающее действие посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты; он также стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов, продуцирующих сурфактант.

Гвайфенезин является отхаркивающим средством, стимулирует секрецию жидких частей бронхиальной слизи, повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи, уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, что снижает ее вязкость и облегчает эвакуацию из дыхательных путей. Ментол оказывает спазмолитическое действие, мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает антисептическими свойствами, восстанавли-

Таблица. Балльная шкала оценки степени тяжести кашля

Степень тяжести	День	Ночь
0	Кашель отсутствует	Кашель отсутствует
1	Кашель в течение одного короткого периода днем	В течение ночи один раз сон был нарушен кашлем
2	Более чем два периода кашля в течение дня	Просыпался в течение ночи или рано утром из-за кашля
3	Частый кашель в течение дня, не мешающий повседневной активности	Частые пробуждения ночью из-за кашля
4	Частый кашель в течение дня, мешающий повседневной активности	Частый кашель большую часть ночи
5	Изматывающий кашель большую часть дня	Изматывающий кашель большую часть ночи

ливает функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, имеет анальгетическое и противовоспалительное местное действие [7; 8].

Цель исследования

Целью работы являлась оценка клинической эффективности и безопасности терапии острых респираторных заболеваний, протекающих с явлениями бронхиальной обструкции и кашля у часто болеющих детей, препаратами АСКОРИЛ® Экспекторант сироп 100 мл и Амброксол.

Материалы и методы

В городской детской инфекционной больнице (ГДИБ) г. Астаны на стационарном лечении в вирусном отделении находились 72 пациента с диагнозом ОРВИ и бронхообструктивный синдром. Пациенты методом случайной выборки были распределены в 2 группы. Пациенты основной группы (42 детей) получали АСКОРИЛ® Экспекторант в возрастной дозировке, группы сравнения (30 детей) – Амброксол. Исследуемые группы сопоставимы по тяжести течения заболевания и преморбидному фону. Дети обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу, средний возраст детей основной группы – $4,4 \pm 2,4$ года (25 мальчиков (59,5%) и 17 девочек (40,5%)), во 2 группе – $4,1 \pm 1,9$ лет (20 мальчиков (66,7%) и 10 девочек (33,3%)). Было проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование на базе вирусного отделения городской детской инфекционной больницы г. Астаны.

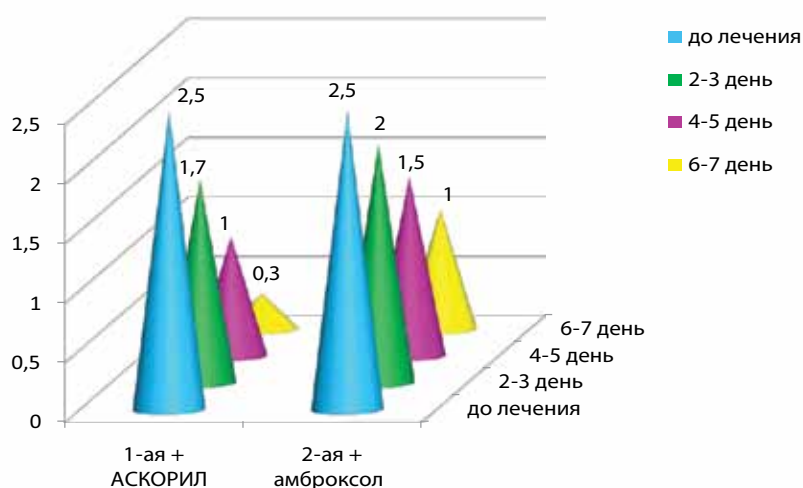


Рисунок 1. Динамика симптомов дневного кашля в двух группах больных.

Результаты исследования

Проводилось изучение клинической эффективности комбинированного препарата АСКОРИЛ® Экспекторант при лечении острых респираторных заболеваний у 42 длительно и часто болеющих детей в возрасте от 2 до 10 лет. Детям основной группы назначался АСКОРИЛ® Экспекторант в возрастной дозировке (детям от 2 до 6 лет – по 5 мл – 1 чайная ложка 3 раза в сутки), детям от 6 до 12 лет – по 5–10 мл (1–2 чайные ложки 3 раза в сутки). Группу сравнения составили 30 детей, получавших стандартную терапию ОРЗ (Амброксол). У наблюдавшихся детей острые респираторные заболевания протекали с клиникой ринита, фарингита, ларингита, ринофарингита, трахеита, бронхита. У всех детей наблюдались симптомы кашля. Эффективность лечения оценивалась по динамике

клинических проявлений. Эффективность кашля оценивалась на основании тяжести симптомов кашля по шкале (табл.).

Анализ ежедневной динамики симптомов кашля показал, что на фоне приема АСКОРИЛ® Экспекторанта у больных наблюдалась более быстрая положительная динамика клинических симптомов, чем в группе сравнения.

На рисунке 1 представлена динамика симптомов дневного кашля в двух группах больных. Тяжесть симптомов дневного кашля, оцениваемая по шкале выраженности кашля, до начала терапии в обеих группах была идентичной – $2,5 \pm 0,6$ балла. В 1 группе значительное уменьшение тяжести симптомов дневного кашля (до 1 балла) отмечалось уже к 3–4 дню приема АСКОРИЛА® Экспекторанта, а во второй группе – только к 5–6 дню

лечения. Полное исчезновение симптомов кашля в 1 группе было значительно раньше (к 4-5 дню наблюдения), чем во второй группе – к 7-8 дню ($p<0,05$).

Тяжесть симптомов ночного кашля до начала терапии также изначально была одинаковой – $2,6\pm 0,8$ балла. Как видно из рисунка 2, в основной группе синдром кашля купировался на 2-3 дня раньше, чем в группе сравнения. Полное исчезновение симптомов ночного кашля в основной группе было к 6-7 дню, а в группе сравнения – к 8-9 дню наблюдения. На рисунке 2 представлена динамика симптомов ночного кашля в двух группах больных.

Таким образом, в группе детей, получавших АСКОРИЛ® Экспекторант, исчезновение симптомов кашля наблюдалось на 3-4 дня раньше, чем у больных в группе сравнения ($p<0,05$).

У всех детей до начала лечения имелись затруднения при откашливании мокроты. У 94% детей основной группы уже ко 2-3 дню приема АСКОРИЛ® Экспекторанта отмечено облегчение отхождения мокроты, у 92% детей 2 группы – к 4-5 дню ($p<0,05$).

Суммарная балльная оценка клинических симптомов на фоне лечения показала, что при назначении АСКОРИЛ® Экспекторанта эффективность терапии была достоверно выше ($p<0,05$). До начала лечения суммарная балльная оценка в 1 группе была $13,4\pm 4,3$ балла, а во 2 группе – $13,1\pm 3,1$ балла ($p>0,05$), к 3 дню лечения показатели в 1 группе снизились до $7,2\pm 3,1$ балла, а во 2 группе – до $9,2\pm 4,1$ балла ($p<0,05$), к 5 дню терапии показатели в 1 группе составили $3,2\pm 2,0$ балла, а во 2 группе – $5,2\pm 3,0$ балла ($p<0,05$), к 7 дню показатели в 1 группе были $1,0\pm 0,8$ баллов, а во 2 группе – $2,2\pm 2,1$ баллов ($p<0,05$) (рис. 3).

Мониторинг нежелательных эффектов, связанных с использованием препарата, проводился в течение всего периода наблюдения. Переносимость АСКОРИЛ® Экспекторанта у пациентов была хорошей. Побочных эффектов и нежелательных реакций при назначении АСКОРИЛ® Экспекторанта в нашем исследовании выявлено не было. С учетом возможных побочных эффектов сальбутамола необходимо соблюдать возрастные дозировки, при этом необходимо также при назначении препарата учитывать индивиду-

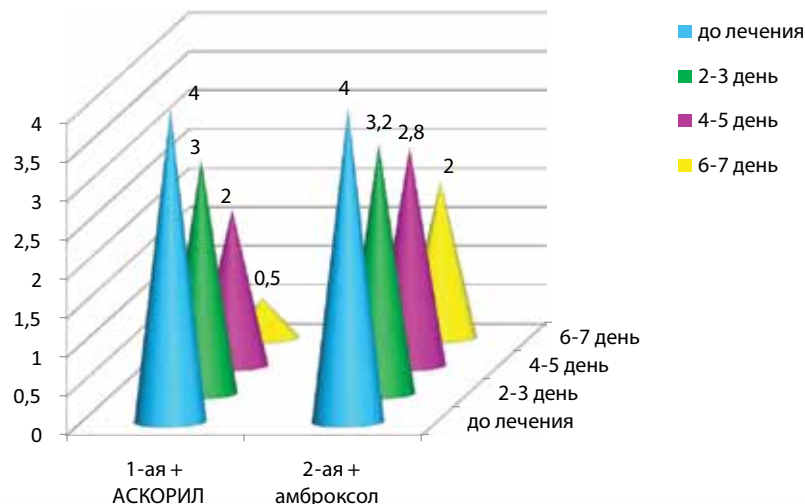


Рисунок 2. Динамика симптомов ночного кашля в двух группах больных.

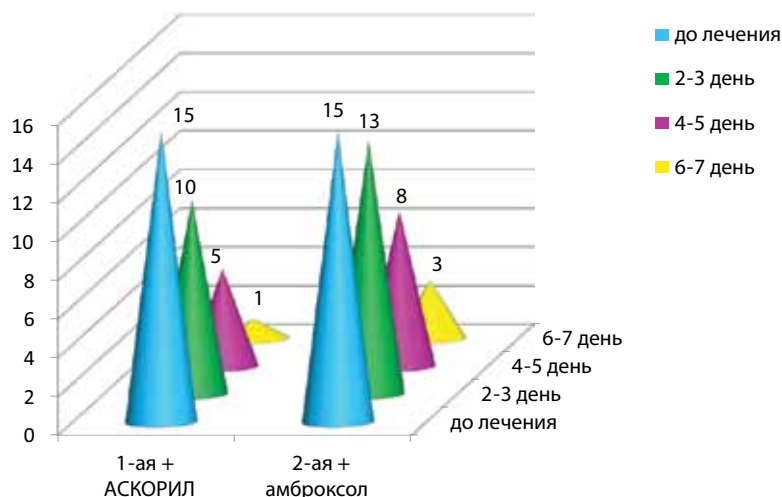


Рисунок 3. Суммарная балльная оценка клинических симптомов на фоне лечения

альные особенности ребенка, его массу тела. Исследование показало, что АСКОРИЛ® Экспекторант является безопасным препаратом при лечении ОРИ у длительно и часто болеющих детей.

В результате проведенного лечения самочувствие больных улучшилось, купировались проявления ОРЗ, наблюдалось увеличение активности детей и их психоэмоционального состояния. При сравнении клинической эффективности комбинированного препарата АСКОРИЛ® Экспекторанта и Амброксола выявлена значительно большая эффективность АСКОРИЛА® при лечении острых респираторных заболеваний, протекавших с симптомами кашля, особенно у часто болеющих детей.

Прием АСКОРИЛ® Экспекторанта в первые дни острой респираторной инфекции уменьшает длитель-

ность заболевания, проявления бронхиальной обструкции, гиперреактивность бронхов, способствует более быстрому клиническому выздоровлению.

Выводы

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование комбинированного препарата АСКОРИЛ® Экспекторанта в лечении острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей, протекающих с явлениями бронхиальной обструкции, сопровождающихся выраженным кашлевым синдромом с трудно отделяемой мокротой, сопровождается более быстрым купированием кашлевого синдрома.

Список литературы находится в редакции

АСКОРИЛ® Экспекторант

Инструкция для специалистов



Сироп для приема внутрь, 100 мл

Состав

10 мл сиропа содержат активные вещества:
сальбутамол сульфат – 2 мг
бромгексин гидрохлорид – 4 мг
гвайфенезин – 100 мг
ментол – 1 мг

Показания к применению

Острые и хронические бронхолегочные заболевания (бронхиальная астма, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, эмфизема легких, коклюш, пневмокониоз и другие), сопровождающиеся образованием трудно отделяемого вязкого секрета в составе комбинированной терапии

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 10 мл (2 чайных ложки) сиропа 3 раза в сутки. Детям в возрасте 3-6 лет – по 5 мл (1 чайная ложка) сиропа 3 раза в

сутки, от 6 до 12 лет – по 5-10 мл (1-2 чайные ложки) сиропа 3 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

Побочные действия

Редко – головная боль, головокружение, повышенная нервная возбудимость, нарушение сна, сонливость, тремор, судороги, тошнота, рвота, диарея, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учащенное сердцебиение, окрашивание мочи в розовый цвет, аллергические реакции (сыпь, крапивница), снижение артериального давления, коллапс.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации; тахикардия, аритмии; миокардит, пороки сердца; сахарный диабет декомпенсированный; тиреотоксикоз, глаукома, печеночная или почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Лекарственные взаимодействия

Другие бета2-адреномиметические средства и теофиллин усиливают действие сальбутамола и увеличивают вероятность появления побочных эффектов. АСКОРИЛ® Экспекторант не назначают одновременно с препаратами, содержащими кодеин и другими противокашлевыми средствами, т.к. это затрудняет отхождение разжиженной мокроты.

Входящий в состав препарата бромгексин способствует проникновению антибиотиков (эритромицин, цефалексин, окситетрацилин) в легочную ткань.

Не рекомендуется применять препарат одновременно с такими не селективными блокаторами бета-адренорецепторов, как пропранолол. Входящий в состав препарата АСКОРИЛ® Экспекторант сальбутамол не рекомендуется пациентам, которые получают ингибиторы моноаминооксидазы.

Диуретики и препараты глюкокортикоидов усиливают гипокалиемический эффект сальбутамола. Не рекомендуется принимать одновременно с АСКОРИЛ® Экспекторантом щелочное питье.

Особые указания

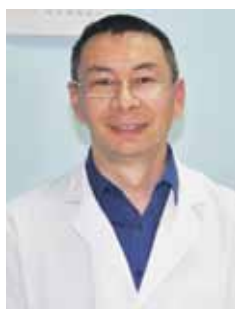
С осторожностью назначают при гипертиреозидизме, сахарном диабете, заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма) и пептической язве желудка или двенадцатиперстной кишки. В период приема препарата лучше воздержаться от управления автомобилем и иной деятельности, требующей точной координации, быстроты реакции и концентрации внимания.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление проявления побочных действий. Лечение: симптоматическое

Перед применением и назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией

Современные подходы к профилактике и лечению синдрома обструктивного апноэ сна



Пак А.М

Отдел респираторной медицины АО «ННМЦ», г. Астана

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1].

Распространенность СОАС составляет 5-7% от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1-2% из указанной группы лиц [2].

Этиологическими факторами СОАС являются сужение дыхательных путей на уровне носа и глотки различного генеза, а также увеличение подвижности их стенки.

СОАС является фактором риска развития артериальной гипертонии, нарушений ритма сердца и ишемии миокарда во время сна, инсультов и гормональных нарушений.

СОАС вызывает ухудшение качества сна и вызывает дневную сонливость, что приводит к снижению производительности труда, увеличению производственного и дорожного травматизма [1,3].

Лечение СОАС включает целый комплекс профилактических и лечебных мероприятий.

Профилактические мероприятия

Профилактические мероприятия при СОАС и СОГ должны быть направлены на:

- Снижение массы тела
- Отказ от курения

- Отказ от приема транквилизаторов и снотворных препаратов
- Отказ от приема алкоголя перед сном
- Профилактика сна на спине (позиционное лечение апноэ сна)
- Обеспечение свободного носового дыхания
- Выполнение специальных упражнений для уменьшения храпа

Снижение массы тела является наиболее важным профилактическим мероприятием при СОАС. Так, в исследовании P.L. Smith и соавт. [4] получены данные об уменьшении индекса апноэ с 55 до 29 в час, при снижении массы тела больных СОАС на 10 кг, что привело к уменьшению сонливости и уменьшению величины десатураций во время сна.

Rubinstein I. и соавт. [5] у 12 пациентов добились снижения массы тела на 26 кг, что привело к уменьшению среднего ИАГ с 57 до 14 эпизодов в час.

Курение вызывает хроническое воспаление глотки и трахеи, способствующее отеком их стенок и снижением тонуса глоточных

мышц. Это, в свою очередь, вызывает сужение дыхательных путей и усиливает храп и СОАС [6].

Транквилизаторы и снотворные препараты снижают мышечный тонус и способствуют расслаблению глоточной мускулатуры, что утяжеляет храп и СОАС.

Алкоголь также расслабляет глоточную мускулатуру, провоцируя храп и СОАС. Следует особо воздерживаться от одновременного приема алкоголя и снотворных препаратов.

Легкие формы храпа и СОАС часто являются позиционнозависимыми и возникают только на спине. Это обусловлено западанием корня языка. С целью профилактики сна на спине к ночной пижаме между лопаток пришивается карман, в который помещается мяч для большого тенниса. В этом случае каждая попытка лечь на спину будет оканчиваться пробуждением и поворотом на бок. В течение 3-4 недель вырабатывается стойкий условный рефлекс не спать на спине [7].

Необходимо обеспечить возвышенное положение изголовья. Можно наклонить всю кровать, установив бруски толщиной око-

ло 10 см под ножки со стороны головы. Приподнятое положение туловища уменьшает западение языка даже в положении на спине. Голова должна располагаться максимально параллельно туловищу. Для достижения этого желательно использовать небольшие плоские подушки или специальные контурные подушки.

Упражнения для уменьшения храпа

Рекомендациями для тренировки мышц языка, нижней челюсти и глотки, направленные на ослабление храпа являются:

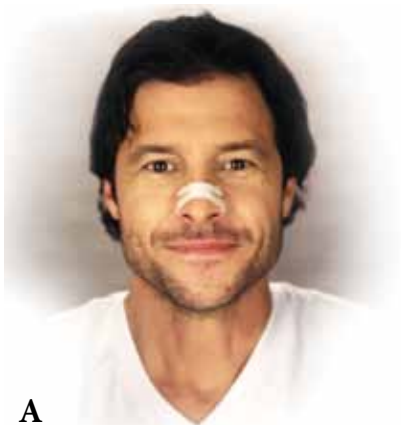
- Максимально выдвигать язык вперед и вниз. В выдвинутом состоянии удерживать в течение 1-2 секунд. Выполнять по 30 раз утром и вечером;
- Нажать на подбородок рукой и с усилием перемещать нижнюю челюсть вперед-назад. Выполнять по 30 раз утром и вечером;
- Сильно зажать зубами и удерживать в течение 3-4 минут деревянную или пластиковую палочку. Выполнять перед сном.
- Эффект от вышеуказанного комплекса упражнений наблюдается через 1 месяц занятий [8].

Использование таблеток, капель и спреев

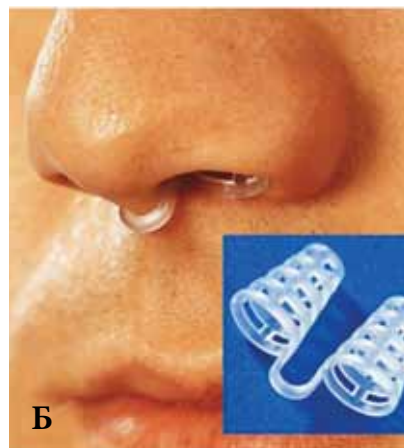
Как правило, применение различных лекарственных средств при СОАС дает не достаточный клинический эффект, но они могут применяться при простом храпе. Обычно в состав различных спреев, леденцов и капель от храпа входят смеси различных эфирных масел, которые обладают тонизирующим действием на глоточную мускулатуру, что ослабляет храп [8].

Внутриротовые приспособления, внутриносовые стенты и суспендеры

Затруднение носового дыхания может существенно усиливать храп и СОАС. Наилучший эффект дости-



А



Б

Рисунок 1. Полоска «Breathe Right» (А) и внутриносовой стент Snorepin (TM) (Б), применяемые для расширения носовых ходов.

гается от применения специальных самоклеящихся полосок для расширения носовых ходов. Эти полоски представляют собой пружинящие наклейки, которые приклеивают к крыльям носа и приподнимают их вверх, что приводит к расширению носовых ходов и облегчению носового дыхания. Данные полоски наклеиваются на протяжении всей ночи. С аналогичной целью используются и внутриносовые стенты, например Snorepin (TM) (рис.1).

К внутриротовым противохраповым устройствам относится «ЭКСТРА-ЛОР». Это устройство состоит из вогнутого лепестка, касающегося языка, и 2-х фиксаторов, предохраняющих заглатывание или выпадение устройства из полости рта (рис.2).

Устройство «ЭКСТРА-ЛОР» механически раздражает мышцы языка и глотки, что увеличивает тонус неба и предотвращает его вибрацию. Считается, что устройство оказывается эффективным у лиц без выраженного ожирения, с неосложненным храпом и нормальной носовой проходимостью. Ограничением для использования этого типа внутриротовых устройств является ухудшение качества сна из-за ощущения инородного тела во рту.

Имеются также моделируемые внутриротовые приспособления, которые смещают вперед нижнюю челюсть, что увеличивает передне-задний размер дыхательных



Рисунок 2. Внутриротовое противохраповое устройство «ЭКСТРА-ЛОР»



Рисунок 3. Моделируемое внутриротовое устройство

путей и, соответственно, уменьшает храп и тяжесть СОАС. Обычно эти устройства изготавливаются из специального термолабильного материала, которые в нагретом виде устанавливаются на верхнюю челюсть (как загубник у боксера), после чего пациент закрывает рот с выдвинутой вперед нижней челюстью (рис.3). Заготовка застывает и при повторном использовании



Рисунок 4. Внутриротовое приспособления «TAP-3» и SomnoDent® Standard

обеспечивает выдвижение нижней челюсти вперед.

Существуют и более сложные внутриротовые приспособления для уменьшения выраженности храпа и апноэ во сне, например «TAP-1®», состоящий из двух капп с регулируемыми позиционерами и SomnoDent® Standard (рис.4).

Эти устройства оказывают хороший эффект при неосложненном храпе, легких и умеренных формах СОАС, особенно у больных с микро- и ретрогнатией (небольшой и смещенной назад нижней челюстью) [9,10].

Для устранения отвисания нижней челюсти во сне, что вызывает усиление храпа и апноэ за счет повышения отрицательного давления в области ротоглотки во время вдоха, применяются специальные ремни, типа «уздечки», поддерживающие подбородок (рис.5).

Все перечисленные методы лечения и приспособления могут применяться как в отдельности, так и в различных сочетаниях, что приводит к суммированию положительных эффектов. Они могут применяться при всех степенях тяжести СОАС, но наилучший эффект дают при неосложненном храпе и легких формах СОАС.

Лазерная пластика и криопластика неба

При лечении храпа, распространение получил метод лазерной увулопалатопластики (ЛУПП), при котором с помощью лазерного луча наносятся линейные термические ожоги на поверхность слизи-

стых небной занавески и небного язычка, что вызывает уплотнение и ретракцию их тканей [11]. Технически процедура достаточно проста и проводится в амбулаторных условиях, однако после каждого сеанса ЛУПП пациент испытывает болевые ощущения, напоминающие сильную ангину. Процедура проводится 1-3 раза с интервалами в 2-3 недели до достижения желаемого эффекта.

Криопластика отличается от лазерной пластики меньшей травматичностью и болезненностью, но ее эффект в отношении уменьшения объема ткани уступает ЛУПП [11].

ЛУПП и криопластика эффективны только при неосложненном храпе у пациентов с низко расположенным мягким небом и удлиненным небным язычком. Обе процедуры не должны применяться у больных СОАС, что особо подчеркнуто в рекомендациях Американской академии сна (2000 г.) [12].

Хирургический метод лечения

Основными целями хирургических операций и манипуляций при СОАС является восстановление нормальной проходимости носа и ротоглотки, а также повышение ригидности небной занавески и небного язычка, с целью предотвращения храпа и апноэ [13].

Септопластика – интраназальная операция, выполняемая с целью выпрямления носовой перегородки. Эта процедура эффективно улучшает носовое дыхание, если искривление носовой перегородки



Рисунок 5. Приспособление для поддержки нижней челюсти «Snore Silencer»

является основной причиной заложенности носа [14].

Носовая полипэктомия – интраназальная операция по удалению полипов носа. Удаление миндалин – хирургическая процедура, которая включает в себя трансоральную резекцию глоточных миндалин. Как правило, показанием для проведения этой операции является гипертрофия миндалин, перекрывающая просвет ротоглотки [14,15].

Турбинопластика – интраназальная операция выполняется для уменьшения размера носовых раковин. Эта процедура может состоять из частичного хирургического удаления нижних носовых раковин или уменьшения нижних носовых раковин с использованием других методов, включая электрокоагуляцию, лазерную или радиочастотную абляцию. Доказательств

эффективности данной операции при СОАС нет [14,16].

Трахеостомия – создание отверстия в верхней части трахеи. Этот метод лечения СОАС имеет 100% результат, но применяется исключительно в жизнеугрожающих случаях, когда все другие методы лечения СОАС оказались неэффективными [17].

Увулопалатофарингопластика (УПФП) – хирургическая резекция небного язычка, части мягкого неба и небных дужек, а также удаление миндалин. УПФП является первой линией хирургического лечения апноэ сна, когда полностью доказана роль небного язычка, мягкого неба и сужения просвета глотки в развитии апноэ сна [16,18]. УПФП достаточно травматичная операция после которой возможно развитие целого ряда осложнений (послеоперационная остановка дыхания, кровотечение, гнусавость голоса и попадание пищи в дыхательные пути) [18]. После УПФП примерно у 52,3% пациентов с легким и умеренным СОАС можно ожидать долгосрочное снижение ИАГ [19]. При тяжелых формах СОАС у больных с ожирением положительный эффект УПФП достигается только у 20-30% прооперированных лиц [7].

Имплантация мягкого неба – хирургическая процедура установки пластиковых стержней в мягкое небо, для предотвращения провисания мягкого неба. Имеются указания в литературе, что они могут быть эффективны при легком СОАС у отдельной категории больных [18].

Выдвижная гениопластика и подъязычное подвешивание – операция, во время которой подбородочный бугорок нижней челюсти, соединенный с подбородочно-язычной мышцей, выдвигается вперед, а подъязычная кость подвешивается от нижней челюсти с помощью постоянного шва или проволоки. В результате расширяются дыхательные пути на уровне гипофарингеальных дыхательных путей. Осложнения после лечения состоит из дисфагия. Нет никаких контролируемых исследований,

оценивающих этот метод для лечения апноэ сна [19].

Комбинированное смещение нижней и верхней челюсти – хирургическая операция включающая выдвижение нижней и верхней челюстей посредством сагиттального расщепления, и остеотомии по Лефорту, соответственно. Эта операция показана больным с западением корня языка, тяжелыми формами ожирения, а также при неэффективности других методов лечения апноэ. Эффективность лечения СОАС посредством комбинированного оперативного смещения челюстей сравнима с эффектом от применения CPAP-терапии [19,20].

Решение о хирургическом лечении должно приниматься ЛОР-хирургом с учетом данных клинического осмотра, результатов полисомнографии или кардио-респираторного мониторинга сна и других дополнительных методов обследования.

CPAP-терапия

При тяжелых формах СОАС, отсутствии явных анатомических дефектов лицевого черепа и ЛОР-органов, которые можно было бы устранить хирургическим способом, единственным эффективным методом лечения является создание постоянного положительного давления в дыхательных путях – CPAP-терапии (Continuous Positive Airway Pressure). Пионером применения метода лечения СОАС путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях был австралийский врач профессор Sullivan C.E. (1981 г) [21].

CPAP – терапия эффективно препятствует обструкции ВДП за счет создания постоянного положительного давления в дыхательных путях, что приводит к воздушному шинированию мягких тканей ВДП, как во время вдоха, так и во время выдоха. В настоящее время CPAP-терапия применяется в 70% всех средне и тяжелых случаев СОАС [22].

Общепризнанных междуна-

родных рекомендаций, строго регламентирующих сроки начала CPAP терапии СОАС, нет. Распространенно мнение, что пациенты с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) ≥ 20 нуждаются в обязательном лечении [23]. При менее высоких значениях ИАГ решение о начале терапии принимается врачом индивидуально на основании оценки клинических проявлений апноэ и дополнительных факторов риска.

Для создания CPAP эффекта во время сна у больных СОАС используются специальные устройства – CPAP аппараты.

Существует большое разнообразие моделей CPAP-аппаратов, применяемых для лечения обструктивного апноэ во сне, каждая из которых относится к одному из трех основных типов [24]:

CPAP-аппараты с ручной регулировкой лечебного давления («Простые CPAP»);

CPAP-аппараты с автоматической регулировкой уровня лечебного давления (AUTO-CPAP);

Аппараты с двухуровневой регулировкой лечебного давления (BIPAP).

У каждого из типов CPAP-аппаратов есть определенные преимущества и недостатки. Среди всех типов CPAP-аппаратов простые CPAP-аппараты имеют наиболее простую конструкцию, что повышает их надежность и снижает стоимость. В свою очередь, недостатком простых CPAP аппаратов являются невысокая комфортность CPAP-терапии при высоких уровнях лечебного давления.

Большим диапазоном функций обладают CPAP – аппараты с автоматической регулировкой лечебного давления (рис.6).

Благодаря функции детекции событий, auto-CPAP аппараты способны самостоятельно устранять угрозу апноэ, повышая лечебное давление. После устранения обструкции, они плавно снижают давление до оптимального уровня, что уменьшает нагрузку на дыхательную мускулатуру, повышает комфортность терапии. Автоматическая регуляция давления по-

звolyет пациентам, использующим auto-CPAP аппараты, реже посещать врачей с целью регулировки уровня лечебного давления.

Аппараты с раздельной регулировкой уровня положительного давления на вдохе и выдохе, максимально повышают комфортность CPAP-терапии у пациентов с высоким уровнем лечебного давления. Особо показано использование ВІРАР-аппаратов при респираторной поддержке больных, имеющих «оверлап-синдром», синдром гиповентиляции/ожирения (с-м Пиквика), а также во всех случаях СОАС, требующих использования высоких уровней лечебного давления. Отдельные модели ВІРАР-аппаратов, способны регулировать уровень положительного давления не только на вдохе и выдохе, но и в конце выдоха. Примером такого оборудования является «SOMNOvent AUTO S», Weinmann, Германия. Также существуют ВІРАР-аппараты, предназначенные для устранения центральных форм нарушения дыхания, например дыхания типа «Чейн-Стокса». Недостатком этого типа оборудования является высокая стоимость и сложность настройки параметров вентиляции.

Важным условием проведения CPAP-терапии является правильный выбор типа и размера маски, которая должна доставлять минимальный дискомфорт, но при этом плотно прилегать к лицу пациента, что исключит утечки воздуха (рис.7).



Рисунок 7. Назальная маска «Joуce» фирмы Weinmann, Германия.



Рисунок 6. Сеанс CPAP-терапии с использованием auto-CPAP аппарата «SOMNObalance e», Weinmann, Германия

Наибольшее распространение получили два типа масок – назальные и носо-ротовые. Эти типы масок имеют три типоразмера: малый (S), средний (M) и большой (L). Для изготовления эластической части маски, непосредственно прилегающей к лицу, используют силиконовую или гелевую основу. CPAP-маски с гелевой основой обладают повышенной комфортностью, в свою очередь силиконовые более устойчивы к внешним воздействиям.

Эффективность и длительность CPAP-терапии

CPAP-терапия, предупреждая развитие апноэ и храпа, а соответственно гипоксии и нарушения структуры сна, разрывает целый ряд патогенетических каскадов в организме больного СОАС, что делает этот вариант лечения патогенетическим. Существуют многочисленные научные доказательства положительного влияния CPAP-терапии на течение ИБС, АГ, сахарного диабета у больных СОАС [22-24]. Достоверно подтверждено снижение смертности среди больных СОАС, длительно получающих CPAP-терапию, в сравнении с больными, которые не получали лечение [25]. Также доказана эффективность CPAP-терапии при лечении ожирения у больных СОАС, страдающих метаболическими формами ожирения, торпидным к обычной терапии [26 - 28].

Показательна эффективность CPAP-терапии при лечении целого ряда нарушений ритма сердца, особенно возникающих у больных СОАС во время сна и обусловленных нестабильностью вегетативной нервной системы [29,30]. В нашей практике отмечен случай, когда у больного СОАС с ИАГ-46 за ночь фиксировалось более 200 коротких пароксизмов наджелудочковой тахикардии, которые полностью исчезли после 1 недели CPAP-терапии. Хороший эффект CPAP-терапии отмечается у больных, имеющих ночную брадикардию, сопровождаемую эпизодами АВ-блокады различной степени [31,32].

CPAP-терапия СОАС обычно регулярно проводится на протяжении целого ряда лет, или пожизненно. Потребность в CPAP-терапии может существенно снижаться с увеличением возраста пациента, т.к. возрастная инволюция мягких тканей, перестройка ВДП в сочетании с ослаблением мощности дыхательной мускулатуры снижают риск коллапса стенок глотки во время вдоха.

Таким образом, различие этиологических причин и степени тяжести апноэ сна требует выработки индивидуальной лечебно-профилактической тактики. Среди существующих методов лечения СОАС наиболее эффективными являются отдельные виды хирургического лечения и CPAP-терапия.

Второй фармацевтический форум Казахстана



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ
КАЗАХСТАНА

PHARMACEUTICAL FORUM OF KAZAKHSTAN

28-29 марта 2013 года



Нас поддержали:



Национальный центр экспертизы
национального центра экспертизы
национального центра экспертизы



НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ХОЛДИНГ



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДУНАРОДНЫХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

AVE VITAE



Национальная
медицинская
ассоциация



VI^{RTIS}

Генеральные информационные партнеры:

КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК

Человек и Лекарство
Казахстан

Организатор:

CIERTO

Информационные
партнеры:

КМЖ

MedMedia

МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ
ММК

ГЛАВНЫЙ
ВРАЧ

MedNews.kz

Ведомство
Здравоохранения
Казахстана

03portal

Карануз.kz

ЖЕРДЕМ

Здоровая
Семья

АПЕКАР.KZ

Будь Здоров!

Телефон для справок 8-727-244-75-41, 255-00-11

www.forum.viortis.kz
www.acierto.kz

Тема: ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Особенности антибиотикотерапии пневмококковой инфекции



Семенова Р.И., Лапин В.И., Копбаева А.Б., Сыдыкбаева А.Т.
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Городской Кардиологический Центр,
г. Алматы, Многопрофильная Клиническая больница Алматинской области

Несмотря на использование широкого класса антибиотиков в лечении пневмоний, заболеваемость и смертность от пневмонии остаётся весьма высокой. Этому способствует и недостаточная осведомленность практикующих врачей с практическими рекомендациями по лечению и диагностике внебольничных пневмоний (ВП). Часто врачи используют привычные, доступные, дешёвые, но малоэффективные антибактериальные средства.

Классификация пневмонии, представленная в Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10, 1992 г.), построена по этиологическому принципу. Однако у половины пациентов этиологический диагноз невозможно определить, так как у 20–30% пациентов отсутствует продуктивный кашель, невозможность выделения внутриклеточных возбудителей при использовании стандартной диагностики. В этиологической структуре внебольничной пневмонии главное место занимает *Str. Pneumoniae* (30–50%). Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на

долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания: *Chlamydophila pneumoniae*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Legionella pneumophila*. К редким (3–5%) возбудителям относятся: *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*. Ещё реже – другие энтеробактерии.

Сегодня классификация предусматривает деление пневмоний с учетом условий развития, особенностей инфицирования и иммунологической реактивности организма на: внебольничную (приобретенную вне лечебного учреждения) (синонимы: домашняя, амбулаторная), нозокомиальную (приобретенная в лечебном учрежде-

нии) (синонимы: госпитальная, внутрибольничная), аспирационную пневмонию и пневмонию у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).

Диагностический минимум обследования пациента (категория доказательств А) включает: сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, общий анализ крови, мочи. При тяжёлом течении ВП и госпитализации пациента проводится дополнительно исследование мочевины, креатинина, печеночные ферменты, глюкоза, электролиты крови, микроско-



пия мазка мокроты, окрашенно-го по Грамму, посев мокроты и оценка антибиотикограммы.

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – кровь на гемокультуру – забор крови из разных вен с интервалом в 30–60 мин.

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества и МАКМАХ, выделено 4 группы больных внебольничной пневмонией, ведение которых имеет свои особенности. В лечение пациентов внебольничной пневмонией любой группы входят цефалоспорины третьего поколения или в режиме приёма внутрь на амбулаторном этапе, или внутривенно при госпитализации. При назначении антибиотиков необходимо учитывать их возможность проникновения в бронхиальный секрет. Одним из представителей цефалоспоринов третьего поколения является цефтриаксон, который хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Максимальная концентрация при в/м введении достигается через 2–3 часа. Проведенные многоцентровые исследования (Р.С. Козлов)

по применению новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций показали, что резистентность 1031 штамма *Str. Pneumoniae* к цефтриаксону не превышала 0,3–8,7%, что диктует его широкое применение при лечении внебольничной пневмонии. Терапевтический эффект цефтриаксона при пневмониях достигал 96%, полное выздоровление наступило в 60%, бактериологическое выздоровление – в 91% случаев. Цефтриаксон был более эффективен, чем цефотаксим, амоксициллин, доксициклин.

Наши наблюдения за 235 пациентами с внебольничной пневмонией показали, что стартовая монотерапия нетяжелой пневмонии (47 больных) цефтриаксоном (Цеф III, «SANTO Member of Polpharma Group») в дозе 1 гр внутримышечно или внутривенно в сутки соответствовала рекомендациям и позволила добиться клинко-рентгенологического выздоровления. При лечении пневмонии средней степени тяжести течения была использована комбинация Цеф III и азитромицина, при тяжёлой пнев-

монии больным, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, к Цеф III (1–2 гр в/в 1 раз в сутки) подключали макролид в/в или респираторный фторхинолон. При лечении строго соблюдались дозировки и пути введения согласно рекомендациям.

Таким образом, практикующий врач в выборе оптимальной эмпирической антибактериальной терапии внебольничных пневмоний должен руководствоваться рекомендациями, основанными на доказательной медицине. Одним из средств выбора при лечении ВП являются цефалоспорины III поколения, в частности цефтриаксон. Он устойчив в отношении большинства бета-лактамаз, хорошо переносится и имеет редкие побочные эффекты. Возможность однократного введения суточной дозы препарата позволяет снизить расходы вспомогательных средств (шприцы, инфузионные системы), сэкономить время медперсонала.

Список литературы находится в редакции



Клинические эффекты Амбросана при заболеваниях органов дыхания



Визель А.А., Хамитов Р.Ф., Гизатуллина Э.Д., Хасанова Ш.М.,
Фаткуллша Р.Ш., Филатова М.С., Азнабаева Ю.А., Халфиев И.Н.
Кафедра фтизиопульмонологии
Казанского медицинского университета МЗ РФ, г. Казань

Мукорегулятор Амбросан (амброксола гидрохлорид) был изучен в 6 лечебных учреждениях г. Казани (Республика Татарстан). 137 больных острым и хроническим бронхитом, пневмонией, бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью и туберкулезом получали Амбросан по 30 мг 3 раза в день в составе комплексной терапии (все получали антибактериальные препараты). Было показано, что Амбросан смягчает кашель, облегчает отхождение мокроты, положительно влияет на течение бронхолегочного заболевания. Наиболее выражено это действие было при остром и хроническом бронхите (87% и 94,8%). Авторы делают вывод о целесообразности более широкого применения амброксола гидрохлорида в клинической практике.

Современный подход к лечению бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся продуктивным кашлем, предусматривает влияние на качество бронхиального содержимого и облегчение отхождения мокроты. Рациональное лечение этих состояний основано на данных изучения состояния бронхиального дерева в норме и патологии [1].

Стенка бронха изнутри покрыта многоядным цилиндрическим мерцательным эпителием, состоящим из реснитчатых, бокаловидных, базальных и межклеточных клеток. Каждая реснитчатая клетка имеет около 200 ресничек, частота колебаний которых у здорового человека порядка 15 в/сек. Это обеспечивает движение слизи со скоростью 4–10 мм/мин, и бактерии бронхиального секрета за 1 секунду минуют 10 и более клеток слизистой бронхов, что сводит время контакта микроорганизма с клеткой до 0,1 с

и затрудняет инвазию микроорганизма в эпителий. Эффективность механического клиренса зависит как от движения ресничек, так и от свойств бронхиального секрета. Бронхиальное содержимое состоит из смеси секрета бронхиальных желез и бокаловидных клеток, а также тканевого транссудата, продуктов выделения специализированных клеток и альвеолярного сурфактанта. Секреторным нервом бронхиальных желез является п. vagus. Бронхиальные железы в трахее расположены плотно, а в бронхах среднего калибра одна бронхиальная железа приходится в норме на 1 мм² площади. Часть железистых клеток продуцирует серозный секрет, часть мукоидный, но основная масса желез – смешанный.

У здорового человека в дыхательных путях образуется около 100 мл жидкости, большая часть которой заглатывается. Бронхиальный секрет состоит из двух слоев:

верхнего (густого), лежащего над ресничками и являющегося вязко-эластическим гелем толщиной 2 мкм, и нижнего (глубокого) жидкого слоя (золя) толщиной 2–4 мкм, в котором плавают и сокращаются реснички. Золь образуется в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где участвует в очищении воздуха. В терминальных бронхиолах и бронхах к золю присоединяется содержимое бокаловидных клеток и серомукоидных желез. Так, по мере движения слизи к трахее формируется вязкоэластичный слой геля.

Золь имеет короткий период релаксации, и энергия колеблющихся ресничек передается слизи относительно беспрепятственно. Гель способен перемещаться только после повышения минимального напряжения сдвига (предела текучести), то есть когда разрываются связанные ригидные цепи.

Гиперплазия слизиобразующих



клеток, увеличение фракции геля и повышение вязко-эластических свойств бронхиального содержимого характерны для хронического бронхита. Кроме того, при бронхообструктивных заболеваниях происходит гипертрофия желез, секретирующих слизь. Возрастает число бокаловидных клеток в терминальном отделе дыхательного дерева, где в норме их крайне мало. Увеличение слизистых желез и гиперплазию секреторных клеток принято считать гистологическими маркерами хронического обструктивного бронхита (ХОБ). Вязкий стекловидный секрет может полностью перекрывать мелкие бронхи, нарушает вентиляционно-перфузионные отношения, что приводит к изменениям местных иммунологических процессов. Рефлекторно возникающий кашель отчасти улучшает проходимость бронхов, однако возрастание способности мокроты к адгезии (прилипанию) затрудняет ее перемещение с воздушными толчками.

При заболеваниях, в патогенезе которых существенную роль играет изменение количества или свойств мокроты, трудно признать рациональным подавление кашля. Такие препараты, как кодеин и этилморфин, способны не только подавлять кашель, но и вызывать бронхоспазм, угнетение дыхательного центра, что отрицательно сказывается на дальнейшем течении легочного заболевания. Сироп «Бронхолитин» расширяет бронхи, разжижает мокроту, но нарушает отхождение бронхиального содержимого вследствие выраженного противокашлевого действия глауции желтой. В противоположность этим эффектам облегчение эвакуации мокроты посредством продуктивного кашля приводит к улучшению состояния больных, предупреждает очередное инфекционное обострение (например, при хроническом бронхите).

Одним из наиболее эффективных отхаркивающих средств в настоящее время является амброк-

сола гидрохлорид – метаболит широко известного бромгексина (N-десметил метаболит) [2]. Фармацевтическая фирма «PRO. MED. CS Praha a.s.» (Чешская Республика) выпускает его под названием Амбросан. Механизм действия амброксола гидрохлорида достаточно многогранен. Он стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета, изменяет нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Он активизирует гидролизующие ферменты: усиливает высвобождение лизосом из клеток Кларка, что приводит к уменьшению вязкости мокроты, увеличивает содержание сурфактанта в легких посредством усиления его синтеза и секреции в альвеолярных пневмоцитах II типа; стимулирует деятельность мерцательного эпителия. В течение 14 дней лечения в мокроте достоверно возрастает секреторный IgA. Амброксола гидрохлорид вызывает выраженный отхаркивающий эффект, увеличивает мукоцилиарный транспорт мокроты [3].

При приеме *per os* амброксола гидрохлорид хорошо всасывается в кишечнике, пик концентрации достигается через 2 часа, но эффект уже наступает через 30 минут и сохраняется в течение 6–12 часов. Оптимальный результат достигается на 3-й день лечения. После всасывания 20–30% препарата подвергается быстрому печеночному метаболизму вследствие феномена «первого прохождения». Период полувыведения амброксола колеблется в пределах 7–12 часов, а фармакокинетическая кривая носит двухфазный характер. С белками связывается 75% препарата. Амброксол метаболизируется в печени и в виде водорастворимых метаболитов на 90% выводится с мочой [4].

Показаниями к применению амброксола являются острый и хронический бронхит, бронхо-экзтатическая болезнь, бронхиальная

астма, муковисцидоз, а также другие заболевания легких, сопровождающиеся затрудненным отделением вязкой мокроты [3].

Целью данного исследования была оценка эффективности применения амброксола гидрохлорида практическими врачами. Кафедрой фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета МЗ РФ было организовано проспективное исследование эффективности и безопасности препарата Амбросан, каждая таблетка которого содержит 30 мг амброксола гидрохлорида. Амбросан получали пациенты, проходившие амбулаторное лечение на кафедре фтизиопульмонологии КГМУ МЗ РФ, стационарное лечение в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере МЗ РТ, в пульмонологическом отделении 16 городской больницы, в АО «Казанская многопрофильная клиническая больница №12», а также в дневном стационаре поликлиники №21 и в поликлинике №18 г. Казани. Для оценки действия препарата врачи заполняли анкету, являющуюся основой входного диалога ЭВМ-программы «Ambro-98» («Clipper-5.01», разработчик – А.А. Визель), что позволило создать базу данных и провести унифицированную статистическую обработку результатов.

Было обследовано 137 больных с бронхолегочной патологией (66 мужчин и 71 женщина), которым проводилось комплексное этиотропное лечение (все пациенты получали антибактериальные препараты). Средний возраст обследованных составлял 45,2 года (8 – до 15 лет, 93 больных – 15–60 лет, 15 – старше 60 лет). У 23 из них был острый бронхит, у 11 – острая внебольничная бронхопневмония, у 58 – хронический обструктивный бронхит в фазе обострения, у 9 – бронхиальная астма смешанного генеза, у 4 – бронхоэктатическая болезнь и у 32 – туберкулез легких. Выбор больных для лечения Амбросаном определялся наличием мучительного кашля с затруднен-

ным отхождением мокроты.

Амбросан назначался в таблетках *per os* в дозе 30 мг 3 раза в день. Средняя продолжительность лечения этим препаратом составила 15,6 дней, причем 1 неделю и меньше препарат принимали 5 больных, 2 недели – 52 пациента, 3 недели – 79 и более 3 недель – 1 пациент.

Эффект от приема Амбросана среди всех обследованных пациентов проявился выраженным смягчением кашля в 79,6% наблюдений, умеренно выраженным смягчением кашля – еще в 18,3% случаев (в целом – 97,9%). Существенное облегчение отхождения мокроты отметили 71,57% пациентов, этот признак был выражен умеренно еще у 19% (в целом – 90,5%). В 40,2% случаев пациенты сообщили об увеличении отхождения мокроты; у 23,4%, принимавших Амбросан, увеличение мокроты было менее выраженным (в целом – 63,6%). Положительное влияние назначения Амбросана на течение основного заболевания было отмечено лечащими врачами в 56,2% случаев, менее выраженным это влияние было еще у 16,8% пациентов (в целом – 73%).

Препарат переносился больными хорошо. Аллергические реакции были отмечены у 6 больных хроническим бронхитом и у 1 больного инфильтративным туберкулезом. Они проявились в ярко выраженной форме в виде крапивницы с кожным зудом и умеренной эозинофилией у 1 больного (0,7%), что стало причиной отмены препарата на 3-й день. У 6 больных аллергические явления наблюдались в легкой форме (4,4%) и Амбросан отменен не был. Негативное влияние на состояние ЖКТ было отмечено у 4 больных хроническим бронхитом, у 1 больного бронхиальной астмой и 1 пациента с бронхоэктатической болезнью. На 5–6-й день приема Амбросана у 3 больных (2,2%) возникли расстройства стула и еще у 3 пациентов (2,2%) отмечалось ощущение дискомфорта в животе и нестабильный стул, однако лечение

продолжалось не менее 14 дней.

Был проведен анализ действия Амбросана при различных заболеваниях органов дыхания.

У 58 больных (26 мужчин и 32 женщины), средний возраст которых составлял 52,1 года, был диагностирован хронический обструктивный бронхит в фазе обострения, средняя продолжительность которого составляла 11,7 лет (от 2 до 23 лет). В период назначения Амбросана 40 из них получали антибиотик для купирования инфекции (ровамицин, аугментин, ципробай), 16 – ингалировали атровент, 11 – беродуал. Облегчение отхождения мокроты в той или иной степени отметило 94,8% больных, смягчение кашля – у 98,3%, увеличение количества мокроты – у 68,9%. Аллергические реакции встретились у 6 больных (10,3%), среди которых только в 1 случае Амбросан был отменен. Частота реакций со стороны ЖКТ составила 6,9%, при этом препарат не отменялся.

В исследование было включено 32 больных туберкулезом легких (19 мужчин и 12 женщин), средний возраст которых составлял 39 лет, а средняя давность специфического процесса – 3,1 года. Инфильтративный туберкулез был диагностирован у 16 из них, кавернозный – у 1, хронический диссеминированный – у 3 и фиброзно-кавернозный – у 12. Все больные получали 3–4 противотуберкулезных препарата. Облегчение отхождения мокроты происходило у 74,2%, а существенное увеличение количества мокроты – только в 9,7% наблюдений. В то же время в этой подгруппе Амбросан не вызвал ни одной выраженной аллергической реакции или изменений со стороны ЖКТ.

23 обследованных страдали острым бронхитом (8 мужчин и 15 женщин, средний возраст 33,5 года). В этой клинически наиболее легкой группе пациентов уменьшение кашля происходило в 86,7% наблюдений, смягчение кашля – в 100%, увеличение мокроты – 69,6%,

облегчение отхождения мокроты – в 91,3%, а положительное влияние на течение самого бронхита врачи-исследователи отметили в 82,6% случаев. Аллергических реакций и нарушений функций желудочно-кишечного тракта не наблюдалось.

У 11 больных внебольничной пневмонией (5 мужчин и 6 женщин, средний возраст 43,2 года) назначение Амбросана облегчило отхождение мокроты и привело к смягчению кашля в 100% наблюдений, уменьшение кашля произошло в 81,8% случаев, тогда как побочное действие препарат не оказывал ни в одном случае. Все пациенты получали антибактериальные препараты широкого спектра действия, сочетание которых с Амбросаном переносилось хорошо.

9 больных страдали бронхиальной астмой инфекционно-аллергического генеза (5 мужчин и 4 женщины, средний возраст 52,6 года, средняя продолжительность астмы – 9,7 года). Смягчение кашля и облегчение отхождения мокроты были достигнуты в 100% случаев применения Амбросана, уменьшение его заметили 66,7% больных, однако в этой группе у 11,1% пациентов имелись выраженные побочные реакции со стороны ЖКТ, в то время как аллергических проявлений не было.

Сравнение частоты отчетливо выраженных эффектов Амбросана у всех больных и по нозологическим формам представлено в таблице.

Из таблицы следует, что влияние Амбросана при изученных заболеваниях имело свою нозологическую специфику.

Частота облегчения отхождения мокроты после лечения Амбросаном при внебольничной пневмонии была существенно выше, чем при туберкулезе (90,9% и 48,4%, соответственно, $p < 0,01$). Увеличение количества отходящей мокроты также встречалось чаще при воспалении легких (63,6% против 9%, $p < 0,01$). Положительная динамика течения пневмонии также была



АМБРОСАН® - для лучшего откашливания!

Показания к применению

- Острый и хронический бронхит
- Трахеит, ларингит, фарингит
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты

Таблетки

Возраст	Дозировка
дети 6-12 лет	по ½ таб x 2-3 раза в сутки
взрослые и дети старше 12 лет	1 таб x 3 раза в сутки

Капли

Возраст	Дозировка
дети до 2 лет	1 мл раствора x 2 раза в сутки
дети от 2 до 6 лет	1 мл раствора x 3 раза в сутки
дети от 6 до 12 лет	2 мл раствора x 2-3 раза в сутки
взрослые и дети старше 12 лет	4 мл раствора x 3 раза в сутки



Побочное действие

Обычно хорошо переносится

Редко: аллергическая реакция, диарея, сухость во рту и дыхательных путях, экзантемы, дизурия

Противопоказания

Повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения

I триместр беременности и период лактации

Таблетки детям до 6 лет

Особые указания

Беременная и кормящая грудью женщина может употреблять препарат только по рекомендации врача

теперь и в каплях!!!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

**Перед применением ознакомьтесь
с инструкцией по применению**

Регистрационные удостоверения РК- ЛС-5-№014902 от 02.12.2009
РК- ЛС-№003302 от 30.05.2011 РК- ЛС-№014903 от 02.12.2009
Разрешение на рекламу № 3446 от 24.05.2012

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГА

Таблица. Сравнение частоты изменений клинических признаков у больных с различными заболеваниями органов дыхания, %

Признак	В целом	ХОБ	Туберкулез	Пневмония	Острый бронхит	Бронхиальная астма
Уменьшение кашля	59,6	56,9	58,1	63,6	78,3	55,6
Смягчение кашля	79,	82,8	70,9	72,7	87,0	77,8
Увеличение мокроты	40,	41,4	9,7	63,6	43,4	77,8
Облегчение отхождения мокроты	71,	72,4	48,4	90,9	82,6	77,8
Динамика заболевания	56,	65,5	19,4	81,2	78,3	55,6
Аллергия	0,7	1,7	0	0	0	0
Реакции ЖКТ	2,2	1,7	0	0	0	11,1

чаще, чем изменение клиники туберкулеза (81,2% и 19,4%, $p < 0.01$).

Наиболее заметным отличием является более высокая частота случаев увеличения количества мокроты при бронхиальной астме (77,8%), чем при ХОБ (41,4%, $0,05 < p < 0,1$). При этом положительное влияние препарата на течение основного заболевания при астме встречалось несколько реже. Кроме того, при бронхиальной астме чаще всего встречались расстройства со стороны ЖКТ.

Конкретные клинические примеры иллюстрируют эффективность применения Амбросана при заболеваниях органов дыхания.

Больной С.В., 62 года, страдал хроническим обструктивным бронхитом 30 лет. Под наблюдением сотрудников кафедры он находился в течение 6 месяцев. Регулярно получал ингаляции атровента, препараты «Бронхикум», ацетилцистеин. Позднее получил курс ингаляций бекотида. Прошел антибактериальное лечение сумамедом. Состояние менялось волнообразно. Дополнительное назначение Амбросана на фоне атровента привело к увеличению утренней мокроты уже через неделю, пик объемной скорости выдоха воз-

рос за неделю с 2,45 л/с до 2,49 л/с, а через месяц приема Амбросана – до 2,96 л/с ($0 < DBi$ – с 1,1 л до 1,49 л). Общее состояние стабилизировалось.

Мальчик М.А., 11 лет, обратился по поводу затянувшегося острого бронхита с обструктивным синдромом. Был назначен антибиотик ровамицин, Амбросан и эликсир «Бронхикум». Через неделю состояние существенно улучшилось: кашель стал редким и влажным. Жизненная емкость легких увеличилась с 1,58 л до 2,67 л, ОФВ1 возрос с 1,53 л до 2,05 л, ПОС – с 2,65 л/с до 3,91 л/с. Следует отметить, что бронхолитики не применялись. Спустя две недели было констатирувано полное выздоровление.

Мужчина М.Р., 49 лет, обратился по поводу обострения хронического обструктивного бронхита. Поскольку температуры и гнойной мокроты у больного не было, а имелся лишь мучительный кашель, то была назначена монотерапия Амбросаном в сочетании с вибрационным массажем и постуральным дренажом. В течение месяца ОФВ1 возрос с 2,75 л до 3,04 л, а объемная скорость выдоха в дистальном участке бронхиального дерева (МОС75) увеличилась с

0,77 л/с до 1,31 л/с. Состояние стабилизировалось без применения антибиотиков и бронхолитиков.

Таким образом, наиболее выраженный эффект мукорегулятора и муколитика Амбросана был установлен при остром и, особенно, при хроническом бронхите. Исследование показало также целесообразность включения Амбросана в комплексную терапию пневмонии, при которой увеличение количества мокроты и облегчение ее отхождения способствовали ускорению разрешения инфекционного процесса в 81,2% случаев. При туберкулезе органов дыхания эффект препарата был положительным, но с меньшей частотой и выраженностью, поскольку больше половины больных имели хронические формы туберкулеза, при которых преобладают необратимые изменения легочной ткани и бронхов. Проведенное в различных лечебных учреждениях исследование Амбросана подтвердило его эффективность и позволяет рекомендовать Амбросан к более широкому применению в клинической практике.

Список литературы находится в редакции



И снова... о лекарственной аллергии



Пухлик Б.М.

Кафедра фтизиатрии с курсом клинической иммунологии
и аллергологии, Винницкий национальный медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Винница

Недавно в одной из областей после неверного применения и, скорее всего, неправильного назначения лекарственного средства (ЛС) умерла красивая молодая девушка. Случай стал достоянием центральной прессы, и я подумал о том, сколько подобных случаев замалчивается или переqualифицируется в последствия иного заболевания. Думаю, что сотни в год, если не больше.

Причинами этого являются:

1. Объективно существующие и по-разному выраженные у ЛС свойства, которые не могут не вызывать анафилактических реакций у по-разному предрасположенных к этому людей.

2. Отсутствие высокодоверенных методов диагностики побочного действия (ПД) ЛС (ПДЛС), прежде всего лекарственной аллергии (ЛА).

3. Крайне неудовлетворительная регистрация и статистика ПДЛС, не позволяющая большинству медицинских работников учиться на уже наблюдавшихся при применении ЛС осложнениях, субъективных ошибках и пр.

4. Недостаточно высокое качество применяемых в Украине ЛС, методов диагностики и лечения заболевания.

Могу еще назвать ряд причин, но, полагаю, достаточно будет, если мы проанализируем и вышеприведенные. Итак, по порядку.

Пункт первый

Начну с простого: когда человечество «пересело» с телеги на автомобиль, то, понятно, должны были

измениться правила дорожного движения. В данном случае мы «пересели» с травяных, минеральных, продуктов животного происхождения на «химию». И, во-первых, забыли заповедь древних о том, что все зависит от дозы, т.е. в мизерной дозе вещество может быть лекарством, в более значительной дозе – ядом. Во-вторых, создав и супершироко распространив доктрину полихимиотерапии почти всех заболеваний, мы так и не создали доктрины безопасного применения ЛС.

Организм человека – частичка природы, и для того чтобы ему приспособиться к ксенобиотикам, каковыми являются химиопрепараты, требуются сотни тысяч или миллионов лет. Не верите – посмотритесь к микроорганизмам: сколько циклов размножения их нужно, чтобы, скажем, выработать устойчивость к конкретному ЛС? Миллионы. При этом нельзя забывать, что период жизни микроорганизмов составляет считанные часы. У человечества же эра химиотерапии заболеваний длится всего около 100 лет, т.е. 4-5 поколений. Поэтому и сейчас, и в обозримом

будущем иммунная система человека будет реагировать на ЛС как на ксенобиотики. Скажу больше (уж извините за пророчество): химиотерапия заболеваний по этой и многим другим причинам будет отвергнута человеком будущего. Уже виден «закат» антибиотиков, многих системных препаратов. Ростки новых подходов видятся в генотерапии, нанотехнологиях, моноклональных технологиях, иммунотерапии и пр. Не могу, как аллерголог, в качестве примера не упомянуть Декларацию Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2011), утверждающую, что не фармакотерапия, а только специфическая иммунотерапия аллергенами (СИТ) может обрывать течение аллергических заболеваний и вызывать их многолетнюю ремиссию.

Да, разные ЛС имеют и в различной степени выраженные токсические, тератогенные, эмбриотоксические, мутагенные свойства, способность сенсibilизировать, что обязательно нужно учитывать при назначении конкретных ЛС. Опыт и сводки главных аллергологов регионов Украины показыва-

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГА

ют, что делается это редко.

От 20 до 30 % жителей Украины имеют аллергические заболевания, примерно такова же распространенность атопии среди нашего населения. То есть все эти люди предрасположены к ЛА. Учитывается ли это, проводятся ли им превентивные меры профилактики, выявление скрытой сенсibilизации к ЛС, по особенному ли строится тактика лечения заболеваний? По тем же сводкам и личному опыту убежден – далеко не всегда. Скажу больше: ЛА в Украине встречается у 1,5-2,5 % населения, возрастая до 15 % у тех, кто часто и длительно принимает ЛС, и до 30 % – у тех, кто с ними постоянно контактирует (мед-, фармацевтики). Это огромное число людей, которые могут неадекватно отреагировать на прием ЛС. Однако в медицинской среде отсутствует необходимая настороженность, только аллергологи на своих форумах рассказывают «ужасы» о ЛА, да и то преимущественно друг другу. Мне известны высокоавторитетные в медицинском мире люди (главные специалисты МЗ, профессора и пр.), которые считают, что ничего с ПДЛС не поделаешь,

т.е. «караван должен идти», игнорируя все. Пятый год (!) в Минздраве лежит многократно обсуждавшийся всем сообществом аллергологов, фармакологов приказ по ЛА. Куда уж дальше...

Пункт второй

Как говорят в Одессе, «вы будете смеяться», но кожные пробы предложил знаменитый Пауль Эрлих, нобелевский лауреат, в 1911 году для выявления аллергии к сальварсану (препарат ртути, ранее применявшийся для лечения сифилиса). Так вот, как это не удивительно, но ничего более ценного за истекшие 100 лет предложено не было. Да, действительно, кожные пробы со стандартными препаратами аллергенов и сегодня являются лучшим средством для выявления неинфекционной аллергии. Но в данном случае речь идет о целенаправленно изготавливаемых аллергенах. ЛС или их разведения, применяемые для кожных и инвитровых проб, таковыми не являются. Большинство из них – гаптены, становящиеся полноценными аллергенами лишь в организме больного, соединяясь с белками тканей или крови.

Мне возражат: а как же иммуноферментные, хемилюминесцентные, радиоаллергосорбентные исследования? Увы, существуют считанные стандартные наборы реактивов для изучения сенсibilизации к конкретным ЛС, да и то их результаты весьма небезгрешны. То есть ни эти методы, ни многочисленные пробирочные тесты, дающие максимум 60-70 % «правды», проблемы не решают. Предлагали мы в свое время Минздраву и отдельным «небедным» людям поставить на поток дешевые приборы для иммунотермистометрии – перспективного и очень простого метода выявления сенсibilизации к ЛС, однако это никого не заинтересовало.

Как же быть? Пока совет один: использовать все существующие методы этапно (анамнез – кожные пробы – лабораторные тесты) и делать вывод совокупно. Да и это недостаточно надежно, однако, во-первых, дает возможность предотвратить большинство опасных проявлений ЛА, во-вторых, хотя бы защищает медицинского работника от не всегда обоснованных шельмований в случае фатальных проявлений ЛА.





Я неоднократно говорил и писал: если бы фармфирмы хотя бы миллионную долю своих прибылей от продаж ЛС пустили на создание совершенного метода диагностики аллергии к ним, мы бы его уже давно имели. Но им это также неинтересно.

Пункт третий

Очень просто, имея достаточно реальные данные о распространенности ЛА среди населения, подсчитать возможное количество умерших от анафилактического шока. Конечно, лучше бы иметь соответствующую реальную статистику смертей от ЛА, но ее нет и, как мне доступно объяснили в первую мою «каденцию» главным специалистом Минздрава, скоро не будет. Хотя, по данным Всемирной организации здравоохранения (2004), летальность от ПДЛС вышла на 5-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, болезней легких, травм и составляет 0,1%, что в десять раз выше, нежели летальность вследствие хирургических вмешательств!

Комитеты по контролю за ПДЛС, созданные в России, США, Франции, Англии, ежегодно регистрируют от 5 до 100 тысяч только реакций на медикаменты, среди которых свыше 1% закончились летально. Только в США примерно 30% больных в стационаре дают одно лекарственное осложнение в процессе лечения, а одна из 4 смертей связана с медикаментозными осложнениями.

В Украине официально регистрируется 20-30 умерших после (неизвестно или вследствие) применения ЛС. Стоит ли комментировать?

Пункт четвертый

Как человек немолодой, я хорошо помню, насколько хорошо медицинские работники знали и стремились выполнять приказы Минздравов СССР и УССР. Протоколы оказания помощи при за-

болеваниях и иные нормативные документы ни в коем случае не могут быть нарушены в странах, где существует страховая медицина. И наконец, в Украине любой врач может дискутировать по поводу существующего приказа министра здравоохранения и еще большее число врачей просто не знают весьма важных, я бы сказал, основополагающих, приказов, которые созданы с тем, чтобы регламентировать повседневную деятельность этих врачей. Это касается и совместного приказа Минздрава и Академии медицинских наук Украины №127/18 от 2002 года, который предлагает конкретный алгоритм действий во избежание клинических проявлений ЛА.

Да, этот приказ за истекшие 10 лет кое в чем устарел, и мы (вся аллергологическая служба, Фармкомитет Украины) долго работали над ним, включая в него все самое важное и нужное, наработанное в этой сфере у нас и за рубежом. При этом предлагали только реально доступные методы и средства, в том числе и не имеющий аналогов за рубежом отечественный набор для диагностики ЛА.

Нам хорошо известно, что на местах «сообразительные» медработники среднего звена (врачи, как правило, считают недостойным для себя вникать в такие «мелочи») делают металлическими скарификаторами (кто как умеет и хочет, на любую глубину и длину, в разном направлении), используя в качестве растворителя ЛС физиологический раствор или другую «подручную» жидкость, кожные пробы с растворами (также произвольной концентрации) ЛС. Иногда делается и внутрикожная проба. Все эти «мелочи» полностью извращают этап кожного тестирования с ЛС, приводят к ложноположительным или ложноотрицательным результатам, неоправданно сенсibiliзируют больного и пр. И как-то повлиять на это невозможно, поскольку, если игнорируется приказ министра,

то что может сделать внештатный специалист?

Еще большая «вакханалия» происходит на этапе лабораторной диагностики ЛА (где он вообще существует). Применяются самые разноплановые, часто неклассифицируемые тесты без учета типа аллергической реакции, которая предполагается. Нередко тестируются водонерастворимые препараты (до чего в мире еще никто не додумался), используются методы, вообще не имеющие понятного механизма (метод Фолля и пр.).

Мы неоднократно (в методических рекомендациях, статьях членов Ассоциации аллергологов Украины, монографиях) описывали рациональные методы кожной и лабораторной диагностики ЛА, обучили свыше 500 врачей-аллергологов в регионах Украины. Однако не чувствуется, что в этой важной области (не аллергологии, а здравоохранения) появились положительные тенденции.

Большой стаж работы в отечественном здравоохранении, начиная от сельской больницы, затем городского учреждения, облздравотдела, многих ступеней в вузе, к сожалению, сделал меня пессимистом в отношении обозримых перспектив нашего здравоохранения. Да, оно требует радикальной реорганизации, однако не уверен, что нынешние реформы изменят его к лучшему. Однако какие бы организационные формы наше здравоохранение не приняло, применять ЛС врачи будут, а значит, побочные лекарственные реакции, от легких до фатальных, будут возникать. И задача минимизации этой реальной угрозы здоровью наших людей никуда не исчезнет. Это должны понимать все: от министра здравоохранения до фельдшера. Если кто-либо может предложить что-либо лучшее, нежели то, что предлагают аллергологи, – милости просим, дерзайте. Однако если других идей, наработок нет, давайте будем делать то, что испытано и реально улучшит ситуацию.

Методы лечения больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, сопровождающихся бронхиальной астмой



Митковская О.А.

Курс аллергологии и клинической иммунологии АГИУВ, г. Алматы

В последнее время отмечается рост заболеваний дыхательных путей: ринита, фарингита, бронхиальной астмы. Рост данного заболевания связан с увеличением провоцирующих факторов (аллергические провокаторы, бактериальные, вирусные возбудители), большой психологической нагрузкой. В связи с этим необходимо проводить эффективную профилактику и лечение заболеваний верхних дыхательных путей.

В последнее время аллергические заболевания встречаются все чаще. Работа над методами профилактики и лечения неспецифических воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей, особенно сочетающихся или патогенетически связанных с бронхиальной астмой, хроническим бронхитом или пневмонией, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Верхние и нижние дыхательные пути анатомически и физиологически представляют собой единый респираторный тракт. Слизистая оболочка, сосуды, лимфатические пути и нервно-мышечный аппарат верхних дыхательных путей имеют тесную связь с бронхопульмональным отделом дыхательного тракта. Иммунорегуляторный контроль имеет место в слизистой

оболочке уже на этапе индукции мукозального иммунного ответа. Большая часть дифференцирующихся клеток покидает миндалину на стадии В-клеток памяти и через лимфо- и гемоциркуляцию приходит в слизистую оболочку дыхательных путей. Здесь под влиянием вторичного сигнала они окончательно дифференцируются в зрелые иммунопродукты, т.е. плазматические клетки, выполняя функции первой и второй линии гуморальной защиты соответственно классам продуцируемых иммуноглобулинов (В.П. Быкова, 1999; Brandzaeg P., 1995).

В связи с этим становится очевидным, что хронические воспалительные заболевания в небных миндалинах или их отсутствие (удаление) в значительной мере определяют «здоровье»

слизистой оболочки в органах МАЛТ, т.е. индукцию иммунного ответа, продукцию секреторных антител, осуществление иммунологической регуляции, т.е. и в иммунологическом плане очень четко прослеживается взаимосвязь верхних и нижних дыхательных путей. В научной литературе уже давно описаны отдельные отклонения в состоянии слизистой оболочки дыхательных путей, наступающие после тонзиллэктомии, которые проявляются в виде ее субатрофии или/и гиперплазии диффузной лимфоидной ткани. Тесная анатомо-физиологическая связь всех отделов дыхательного тракта вызывает переход воспалительного процесса с верхних на нижние дыхательные пути, иногда и наоборот. Особенно это касается аллергических заболеваний. Аллергический ринит или



риносинусит – одно из проявлений общей сенсибилизации организма в шоковом органе. Нередко ринит, синусит являются симптомом аллергического поражения всего респираторного тракта. В то же время, нельзя считать аллергический ринит предастмой, поскольку далеко не во всех случаях астма следует за ринитом. Например, 50–75% пациентов, страдающих бронхиальной астмой, имеют круглогодичный аллергический ринит, и только 20% больных с круглогодичным ринитом имеют симптомы бронхиальной астмы. Аллергические проявления со стороны верхних и нижних дыхательных путей развиваются одновременно у 25% пациентов. Больные с поллинозом имеют риск развития бронхиальной астмы в 4 раза выше, чем лица без проявлений поллиноза. 19–38% пациентов с аллергическим ринитом имеют бронхиальную астму, что составляет 3–5% от общей популяции населения. При обследовании детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в возрасте от 13 до 17 лет было показано, что у 59% из них явления аллергического ринита были диагностированы перед началом развития астмы, а у 21% заболевания верхних и нижних дыхательных путей появились одновременно. Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, указывают на то, что ринит чаще предшествует астме, и дисфункция верхних дыхательных путей является важным фактором в развитии последующих заболеваний нижних дыхательных путей.

В большинстве случаев ринит и астма являются аллергическими заболеваниями, что определяет их развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм. Большинство исследований показывает, что механизм воспалительных реакций при рините в поздней стадии аллергической

реакции обусловлен обструкцией и отеком слизистой оболочки полости носа, а не гистаминовой вазодилатацией. Тучным клеткам принадлежит центральная роль в развитии круглогодичного аллергического ринита и бронхиальной астмы. При исследовании биоптатов слизистой оболочки полости носа у пациентов с круглогодичным или сезонным аллергическим ринитом и бронхиальной астмой обнаружено выделение тучными клетками ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6, которые воздействовали на клетки воспаления, в особенности на эозинофилы. Роль Т-клеток в патологическом процессе определяется выработкой цитокинов, а не прямым контактным воздействием Т-клеток на дыхательные пути. Цитокины же, в свою очередь, могут вовлекать и активировать другие клетки иммунной системы, поддерживающие воспалительный процесс, индуцировать пролиферацию, а затем и дегрануляцию тучных клеток. Уровень активации цитокинов может коррелировать с тяжестью астматических проявлений, однако данной ассоциации не наблюдалось при ринитах. Патфизиологические механизмы взаимодействия легких и полости носа объясняются несколькими факторами. Аллергическое воспаление слизистой оболочки может раздражать рефлексогенные зоны и этим стимулировать приступы. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования на животных показали, что ринобронхиальный рефлекс, дыхание через рот и аспирация содержимого полости носа могут приводить к дисфункции нижних дыхательных путей. Важно также отметить, что у некоторых больных ринитом без клиники астмы имеется бронхиальная гиперчувствительность к различным аллергенам. Клинические исследования эффективности антигистаминных препаратов у

пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой продемонстрировали стихание симптоматики со стороны верхних и нижних дыхательных путей.

Итак, результаты многочисленных исследований показывают, что аллергический ринит, синусит и бронхиальная астма часто сосуществуют. Они не являются проявлением одной болезни, но терапия одной из них позволяет уменьшить симптоматику другой. Аллергический ринит часто предшествует бронхиальной астме. Очевидна необходимость проведения своевременной терапии ринита для уменьшения выраженности клинической симптоматики астмы. Таким образом, своевременное обращение к врачу, ранняя диагностика аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, оптимальное патогенетическое лечение и реабилитация больного улучшают прогноз и уменьшают вероятность формирования осложнений и прогрессирования заболевания.

Несколько более сложным и вместе с тем не менее важным, так как представляет значительный практический интерес, остается вопрос «взаимоотношений» полипозного риносинусита и бронхиальной астмы.

Лечение полипозного риносинусита в тех случаях, когда он сочетается с бронхиальной астмой, является сложной задачей. По-прежнему существует мнение, что после операций на околоносовых пазухах может наступить ухудшение в течении бронхиальной астмы. Такие случаи, действительно, имеют место, но до сих пор неясно, являются ли они следствием неправильной подготовки данной группы больных к операции, дефектом в технике самой операции и ведении послеоперационного периода или же представляют собой естественный ход развития болезни, на который не повлия-

яло или недостаточно повлияло даже своевременно выполненное хирургическое вмешательство. В настоящее время существует более десяти теорий возникновения полипозного риносинусита (аутоиммунная, аллергическая, инфекционная, полиэтиологическая и др.), но независимо от них, алгоритм лечения этого заболевания практически одинаков: оперативное вмешательство и далее – противорецидивное медикаментозное лечение или лечение различными физическими факторами (крио-, лазер, ультразвук, КВЧ и др.). Вместе с тем вопрос о целесообразности, сроках и результатах хирургического лечения полипозного риносинусита, особенно ассоциированного с бронхиальной астмой, является одним из основных пунктов дискуссий между отоларингологами, аллергологами и пульмонологами. Большинство ученых склоняется к тому, что эта проблема должна рассматриваться больше с терапевтических позиций, а не как заболевание, изначально требующее хирургического лечения. Дальнейший прогресс здесь, вероятно, будет связан с детальным изучением изменений слизистой оболочки и разработкой новых медикаментозных препаратов, а не с совершенствованием хирургической техники (А.С. Лопатин, 1999). Разумеется, вопрос не стоит о крупных солитарных полипах, полностью обтурирующих носовые ходы.

Два достижения современной медицинской науки существенно расширяют наши возможности в лечении полипозного риносинусита: это эндоскопическая ринохирургия и новые формы интраназальных кортикостероидных препаратов.

Использование эндоскопов в ринохирургии позволяет тщательно удалить все полипы, под контролем зрения выполнить ревизию естественных отверстий пораженных околоносовых пазух и восстановить их нормальный

дренаж и аэрацию. Хирургическое вмешательство должно быть спланировано таким образом, чтобы сделать пациента более восприимчивым к последующей медикаментозной терапии. Кортикостероидные препараты – наиболее эффективные на сегодняшний день средства, за счет выраженного противовоспалительного и десенсибилизирующего действия во многих случаях дают возможность предупредить или отсрочить рецидив полипозного риносинусита.

Конечно, ни самая тщательная операция, ни кортикостероидная терапия не в состоянии излечить полипозный риносинусит, однако они дают возможность значительно улучшить качество жизни больных и удлинить промежутки между рецидивами. Многочисленные теории не дают нам однозначных суждений об этиологии и патогенезе полипозного риносинусита. Этиологические факторы, приводящие к развитию полипозного риносинусита, пока неясны, хотя основные моменты патогенеза довольно хорошо известны. В основе патогенеза полипозного риносинусита лежит воспалительная реакция, определенную роль в которой играют выделение гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток, эозинофильная инфильтрация и апоптоз эозинофилов в слизистой оболочке, экссудация и отек собственной пластинки слизистой оболочки, десквамация эпителия, нарушение мукоцилиарного транспорта и пролиферация фибробластов. Не исключено, что одним из важных моментов патогенеза полипозного риносинусита является поверхностная травма и контакт противолежащих поверхностей слизистой оболочки при наличии различных аномалий внутриносовой анатомии. Если рассмотреть фармакодинамику кортикостероидных препаратов применительно к приведенной схеме патогенеза полипозного риносинусита, мы

увидим, что эти препараты воздействуют на большинство патогенетических моментов. Кортикостероиды оказывают выраженное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие за счет уменьшения количества тучных клеток и выделяемых ими медиаторов, а также количества эозинофилов, Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, снижают уровни секреции желез слизистой оболочки, продукции лейкотриенов, чувствительности рецепторов к гистамину и механическим раздражителям, а также экспрессии молекул адгезии, экстравазации плазмы и тканевого отека, замедляют процессы пролиферации. Лишь последний из предполагаемых моментов патогенеза – наличие аномалий строения полости носа – не может быть устранен медикаментозным воздействием и требует хирургического вмешательства (цит. по А.С. Лопатину, 1999). Вместе с этим мы придерживаемся точки зрения, что больные полипозным риносинуситом с обструкцией носовых ходов должны оперироваться, в других случаях вопрос решается индивидуально. Однако всем больным должно проводиться тщательное предоперационное обследование и, при необходимости, соответствующее лечение. Хирургическое вмешательство чаще должно быть выполнено на фоне короткого (до одной недели) курса системной кортикостероидной терапии. В дальнейшем, после операции с 4–5-го дня больные переходят на интраназальные кортикостероиды, в частности, в нашей клинике отдается предпочтение одному из препаратов последней генерации – мометазона фуорату (назонекс). Благодаря оригинальным фармакологическим свойствам и, в частности, высокой липофильности, селективности и сродству молекулы мометазона фуората к ГКС-рецепторам, препарат характеризуется, с одной стороны, выраженной местной противо-



воспалительной активностью, а с другой – низкой биодоступностью и отсутствием ингибирующего влияния на выработку кортизола надпочечниками, что позволяет считать его достаточно безопасным при длительном применении.

Наряду с успешным использованием Назонекса при лечении больных аллергическим ринитом, мы провели исследование с целью изучения эффективности препарата в профилактике рецидивов полипозного синусита после хирургического лечения. Под наблюдением находились 34 больных полипозным риносинуситом в возрасте от 20 до 45 лет, у 14 из которых полипозный риносинусит был ассоциирован с бронхиальной астмой. 24 больных составили основную группу и 10 – контрольную. В послеоперационном периоде, помимо обычного лечения (туалет полости носа, орошение слизистой оболочки аминокaproновой кислотой, анемизация последней и др.), больным основной группы назначались инсuffляции Назонексом два раза в день в каждую половину полости носа. В результате проведенного лечения у пациентов основной группы уже через 2–3 дня от начала приема Назонекса отечность слизистой оболочки значительно уменьшалась, улучшалось дыхание через нос. У больных контрольной группы в этот период носовое дыхание оставалось затрудненным, в полости носа – большое количество слизистого отделяемого и трудноудаляемый фибринозный налет. Отдаленные результаты нам удалось проследить у 30 пациентов. Результаты лечения больных контрольной группы оказались значительно эффективнее. Так, через 1 год рецидивы полипозного риносинусита у лиц основной группы не выявлены, в то время как в контрольной группе рецидивы обнаружены в 30% случаев. Следует отметить, что во время операции и в послеоперационном периоде мы

не отмечали каких-либо осложнений у больных бронхиальной астмой.

Частое сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита и риносинусита ставит вопрос о целесообразности и обоснованности использования антигистаминных препаратов в этих случаях. Антигистаминные препараты стоят на первом месте в фармакотерапии аллергического ринита, уменьшая такие клинические симптомы, как зуд носа, чихание, ринорея, раздражение глаз и в меньшей степени блокаду носового дыхания. H1-антагонисты в дозах, обычно используемых при сезонном АР, могут также улучшить конкурентные симптомы сезонной легкой астмы.

Антигистаминные препараты первого поколения, неконкурентно и обратимо ингибируя H1-рецепторы, блокируют и другие рецепторные образования, в частности, холинергические мускариновые рецепторы и обладают, таким образом, M1-холинергическим действием. Их атропиноподобное действие может вызывать сухость слизистых и усугублять обструкцию бронхов. Для достижения выраженного антигистаминного действия необходимы высокие концентрации этих препаратов в крови, что требует назначения их больших доз. Кроме того, эти соединения действуют после введения быстро, но кратковременно, что требует их многократного применения (4–6 раз) в течение суток. Важно отметить, что антигистаминные препараты оказывают действие на ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер, и способны вызывать блокаду H1-рецепторов клеток центральной нервной системы, что обуславливает их нежелательный седативный эффект. Важнейшим свойством этих препаратов, определяющим легкость проникновения через гематоэнцефалический барьер, является их липофильность. Седативное

действие этих лекарств, варьирующее от легкой сонливости до глубокого сна, часто может проявляться даже при использовании их обычных терапевтических доз. По существу, все антигистаминные препараты 1-го поколения имеют в той или иной степени выраженный седативный эффект, наиболее заметный у фенотиазинов (пипольфен), этаноламинов (димедрол), пиперидинов (перитол), этилендиаминов (супрастин), в меньшей степени – у алкиламинов и производных бензгидрилэфиров (клемастин, тавегил).

Другим нежелательным проявлением действия этих препаратов на ЦНС являются нарушения координации, головокружение, чувство вялости, снижение способности концентрировать внимание. Некоторые антигистаминные средства 1-го поколения проявляют свойства местных анестетиков, обладают способностью стабилизировать биомембраны и, удлиняя рефракторную фазу, могут вызывать нарушения сердечного ритма. Некоторые препараты этой группы (пипольфен), потенцируя эффекты катехоламинов, вызывают колебания артериального давления. Среди нежелательных эффектов этих препаратов следует отметить также повышение аппетита, наиболее выраженное у пиперидинов (перитол) и возникновение функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, неприятные ощущения в эпигастральной области), чаще проявляющееся при приеме этилендиаминов (супрастин, диазолин). У большинства антигистаминных препаратов 1-го поколения пик концентрации достигается через 2 часа. Однако отрицательной характеристикой H1-антагонистов 1-го поколения является довольно частое развитие тахифилаксии – снижения терапевтической эффективности при длительном их использовании. В связи с особенностями фармакологического действия ан-

тигистаминных препаратов 1-го поколения в настоящее время установлены определенные ограничения их использования. Поэтому с целью профилактики тахифилаксии при назначении этих препаратов следует чередовать их каждые 7–10 дней. Таким образом, нежелательные эффекты антигистаминных препаратов 1-го поколения ограничивают их применение в лечебной практике особенно в последние годы.

Антигистаминные препараты 2-го поколения получили в последние годы широкое применение в аллергологической практике. Эти средства имеют ряд преимуществ перед препаратами 1-го поколения, так как

1. имеют очень высокую специфичность и сродство к H1-рецепторам;
2. не вызывают блокады рецепторов других типов;
3. не обладают M-холинолитическим действием;
4. в терапевтических дозах не проникают через гематоэнцефалический барьер, не имеют седативного и снотворного эффектов;
5. имеют быстрое начало действия и выраженную продолжительность основного эффекта (до 24 часов);
6. хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта;
7. не установлено связи между абсорбцией препарата и приемом пищи;
8. могут применяться в любое время;
9. не вызывают тахифилаксии;
10. удобны в применении (1 раз в сутки).

Очевидно, что эти препараты отвечают основным требованиям к современным антигистаминным препаратам, которые должны быстро проявлять эффект, длительно действовать (до 24 часов) и быть безопасными для больных. Таким требованиям в значительной мере соответствуют антигистаминные

препараты 2-го поколения: кларитин (лоратадин), зиртек (цетиризин), кестин (эбастин).

Кларитин (лоратадин) является распространенным антигистаминным препаратом 2-го поколения, он оказывает специфическое блокирующее влияние на H1-рецепторы, к которым имеет очень высокое сродство, не обладает антихолинергической активностью и поэтому не вызывает сухости слизистых оболочек и явлений бронхоспазма. Кларитин быстро действует на обе фазы аллергической реакции, тормозит продукцию большого числа цитокинов, непосредственно угнетает экспрессию молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, LFA-3, Р-селектины и Е-селектины), уменьшает образование лейкотриена C4, тромбоксана A2, факторов хемотаксиса эозинофилов и активации тромбоцитов. Таким образом, Кларитин эффективно препятствует формированию аллергического воспаления и обладает выраженным противоаллергическим действием (Leung D., 1997). Эти свойства Кларитина явились основанием для его использования в качестве базисного средства в лечении таких аллергических болезней, как аллергический ринит, конъюнктивит и поллиноз. Кроме того, препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, не влияет на активность ЦНС и не потенцирует действие седативных препаратов и алкоголя. Седативный эффект Кларитина не более 4%, то есть выявляется на уровне плацебо. Кларитин не оказывает отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему даже в концентрациях, превышающих терапевтическую дозу в 16 раз. По-видимому, это определяется наличием нескольких путей его метаболизма (основной путь – через оксигеназную активность изофермента CYP3A4 системы цитохрома P-450 и альтернативный путь – через изофермент CYP2D6), по-

этому Кларитин совместим с макролидами и противогрибковыми препаратами производными имидазола (кетоконазол и др.), а также с рядом других лекарственных средств, что имеет решающее значение при одновременном применении этих медикаментов. Кларитин выпускается в таблетках по 10 мг и в сиропе, 5 мл которого содержат 5 мг препарата.

Кларитин в таблетках назначается детям в возрасте с 2-х лет в соответствующей возрастной дозировке. Максимальный уровень препарата в плазме достигается в течение 1 часа после приема внутрь, что обеспечивает быстрое начало эффекта. Прием пищи, нарушения функции печени и почек не влияют на фармакокинетику Кларитина. Выведение Кларитина происходит через 24 часа, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. Длительное применение Кларитина не вызывает тахифилаксии и привыкания, что особенно важно при лечении зудящих форм аллергодерматозов (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница и строфулюс) у детей.

Аллергические реакции играют важную роль в формировании многих известных заболеваний. В случае выявления у пациента симптомов аллергического заболевания необходимым является проведение тщательной аллергодиагностики и терапии данных состояний, даже в тех случаях, когда речь идет не только о собственно аллергических заболеваниях (поллиноз, бронхиальная астма и др.), но и в случае развития патологического процесса, в патогенезе которого аллергические реакции не играют ведущей роли. В этих случаях своевременно проведенные диагностика и лечение аллергии будут способствовать повышению эффективности терапии основного заболевания (туберкулеза, пневмонии и др.).

Список литературы находится в редакции

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

КЛАРИТИН® CLARITINE®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
От «29» октября 2010 года
№571

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Кларитин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Лоратадин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

СОСТАВ

Одна таблетка содержит
активное вещество – лоратадина микроин-
капсулы 10 мг, вспомогательные вещества: лактозы
моногидрат, магния стеарат, крахмал кукурузный.

ОПИСАНИЕ

Белого или почти белого цвета овальные таблетки,
с торговым знаком фирмы, насечкой и цифрой «10»
с одной стороны и плоской поверхностью обратной
стороны, без посторонних включений

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антигистаминные препараты системного действия
Код АТХ R 06AX 13.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакокинетика

Кларитин® быстро всасывается в желудочно-
кишечном тракте. Время достижения максимальной
концентрации в плазме крови лоратадина состав-
ляет 1,3 часа, а его активного метаболита – дез-
лоратадина, – 2,5 часа. Прием пищи увеличивает
время достижения максимальной концентрации
(T_{max}) лоратадина и дезлоратадина приблизительно
на 1 час. Максимальная концентрация (C_{max}) лора-
тадина и дезлоратадина не зависит от приема пищи.
Максимальная концентрация увеличивается у
пациентов пожилого возраста, у больных с хрониче-
ской почечной недостаточностью или с алкогольным
поражением печени.

Лоратадин метаболизируется в дезлоратадин
посредством цитохрома P450 3A4 и, в меньшей
степени, цитохрома P450 2D6. Выводится с мочой
и желчью. Период полувыведения лоратадина в
среднем составлял 8,4 часа (варьировался от 3 до
20 часов), а дезлоратадина – 28 часов (от 8,8 до 92
часов). Период полувыведения увеличивается при
алкогольном поражении печени (в зависимости от
тяжести заболевания) и не меняется при наличии
хронической почечной недостаточности. Проведе-
ние гемодиализа не оказывало влияния на фарма-
кокинетику лоратадина и его активного метаболита.

Фармакодинамика

Кларитин® – антигистаминное средство – селек-
тивный блокатор периферических H_1 -гистаминовых
рецепторов. Улучшение состояния большинства
больных наблюдается в течение первых 30 минут
после приема Кларитина®. Противоаллергический
эффект развивается в течение первых 30 минут
после приема препарата, достигает максимума в
течение 8-12 часов и длится 24 часа. Кларитин® не
влияет на ЦНС, не проявляет антихолинергическо-

го и седативного действия, не влияет на скорость
психомоторных реакций.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

сезонный поллиноз
аллергический ринит, конъюнктивит и устранение
симптомов, связанных с этими заболеваниями –
чихания, зуда слизистой оболочки носа, ринореи,
чувства жжения и зуда в глазах, слезотечения.
хроническая идиопатическая крапивница
кожные заболевания аллергической природы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые и дети с 12 лет и старше: 10 мг (1 таблет-
ка) 1 раз в сутки.

Дети с 2-х до 12 лет: с массой тела > 30 кг – 10 мг
(1 таблетка) 1 раз в сутки, с массой тела < 30 кг –
5 мг (1/2 таблетки) 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Редко:

- головная боль, повышенная утомляемость
- сонливость
- сухость во рту, тошнота, гастрит
- аллергическая сыпь.
- Единичные случаи:
 - алопеция
 - анафилактические реакции
 - нарушение печеночных функций
 - тахикардия, сердцебиение.

Противопоказания

- гиперчувствительность к какому-либо ком-
поненту препарата
- период кормления грудью
- детский возраст до 2 лет

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном приеме лоратадина с кетоко-
назолом, эритромицином, циметидином отмечалось
повышение концентрации лоратадина в плазме
крови, но это повышение никак не проявлялось
клинически, в том числе по данным ЭКГ.

Особые указания

Кларитин® не оказывает клинически значимого
седативного действия при использовании в реко-
мендованных дозах (по 10 мг 1 раз в сутки). Клар-
итин® не потенцирует
действие алкоголя.

Прием Кларитина®
следует прекратить за
48 часов до проведения
кожных диагностических
аллергопроб для предот-
вращения ложных резуль-
татов.

Пациентам с тяжелыми
нарушениями функций
печени должна быть назна-
чена меньшая начальная
доза из-за возможного
уменьшения клиренса
лоратадина (рекомендуе-
мая начальная доза 5 мг
1 раз в сутки или по 10 мг
через день). При приме-
нении Кларитина® в течение
90 дней в дозе, превыша-
ющей терапевтическую в 4
раза, клинически значимо-
го удлинения интервала QT
на электрокардиограмме
не определялось.

Беременность и лактация

Кларитин® следует применять только тогда, когда
польза от его использования для матери превышает
возможный вред для плода. Проникает в грудное
молоко, поэтому следует сделать выбор между пре-
кращением приема препарата или прекращением
грудного вскармливания.

Способность к управлению автомобилем и пользованием сложной техникой

В рекомендованных дозах Кларитин® не влияет на
способность управлять транспортными средствами
или сложными техническими устройствами. Однако,
пациенты должны быть уведомлены о потенциа-
льном риске в связи с сонливостью, в случае передо-
зирования препаратом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

сонливость, тахикардия и головная боль. При
одноразовом приеме 160 мг препарата каких-либо
побочных эффектов, включая изменения на элек-
трокардиограмме, установлено не было.

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендована симптоматическая и поддержи-
вающая терапия. Промывание желудка, измель-
ченный активированный уголь с водой. Лоратадин
не выводится путем гемодиализа. После оказания
неотложной помощи пациент должен оставаться
под врачебным наблюдением.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

Таблетки по 10 мг № 10 в контурной ячейковой
упаковке из пленки поливинилхлоридной и алюми-
ниевой фольги.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с
инструкцией по применению на государственном
и русском языках помещают в картонную коробку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года

Не использовать после окончания срока годности,
указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия,
собственный филиал Шеринг-Плау
Копорейшн, США.

ДИСТРИБЬЮТОР: Шеринг-Плау
Сентрал Ист АГ, Люцерн, Швейца-
рия.



Наименование и адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан претензии потребителя:

Представительство компании Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ в Казахстане,

Алматы, пр. Абылай хана, 81,4 этаж,

тел. +7 (727)279-67-63, факс +7 (727)279-62-73, e-mail: olga.scopintseva@spcorp.com



Зайков С.В., Кулик Л.Г., Богомолов А.Е., Богомолова О.В.
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Гиперчувствительность к косметическим средствам

В последние годы увлечение косметическими средствами (КС) и разнообразие их ассортимента стали особенно масштабными, что значительно увеличило распространенность побочных реакций на косметические препараты и вызвало повышенный интерес к данной проблеме у аллергологов и дерматологов. Как правило, основной причиной развития гиперчувствительности (ГЧ) к КС является их частое использование. По данным Американской академии дерматологии, среднестатистический взрослый человек пользуется каждый день по меньшей мере 7 косметическими продуктами, а у 10% людей за жизнь развивается как минимум 1 случай аллергической реакции на КС. По другим данным, в США количество пациентов с поражениями кожи, вызванными косметикой, составляет 1–3% (50 000–150 000 случаев в год). Согласно данным исследований, проведенных в Англии, в течение 1 года у 23% женщин и 13,8% мужчин возникали побочные кожные реакции, обусловленные КС. При проведении лоскутных тестов с КС оказалось, что 10% пациентов дерматологических клиник имели ГЧ хотя бы к одному из ингредиентов этих препаратов. При этом аллергические реакции на КС преимущественно выявляются у молодых людей в возрасте около 20 лет, чаще у женщин, и особенно у лиц с сухой и поврежденной кожей.

К КС относится любой препарат, который наносится на кожу, красную кайму губ, волосы или ногти с целью их очистки, улучшения внешнего вида, придания приятного запаха и защиты от внешних воздействий. Перечень таких средств включает в себя духи, одеколоны, дезодоранты, средства ухода за кожей во время и после бритья, губные помады, кремы для рук, ног, лица, тела, спреи для волос, лаки и удлинители для ногтей, удлинители для ресниц, увлажнители, эмульсии, очистители, фиксаторы, кондиционеры, гримы, краски для ресниц и бровей, тени для век, солнцезащитные препараты, красители для волос, мыла, шампуни, гели для мытья, масла для ванн, зубные пасты, присыпки,

агенты для макияжа, стайлинга и пр. При этом любое КС может вызывать поражение кожи и ее придатков, красную кайму губ, что зависит от концентрации препарата, способа его аппликации на кожу и возможных перекрестных реакций с другими агентами. Побочные реакции могут возникать при одно-, дву- или многократном применении того или иного КС.

В настоящее время в производстве косметической продукции используется огромное количество различных химических соединений натурального и искусственного происхождения, подавляющее большинство которых могут выступать в качестве потенциальных аллергенов (Ал) и химических раздражителей, особенно для чувстви-

тельной кожи. При этом из 70 000 описанных ингредиентов косметической продукции лишь 3000 официально признаны в Европе, что, естественно, не способствует профилактике аллергии к КС. В состав КС входят:

- в качестве основы **натуральные жиры и масла** (например, масло какао, жиры тресковых рыб, ланолин и др.), синтетические или полусинтетические жиры (касторовое масло, хитозан, желатин, карбопол и др.), которые должны поддерживать липидный баланс, способствовать сохранению влаги в коже и питать ее. Жировые средства долго сохраняются на поверхности кожи, впитываются с трудом,



препятствуют дыханию кожи и выделению продуктов жизнедеятельности клеток. Они хорошо предохраняют кожу от испарения влаги, но не способны восполнить ее нехватку. Применение кремов на жировой основе считается допустимым для проблемной сухой кожи и только как временное средство;

- **эмульгаторы** – вещества, способствующие образованию устойчивых эмульсий. Излишнее внесение эмульгаторов в КС нарушает функции кожи, вызывает чувство ее стянутости и сухости;
- **консерванты** для длительного хранения КС, подавляющие развитие различной бактериальной и грибковой микрофлоры и препятствующие окислению жиров и жироподобных компонентов;
- **отдушки** (например, синтетические и натуральные эфирные масла), придающие КС приятный запах и часто вызывающие аллергическую реакцию кожи на косметический продукт;
- **биологически активные вещества** – витамины, настои лекарственных трав, ферменты, энзимы и пр., также часто выступающие в роли потенциальных Ал.

Таким образом, большинство современных КС представляют собой сложные комплексные продукты, которые состоят из множества ингредиентов и способны с той или иной частотой вызывать побочные реакции при их применении. Основными причинами развития дерматологических осложнений при применении КС являются средства для ухода за кожей, волосами и макияжа. Самыми частыми Ал являются ароматизаторы и консерванты, парафенилендиамин (синтетические красящие вещества), ультрафиолетовые химические фильтры, ланолин и его дериваты. Вслед за этими средствами идут вещества, входящие в лак для ног-

тей (дибутилфталат, метилакрилат, нитроцеллюлоза и др.), духи, продукты для очистки кожи, средства для бритья и солнцезащитные кремы. Частыми Ал являются составные компоненты духов, туалетной воды, одеколонов и консерванты. Ароматизаторы наряду с консервантами, парафенилендиамин и глицеолмоноотиоглюколат являются частой причиной аллергического контактного дерматита (АКД) от КС. В косметической промышленности в качестве консервантов используются около 60 химических веществ, многие из которых (пропиленгликоль, формальдегид, Euxyl 400 и др.) могут вызывать аллергические реакции. Ниже мы приводим перечень наиболее опасных составляющих современных КС, контакта с которыми следует избегать пациентам с чувствительной кожей:

- Эмульгаторы ланолин, лаурил- и лауретсульфаты, ди- и триэтаноламин.
- Моно-, ди- и триэтаноламин – загустители, регуляторы уровня кислотности (pH) в очищающих средствах для лица, пенообразующие вещества.
- Производные изотиазолинона (метил- и метилхлор-). Их использование допустимо в минимальных концентрациях и в средствах, которые не соприкасаются с кожей долго (шампуни, гели для душа).
- Производные мочевины (Гермол II, Гермол 115, диазолидинил- и имидазолидинилмочевина) – источники формальдегида.
- Парабены (метил-, пропил-, бутил-, этилпарабен) и формальдегид.
- Нефтепродукты (минеральные масла, пропиленгликоль, сополимеры винилпирролидона и винилацетата), кватерниум, сорбиновая кислота и феноксиэтанол.
- Цветные пигменты (каменноугольные красители) декоративной косметики.

- Эфирные масла аниса, бергамота, камфоры, ромашки, гвоздики, грейпфрута, лимона, лайма, можжевельника, лаванды, ментола, розмарина, чайного дерева, иланг-иланга.
- Жидкая декоративная косметика (к примеру, айлайнер) с латексом.
- Лаки для ногтей с акрилатами.
- Краски для волос с парафенилендиамин.
- Депиляторы, средства для укладки и химической завивки с тиогликолатами.

Фоточувствительность повышают растительные кумарины (компоненты некоторых эфирных масел), мускус, тетрациклин, сульфаниламиды, третиноин, альфагидрокислоты.

При аллергии к КС Ал может попасть в организм несколькими путями: 1) прямой контакт КС с кожей; 2) при нанесении КС дистанционно от участка поражения; 3) распространение Ал с помощью рук; 4) альтернативный путь – воздушно-капельный при ароматерапии, контакте с парами парфюмерии, дезодорантов другого человека; 5) контактный путь, например при контакте с окрашенными краской волосами партнерши; 6) фотоаллергический путь – при влиянии инсоляции определенные химические вещества могут вызывать ГЧ к ним.

К наиболее частым побочным реакциям при применении КС относятся простой контактный дерматит (ПКД), аллергический контактный дерматит, фотосенсибилизация кожи и контактная крапивница. Значительно реже, например при проведении ароматерапии, поражается слизистая оболочка органов дыхания (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит). Развитие ПКД обусловлено неиммунологическими механизмами и связано с раздражающим влиянием на кожу различных ингредиентов КС. Механизм формирования АКД более сложный и обычно обусловлен ГЧ замедленного типа, которая раз-

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГА

вивается при непосредственном контакте кожи с химическими Ал. Обязательным условием для развития АКД является предварительная сенсibilизация, которая носит название фазы индукции. Аллергические реакции замедленного типа развиваются лишь на вещества с молекулярной массой более 5000 D, а неповрежденный роговой слой эпидермиса проницаем только для веществ, молекулярная масса которых не превышает 500 D. В связи с этим, чтобы вызвать аллергическую реакцию замедленного типа, низкомолекулярные вещества (гаптены) связываются с тканевыми белками и образуют полноценные антигены. После первичного контакта антигена с кожей происходит миграция дендритных клеток Лангерганса в регионарный по отношению к месту контакта с антигеном лимфатический узел. На образовавшийся пептидный фрагмент антигена реагируют CD4+-Т-лимфоциты, которые пролиферируют и дифференцируются в Th1-клетки. При повторном контакте с Ал уже сенсibilизированные Th1-клетки направляются в место контакта и активируют рези-

дентные, а потом и мигрирующие сюда макрофаги, что способствует развитию воспаления с преобладанием клеточной инфильтрации над сосудистыми изменениями, т.е. развивается фаза клинических проявлений.

При развитии АКД роль гистамина, эйкозаноидов и других вазоактивных пептидов незначительна. Гораздо более важной является роль следующих групп цитокинов: а) лимфокинов, продуцируемых Th1-клетками (интерферон гамма, фактор некроза опухоли альфа, бета, гранулоцитомоноцитарный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-2); б) провоспалительных цитокинов, выделяемых макрофагами (интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухоли альфа); в) хемокинов, продуцируемых данными клетками и стромальными элементами. Среди хемокинов выделяются бета-хемокины, являющиеся хемотоксинами для макрофагов и лимфоцитов, а также альфа-хемокины, привлекающие в очаг воспаления нейтрофилы, а также фактор, ингибирующий миграцию макрофагов и способствующий их задержке в очаге воспа-

ния. Итогом всего этого процесса, который максимально проявляется через 15–20 часов, является формирование воспалительных изменений в коже в результате мононуклеарной инфильтрации с отеком эпидермиса и образованием в эпидермальных клетках микропузырьков.

Поскольку в основе АКД лежит аллергическая реакция замедленного типа, то ГЧ к тому или иному химическому Ал в составе КС определяется прежде всего состоянием иммунной системы. Она легче развивается у лиц с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям или у людей, в организме которых имеются очаги хронической инфекции, создающие соответствующий фон. В ряде случаев организм сенсibilизируется после нервно-психических расстройств. Важную роль в процессе сенсibilизации к химическим аллергенам играют повышенное потоотделение и чувствительность кожи. Для развития АКД имеет значение также толщина рогового слоя кожи. Так, при его истончении дерматиты возникают быстрее и чаще.





Клинические проявления ПКД и АКД во многом сходны. Так, в начальных стадиях ПКД проявляется в виде сухости кожи вследствие длительного воздействия КС и продолжается в течение длительного времени. Позже могут возникать везикулярные высыпания, трещины, мацерация кожи, пузыри, что придает ПКД еще большее сходство с АКД. В легких случаях при ПКД поражение кожи незначительно и проявляется сухостью и зудом. В тяжелых случаях сначала появляются эритема и шелушение, а затем образуются корки. При этом под действием сильного раздражителя, например щелочи или кислоты, на коже образуются крупные пузыри, возникает некроз пораженных участков, изредка наблюдаются многочисленные везикулы (обычно на ладонях и подошвах). Поражение локализуется только в тех участках кожи (чаще кисти и предплечья), которые контактировали с КС. Больные обычно жалуются на зуд, реже, в тяжелых случаях, на боль и жжение. Причинами острого ПКД могут быть моющие вещества; средства для выравнивания, завивки и удаления волос. В увлажняющие или эмульсионные кремы нередко добавляют сурфактанты и эмульгаторы, которые часто являются раздражителями кожи. Когда эти КС наносят на лицо, возможно появление раздражения или воспаления. Некоторые КС вызывают раздражение только после неоднократного повторенного нанесения на кожу (кумулятивный ирритантный дерматит). Трение или механическое повреждение кожи синтетической губкой также может быть причиной шелушения и раздражения кожи.

В 5–10% случаев АКД возникает вследствие применения КС или сочетанного воздействия их и других веществ. Согласно данным Североамериканской группы по изучению контактного дерматита, это заболевание кожи выявляется у 5% из 13 000 обследованных пациентов, чаще развивается у женщин

и локализуется на лице. По другим данным, АКД на лице и шее отмечается у 80% пациентов, в области глаз – у 50%, а на коже вокруг ногтей – у 60%. АКД, как правило, характеризуется более выраженными эритемой и отеком, чем ПКД, и чаще сопровождается образованием везикул и пузырей. При этом заболевании, в отличие от ПКД, поражение часто распространяется и на те участки кожи, которые не контактировали с КС. Более обширное поражение кожи при АКД обусловлено распространением Ал из зоны непосредственного контакта в более отдаленные участки кожи, а также миграцией сенсibilизированных лимфоцитов в кожу вне зоны действия химического Ал. Интенсивность клинических проявлений АКД зависит от степени ГЧ индивида к КС, возраста, сенсibilизирующей способности компонентов КС, их концентрации, площади, условий и частоты контакта с ними, состояния кожи (воспаление или повреждение). Для хронического течения АКД характерны также эритема, утолщение, лихенификация, шелушение кожи, образование эрозий. В процесс вовлекаются обычно участки кожи с тонким эпидермисом (веки, половые органы и т.п.) и наиболее подверженные раздражению. Кожа ладоней, подошв и глубоких складок наиболее резистентна к действию КС.

Контактные дерматиты в области лица при применении КС имеют ряд клинических особенностей, связанных с их локализацией. Так, АКД лица прежде всего возникает на веках, что обусловлено тонкостью кожи век, повышенной их чувствительностью, частым загрязнением пальцами, контактом с аэроаллергенами (например, частицами ароматических спреев) и ароматизаторами (например, эпоксидными смолами). Кремы, тени для глаз, краска для ресниц и бровей, средства для удаления грима с кожи век являются причинами как ПКД, так и АКД. КС для ресниц вы-

зывает дерматит в форме поперечной полосы вдоль свободной границы век, в то время как дерматит от КС для век повреждает всю кожу века. Лосьоны или масла, используемые для очистки кожи, вызывают дерматит нижних век. Неорганические пигменты и естественные красители (растительная черная, окись железа, окись хрома и янтарь) лучше переносятся пациентками. Применение же бронзовых, алюминиевых и золотых теней для век, так же как и смол, входящих в водонепроницаемую тушь, чаще вызывает дерматит. Причинами дерматита век могут быть косметические и другие средства, которые попадают на них с других участков тела чаще всего вследствие переноса руками. Клинически АКД век имеет хроническое течение и проявляется эритемой, шелушением, лихенификацией, отеком и зудом век. При этом зуд век иногда может быть единственным проявлением АКД.

Лак для ногтей и искусственные ногти являются одной из частых причин дерматита в области лица. Воспаление кожи в этом случае часто имеет эктопическое расположение и характеризуется появлением четко ограниченных пятен и полосовидных эритем на лице, шее, в заушной области и эпизодическим отеком век. Иногда поражаются другие участки тела. Клиническим признаком таких дерматитов являются четкие границы очагов поражения. Дерматит, как правило, начинается во внутреннем углу глаза и затем распространяется на другие участки кожи, контактирующие с ногтями: вокруг рта, на подбородке, ушной раковине, нижней части шеи. Причинами развития дерматита в этих случаях являются частично полимеризованные смолы, входящие в состав искусственных ногтей, тогда как сам лак для ногтей обладает меньшими сенсibilизирующими свойствами. Аналогичные симптомы аллергии наблюдаются также на акриловые ногти.

При использовании КС может возникать и АКД в области шеи. Его развитие может быть связано с применением как традиционных средств ухода за кожей шеи (распространенный АКД), так и лака для ногтей и пылицы примулы (*Primula obconica*) с кончиков пальцев (ограниченный АКД). При ношении открытых блуз или рубашек дерматиты от аэроаллергенов и фотосенсибилизаторов четко ограничиваются воротниковой зоной или областью декольте. КС могут быть причиной как аллергического, так и фототоксического дерматита шеи (брелок-дерматит). Дерматит в заушной области может быть обусловлен краской для волос, резиновыми шапочками для плавания или душа.

АКД в области губ и периоральной области характеризуется несколькими другими клиническими проявлениями. Так, аллергия к губной помаде обычно проявляется хейлитом и связана с ГЧ к консервантам, ароматизаторам, реже к компонентам основы помады (масла, воски, масло какао). Аллергический дерматит от губной помады, как правило, ограничивается красной каймой губ, но иногда может распространяться на периоральную зону. Клинически он проявляется сухостью, шелушением и трещинами губ. Причиной аллергического хейлита могут быть зубная паста, неправильно подогнанные зубные протезы, а также предметы, в силу профессии или по привычке попадающие в рот (музыкальные инструменты, булавки и ключи). При аллергическом хейлите, вызванном зубной пастой, в отличие от хейлита от помады воспаление в значительной степени распространяется на кожу околоротовой области. Периоральный дерматит является следствием применения топических глюкокортикостероидов (ГКС) и ряда КС в форме увлажняющих кремов, вечерних кремов, очищающих эмульсий. Причиной дерматита может быть микротравматизм кожи при

использовании КС для ее очистки. Зубные пасты могут быть причиной АКД слизистых оболочек рта в виде афт или эрозий на языке, однако чаще они вызывают периоральный дерматит. Пищевые приправы, чистящие средства (*cocamidopropyl betaine*) и отбеливатели (перекиси), часто используемые в дентальных средствах, также могут вызывать АКД. Вкусовые добавки и специи, имеющиеся в пищевых продуктах, напитках, зубных пастах, губной помаде, могут быть причиной аллергического хейлита.

ПКД, АКД и контактная крапивница также могут развиваться в области слизистых оболочек полости рта. Они проявляются эритемой и отеком, везикулы возникают редко (чаще на красной кайме губ). Дерматит чаще развивается не на слизистой оболочке полости рта, а на коже лица. Субъективно чаще отмечается болезненность и жжение, зуд встречается редко. Синдром жжения во рту чаще всего представляет собой психологическую проблему, хотя иногда причинами его являются химические Ал (металлы, резина, пищевые добавки, ароматизаторы). При наличии аллергии к зубным пастам (на коричневый альдегид) или на зубные щетки вначале возникает периоральный дерматит на коже, который последовательно распространяется на красную кайму губ. Ароматизаторы зубных паст могут также быть причиной стоматита, глоссита, гингивита и хейлита.

Волосистая часть головы относительно резистентна к воздействию КС для волос, что объясняется относительной толщиной кожи головы, наличием большого количества волосяных фолликулов, хорошей васкуляризацией и потоотделением. Красители редко вызывают дерматиты, но наличие парафенилендиамина в окислительных красках может привести к выраженной сенсибилизации пациентов. В последние годы вместо тяжелого отека дерматита волосистой части головы с распростра-

нением на все лицо и резким отеком век чаще наблюдаются небольшие участки поражения кожи в области края волосистой части головы и затылка. Иногда процесс ограничивается только зудом и отеком век. Обесцвечивающие средства для волос редко вызывают дерматит, но могут быть причинами других аллергических реакций. Шампунь сами по себе не являются сенсибилизаторами, но входящие в их состав консерванты или антисептики могут вызвать АКД. Средства, используемые для кислотного и холодного перманента, содержащие *glycerol monothioglycolate*, чаще всего являются причиной АКД у парикмахеров, реже у их клиентов. Средства для укладки волос (муссы, гели, воски, спреи для волос) часто содержат ароматизаторы и консерванты, которые могут быть Ал. В состав медицинских шампуней могут входить экстракты дегтя, пиритион цинка и другие компоненты; многие шампуни также содержат формальдегид, источники формальдегида или *isothiazolinones*, добавляемые в качестве консервантов. *Cocamidopropylbetaine* также находится во многих шампунях. Все эти материалы являются потенциальными Ал, однако имеют очень кратковременный контакт с кожей человека, вследствие чего АКД при их применении может не успеть развиваться. АКД на волосистой части головы может возникать и при ношении окрашенных кожных головных уборов.

Третьей по частоте (после ПКД и АКД) побочной реакцией, вызываемой КС, является косметическая фотосенсибилизация, развитие которой вызвано фотоаллергенными свойствами некоторых составляющих КС. В таких случаях характерно поражение не только лица, но и других открытых участков тела (шеи, предплечий, тыльной поверхности ладоней). Фототоксическими свойствами обладают некоторые красители (флуоресцеин и эозин), используемые в лаках для ногтей и губных помадах. Причинами кос-



метических фотоаллергических реакций могут быть трихлоркарбанилид (trichlorocarbanilide), являющийся бактерицидной добавкой в мылах и дезодорантах, солнцезащитные кремы, содержащие парааминобензойную кислоту и ее эфиры, циннаматы или бензохиноны, кумарины. Фототоксическая реакция является следствием резкого повышения чувствительности кожи к солнечному облучению. Клинически она проявляется в виде АКД, контактной крапивницы или лихеноидных высыпаний, отечной эритемы, иногда с пузырями, в местах, строго ограниченных облученными зонами, на которые наносилась косметика. Эритема исчезает в течение дней или недель, иногда оставляя остаточную пигментацию.

Контактная крапивница представляет собой один из вариантов крапивницы и ангионевротического отека, возникающей через 30–60 минут после непосредственного контакта кожи с КС. Клинически контактная крапивница чаще всего проявляется умеренной симптоматикой в виде зуда, покалывания, жжения, эритемы и волдырей, крайне редко возможно развитие анафилаксии. Препараты, содержащие персульфат и перекись водорода, которые обычно используются для обесцвечивания волос, могут быть причиной контактной крапивницы и отека Квинке, которые развиваются спустя 10 минут после контакта с ними.

Тактика диагностики и лечения аллергии к КС базируется на общих принципах диагностики и терапии аллергических заболеваний, но имеет и ряд особенностей. Она основана на следующих принципах:

- тщательное исследование всех использованных типов косметики и продуктов ухода за кожей;
- лоскутное и фототестирование при подозрении на скрытый аллергический дерматит или фотодерматит;
- тест для исключения контак-

ной крапивницы;

- проведение повторного открытого аппликационного тестирования;
- лечение выявленных воспалительных заболеваний внутренних органов;
- соблюдение правил ухода за кожей;
- купирование симптомов заболевания;
- проведение профилактических мероприятий.

Диагностика АКД основана на использовании анамнестических данных, результатов физикального обследования, а также на результатах кожных аппликационных проб (патч-тестов) с предполагаемыми химическими Ал, лабораторных методов их исследования. При сборе анамнеза необходимо учитывать семейный анамнез по кожным и аллергическим заболеваниям, влияние косметических и лекарственных средств на возникновение симптомов дерматита, профессиональные факторы и хобби (использование клея, изделий из латекса, металлов, профессиональные вредности, контакт с растениями и средствами ухода за ними и др.). При проведении физикального обследования, кроме диагностики дерматита или контактной крапивницы, следует определить их распространенность и локализацию, причины поражения кожи, исключить системное заболевание, при котором дерматит является лишь одним из симптомов основной патологии. Следует отметить, что приблизительно у половины больных контактный дерматит возникает на руках и чаще носит профессиональный характер (контакт с изделиями с никелевым покрытием, из резины, с топическими препаратами, парфюмерной продукцией, ювелирными украшениями, растениями и другими химическими агентами).

Аппликационные тесты традиционно считаются золотым стандартом диагностики АКД, по-

скольку позволяют установить или доказать участие того или иного причинного фактора в развитии поражения кожи. При этом кожное тестирование позволяет подтвердить клинический диагноз ПКД или АКД, выявить его этиологические факторы, подобрать безопасные для пациента косметические или медикаментозные средства. При проведении аппликационных проб должны соблюдаться следующие принципы: 1) тестирование проводится только в период ремиссии контактного дерматита, желательно спустя 1 месяц после его обострения; 2) тестирование проводится на коже верхней или средней трети спины, реже на коже предплечья; 3) тестируемые вещества оставляются на коже в течение 48 часов; 4) через 48 часов Ал удаляют и оценивают результаты спустя еще 20–30 минут; 5) дополнительная оценка результатов проводится через 72, 96 и 120 часов после постановки тестов. Противопоказаниями к постановке патч-тестов являются обострение контактного дерматита и/или его распространенный характер.

Постановка патч-тестов с КС имеет ряд особенностей. Так, перед постановкой тестов с раздражающими растворителями (лак для ногтей, краска для волос, аэрозоли, антистатики и др.) необходимо дать растворителям испариться в течение 10–15 минут. Синтетические моющие средства и deterгенты перед тестированием необходимо развести, но тогда следует иметь в виду, что низкая их концентрация может дать ложноотрицательный результат. Наконец, твердые химические вещества нецелесообразно использовать для проведения тестирования, поскольку они могут механически повредить кожу и вызвать ложноположительную ее реакцию. С целью диагностики аллергии к КС можно использовать такие модификации патч-тестов, как: а) patch test, когда тестируемое вещество наносится на участок кожи предплечья или средней тре-

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГА

ти спины, закрывается водонепроницаемым покрытием, закрепляется пластырем и остается на 48 или 72 часа, потом оценивается реакция кожи. При этом используются стандартизированные наборы Ал (молекулы, которые используются в косметике, духах, антисептики и др.); б) open test – открытый тест, когда пациенту наносят на кожу подозреваемый КС, а затем фиксируют возможную аллергическую реакцию немедленного типа; в) repeat open tests – повторные открытые аппликационные тесты, при которых маленькое количество подозреваемого КС наносится на кожу предплечья 2–3 раза в день до появления реакции (длительность проведения до 3 недель); г) use test – тест использования КС для тестирования в обычных условиях.

Необходимо отметить, что по сравнению с кожными тестами лабораторные методы (реакция торможения миграции лейкоцитов, реакция специфического розеткообразования лейкоцитов, тест Шелли, реакция пассивной гемагглютинации по Бойдену, реакция специфической агломерации лейкоцитов и пр.) регистрации ГЧ к химическим веществам имеют меньшее диагностическое значение и используются значительно реже.

Основным терапевтическим подходом к лечению больных как АКД, та и ПКД, вызванных КС, является элиминация подозреваемых в их развитии косметических продуктов, что нередко становится трудной задачей вследствие их многообразия и наличия возможных перекрестных реакций с другими химическими агентами, с которыми контактируют пациенты в быту и на производстве.

При развитии ПКД необходимо:

- срочно прекратить использование подозреваемого КС;
- очистить кожу водой (можно термальной) или нейтральным лосьоном;
- высушить кожу легким прикосновением бумажной салфетки;

- нанести крем, соответствующий типу раздражения: восстановительный, успокоительный или питательный;
- использовать солнцезащитный крем с минеральными фильтрами в случае фотосенсибилизации;
- избегать использования топических глюкокортикостероидов во избежание развития стероидного дерматита;
- при наличии острых симптомов заболевания (эритема, отек, зуд, мокнутие кожи и пр.) показано использование компрессов с холодной водой, дубящими отварами, жидкостью Бурова, которые необходимо менять каждые 3–4 часа.

Основу фармакотерапии больных АКД составляют топические и системные глюкокортикостероиды. При средней степени тяжести АКД топические ГКС обычно применяются 3–4 раза в сутки. Они также показаны и при тяжелом течении заболевания, когда отмечаются признаки регресса патологического процесса. Возможно применение топических ГКС и под окклюзионными повязками на протяжении 6 часов в день, однако не более 5–7 дней. При этом среди разнообразных топических ГКС лучшим выбором является использование современных нефторированных ГКС, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. При более тяжелом течении АКД и поражении более 20% поверхности тела применяются системные ГКС парентерально или перорально. Обычно курс лечения системными ГКС проводится в течение 7–14 дней в терапевтической дозе 60–90 мг/сутки в пересчете на преднизолон.

С целью лечения АКД применяются также неседативные антигистаминные препараты 2-го поколения или их активные метаболиты (лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин и пр.), энтеросорбенты.

С целью профилактики разви-

тия аллергических реакций к КС целесообразно соблюдать определенные меры безопасности:

- выбирать КС без парфюмерных отдушек или с минимальным их содержанием;
- не наносить на травмированную или воспаленную кожу депиляционные кремы и средства для укрепления ногтей;
- обязательно смывать макияж перед сном;
- регулярно проводить чистку косметических кисточек и аппликаторов;
- избегать попадания на косметику прямых солнечных лучей;
- не разбавлять тушь и лак для ногтей водой или ацетоном;
- выбрасывать КС, если у них появился странный запах или изменился цвет;
- приобретать КС с минимальным числом ингредиентов;
- ограничивать применение КС со спиртом и другими обезжиривающими веществами;
- не наносить на кожу КС (за исключением солнцезащитных) непосредственно перед выходом на улицу в солнечную погоду;
- не менять слишком часто проверенные КС на новые;
- не использовать большое количество КС, особенно разных производителей;
- не использовать КС с истекшим сроком годности;
- больным поллинозом следует с осторожностью использовать КС с натуральными ингредиентами, а также маски из овощей и фруктов;
- приобретать гипоаллергенные КС в специализированных магазинах или аптеках.

Таким образом, аллергия к КС является актуальной и недостаточно изученной проблемой, успешному решению которой мешает отсутствие в Украине стандартных химических Ал, входящих в состав косметических продуктов.

Перед нами не просто и традиционный литературный текст, а текст, который должен быть прочитан и осмыслен в контексте культуры и истории.

© 2000 Blackwell Science Ltd *Journal of Internal Medicine* 247: 111–117

Figure 1

1999年12月29日

<http://www.merck.com>

Flowing in the direction of the current

таблетки, покрытие оболочки 200 мг, 400 мг, рас-
тают при температуре плавления 70-75 °С.

1000

Class reference component: <http://www.cengage.com>
 ISBN-10: 0-07-302111-1 — ISBN-13: 978-0-07-302111-1

Thyroid disease in pregnancy

- [illegible]

Chronic inflammation in aging

Препарат применяется на протяжении 1-го часа до еды и запивается водой. Противопоказан пациентам, содержащим Mg , Al , Fe и Zn следует применять на голодный желудок, через 2 часа до приема пищи, если не рекомендовано, то через 2 часа после приема пищи.

Il candidato/a di tale o quelle discipline, che desidera
iscrivere a questo corso, deve inviare, entro il 30 aprile,

Объемы складов и логистические функции
Обычно складские помещения состоят из 200 до 400 м², оборудованы 11 таблета. Оборудованы 400, покрыты ополоской - через склад 12 часов, такое можно принять, в один прием все двукратно для всех складов 14 м².

Для лечения цистита эффективны следующие препараты:

В отличие от выделенного, в этом простейшем случае продолжения в точках неслучайны, нога.

В случае острой поворота без вращения, продолжения неслучайны, а выделены только 100 м.

Пикомы легочной формы туберкулеза, вызванной штаммами микобактерий, резистентными к канамицину, средним 800 мг каждые 12 часов в течение 3-12 месяцев в сочетании с другими препаратами. Вспомогательное и фармакологическое действие.

Родители старше 60 лет чаще всего считают, что их ребенок не способен на серьезные поступки.

Внутреннее состояние. Длительное нахождение в состоянии от бессознательного и тяжести телесных ощущений, а также чувствительности неврологических, общего состояния больного и функции дыхания и т.д.

Будничные хлопоты ежедневно начинаются с одескратной дозы 200 мг, которая вводит подержано в течение 30-60 мин. При увеличении содержания в крови паркетид на паронимий препарат противопоказан в том же (указан) дозе.

Информационно-аналитические группы — 100 шт 1-2 разов в сутки, информационные центры и полковые пункты — от 1000 шт 2 разов в сутки до 200 шт 2 разов в сутки, информационные диспетчерские пункты, а также ПОР-центры, информационные центры и полковые пункты, информационные посты и пункты, информационные бригады (полки), командирский пункт, штабные пункты информации — 200 шт 2 разов в сутки. Грандиозности здесь для увеличения от 800 шт 2 разов в сутки.

Для профилактики инфекции у больных с выраженной иммунной депрессией — по 40–60 мг/сут. При необходимости дозу увеличивают — 200 мг в 3–4 приема 3–4 раза в день. Длительность терапии — 30 дней. Следует использовать только сертифицированные препараты.

Keywords: child sexual abuse; disclosure; social support

- патология сердца, легких, почек, печени, кишечника, обменные болезни, повышенное давление (иногда — транзистент, гипербилирубинемия, лейкоцитозическая моча, повышенный уровень креатинина);
- головная боль, головокружение, непереносимость давления, гнева, одорода, ощущение в теле тяжести конечностей, истощение, сонливость, непереносимость холода, повышенная потливость, тревожность, состояние возбуждения, боли в груди, онемение конечностей, патологическое повышение внутричерепного давления;
- тахикард, тахипноэ, аритмия, тахикардический ритм (редко);
- нарушение цветотерапии, диатезы, нарушение вкуса, обоняния, слуха (редко);
- тахикардия, снижение артериального давления, тахикард, нистол;
- спазмы мышц, од, крапивница, аллергический типичный: аллергический шок, кожная сыпь, тахикард, стено Кавасаки, бронхит, синдром Стивенса-Джонсона и Лайелла, фотосенсибилизация, пурпура, гипотиреоз, гипотиреоз, гипотиреоз, гипотиреоз;
- почечная недостаточность (почечная), дерматит, буллезный геморрагический, язвенный тип с коркой, геморрагический с нарушением слуха (редко);
- лейкоцитоз, гранулоцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз, лейкоцитоз, лейкоцитоз, лейкоцитоз и лейкоцитоз;
- острый геморрагический шок, нарушение функции почек, гипервитаминоз, повышенный уровень холестерина;
- дисбактериоз, дисбактериоз, дисбактериоз и дисбактериоз (редко);

1. [Download the software](#)

- неадекватный повышенный чувствительность к факторам или фактору другого (неидентифицированного) происхождения или к психоэмоциональным факторам, характеризующимся:
- паникой, страхом или тревогой или комбинацией этих симптомов при вступлении в контакт с объектом, вызывающим панику, страх или тревогу, или с объектами, представляющими угрозу или опасность;
- длится минимум до 18 лет до завершения роста скелета, т.е. до момента прекращения роста скелета человека;
- болезненности, или паники, страха, тревоги, беспокойства;



<http://www.elsevier.com/locate/jmb>

[illegible][illegible]

[Click on the link to get more information](#)

У детей встречаются также три группы детей с учетом предполагаемой патологии и потенциального риска развития побочных эффектов, когда необходимо применять другие менее токсические препараты. Средний суточный дождь в этом случае – 7,5 мг/кг, максимальный – 15 мг/кг.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями ферментов печени, дефицитом бета-липопротеина или тяжелой гаустрокической мальабсорбцией не должны принимать Сфалоскин, так как в это время происходит синтез.

<http://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-macroeconomics>

разработке: проект организации (документ)
 2. метод А.А.А. (метод) (документ)
 3. метод А.А.А. (метод) (документ)
 4. метод А.А.А. (метод) (документ)
 5. метод А.А.А. (метод) (документ)
 6. метод А.А.А. (метод) (документ)
 7. метод А.А.А. (метод) (документ)
 8. метод А.А.А. (метод) (документ)
 9. метод А.А.А. (метод) (документ)
 10. метод А.А.А. (метод) (документ)

©2004 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 255: 103–110

По 10 таблеток измельченных 200 мг и 400 мг. раствор для инъекций во флаконе 100 мл - 2 шт. в шт.

References

Зависимо от вида, Човешкият Ресурс може да бъде измерен по различни начини. Например, ако говорим за работна сила, тогава измерването може да бъде направено по отношение на броя на работещите, броя на работните места, броя на работните дни и т.н.

ISSN 0967-0884 print/ISSN 1366-5847 online © 2010 Taylor & Francis
DOI: 10.1080/09670884.2010.518804
<http://www.informaworld.com>
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, transmitted, or disseminated, in any form, or by any means, without prior written permission from Taylor & Francis, to whom all requests to reproduce copyright material should be directed, in writing.



Переносимость и эффективность левоцетиризина в комплексной терапии аллергодерматозов



Полищук Д.С., Полищук С.И., Бондарь С.А.
Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Винница

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости на аллергодерматозы. Они, по данным литературы, в структуре всех кожных заболеваний составляют от 12 до 43% [1, 3, 8]. В основе патогенеза аллергодерматозов лежат иммунологические опосредованные реакции специфической гиперчувствительности немедленного или замедленного типа к аллергенам и реализации IgE-зависимого ответа [2, 6].

Клинические проявления этих заболеваний различны, но лежащие в их основе некоторые патогенетические механизмы сходны. Одним из главных медиаторов аллергических реакций является гистамин, типичные клинические проявления его действия со стороны кожи – ощущение зуда и волдырно-гиперемическая реакция [1, 6].

Процессы формирования сенсibilизации сложны и обусловлены рядом причин эндо- и экзогенного характера.

К эндогенным факторам относятся нарушения, связанные с нерациональным питанием, употреблением в пищу избыточного количества продуктов, богатых гистаминолибераторами, формированием

дисбактериоза, ферментопатий, копростазы, расстройством пристеночного пищеварения, сопровождающееся накоплением нерасщепленных белков и токсических продуктов, а также воспалительными изменениями в печени и желчных путях [8].

Экзогенными факторами являются многие внешние раздражители: щелочи, кислоты и их соединения, инфекционные агенты, ароматизаторы, пыльца растений, антибиотики, плесневые грибы, вакцины [2, 3, 8, 12].

Выявлена наследственная отягощенность, протекающая в форме атопии и проявляющаяся в виде атопического дерматита (АД) [8].

Эти изменения в организме создают благоприятный фон

для развития аллергических реакций.

При аллергодерматозах происходит выработка аллергенспецифического IgE, предназначенного для связывания аллергенов с помощью высокоэффективного рецептора (FcR1). IgE фиксируются на мембранах тучных клеток, базофилах, моноцитах, клетках Лангерганса [1, 2, 3].

Взаимодействие аллергена с IgE сопровождается активацией и последующим высвобождением медиаторов воспаления – гистамина, лейкотриенов, простагландинов и фактора активации тромбоцитов, обеспечивающих отек, повышение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию желез, сокращение гладких



мышц, раздражение периферических нервных окончаний, миграцию эозинофилов и Th_2 -клеток в кожу и слизистые оболочки. Появляется сильный зуд, развивается эритема, папулезно-везикулезные элементы, волдыри, составляющие основу клинических проявлений аллергодерматозов (атопического дерматита, идиопатической крапивницы, экземы).

В терапии аллергодерматозов важное значение имеет блокада действия гистамина, которую выполняют антигистаминные препараты [7, 9].

В настоящее время к антигистаминным препаратам выдвигаются строгие требования – способность конкурентно блокировать H_1 -рецепторы гистамина посткапиллярных венул, не оказывая выраженного влияния на H_2 и H_3 -рецепторы; отсутствие седативного и кардиотоксического действия; торможение выделения медиаторов аллергического воспаления; подавление хемотаксиса, активация эозинофилов и образование супероксидного радикала; быстрое всасывание и длительный период полувыведения; высокая клиническая эффективность и биодоступность; надежный уровень безопасности; совместимость с различными группами медикаментов [5, 7, 11].

Для АГП I поколения свойственны нежелательные эффекты: седативный – снижение внимания, сонливость, сухость слизистых оболочек, тахикардия, снижение остроты зрения, работоспособности. При передозировке они могут приводить к раздражи-

тельности, нервозности, гиперреактивности, проникают через гематоэнцефалический барьер [5, 6, 7, 9].

При применении АГП II поколения не наблюдается седативный эффект, однако они оказывают негативное влияние на электрическую активность сердца. Эти препараты блокируют выходящий из клетки ионный калиевый поток, удлиняют потенциал действия интервала QT и поддерживают реполяризацию мембран миокарда [3, 4, 10].

Лечебный эффект АГП II поколения обусловлен их активными метаболитами, образующимися в печени при участии ферментов системы цитохрома P450 промежуточных или конечных метаболитов, способных блокировать H_1 -рецепторы.

На основе АГП II поколения были разработаны неметаболизируемые H_1 -антагонисты. Поэтому применение АГП III поколения более оправдано при долговременной терапии больных с аллергическими заболеваниями, в развитии которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления (хроническая крапивница, атопический дерматит, экзема) [1, 6, 20].

В Украине зарегистрировано несколько АГП III поколения: производные терфенадина (фексофадин) и лоратадина (дезлоратадин), астемизола (норастемизол) и цетиризина (левоцетиризин) [1, 3, 10, 18].

Представителем АГП III поколения является левоцетиризин дигидрохлорид.

Левоцетиризин – блокатор H_1 -гистаминных рецепторов, энантиомер цетризина, конкурентный антагонист гистамина. Влияет на гистаминозависимую стадию аллергических реакций, уменьшает проницаемость сосудов и миграцию эозинофилов, ограничивает освобождение медиаторов воспаления, благодаря чему предупреждает развитие и значительно облегчает течение аллергических реакций, устраняет экссудацию и зуд. Препарат практически не производит антихолинергического и антисеротонинового действия, не проникает через гематоэнцефалический барьер. В терапевтических дозах почти не проявляет седативного эффекта. После внутреннего применения однократной дозы эффект препарата развивается через 15 минут и продолжает действовать в течение 24 часов. Быстро всасывается при внутреннем применении, одновременный прием во время еды уменьшает скорость абсорбции, однако не влияет на ее полноту. Биодоступность левоцетиризина – 100%. Период полувыведения – 7-10 часов. Больше чем 85% препарата выводится почками.

Препарат принимают независимо от приема еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Рекомендованная доза для взрослых и детей старше 6 лет – 5 мг 1 раз в сутки.

Цель исследования – изучение эффективности, переносимости и безопасности левоцетиризина в комплексном лечении больных аллергодерматозами.

Материалы и методы

Мы оценили эффективность препарата у 66 пациентов (33 мужчины и 33 женщины в возрасте от 14 до 70 лет), из них у 25 (38%) диагностирована идиопатическая экзема, у 33 (50%) – АД, у 8 (12%) – крапивница.

Кожный процесс у больных с экземой носил распространенный характер, располагался на разгибательной поверхности конечностей, в области живота и проявлялся островоспалительной эритемой, микровезикуляцией, мокнутием. Всех больных беспокоил зуд – от умеренного до биопсирующего.

У 33 больных АД симметричные высыпания локализовались в области локтевых сгибов и тыльных поверхностей кистей. У 8 пациентов патологический процесс носил диффузный характер. Преобладали инфильтрация с лихенизацией кожи на фоне не островоспалительной эритемы, наблюдалось большое количество эпидермальных папул плотноватой консистенции, по цвету не отличающихся от других здоровых участков кожи. Все больные АД предъявляли жалобы на сильный зуд, в результате которого появлялись множественные экскориации.

Клиническая картина у 8 больных крапивницей характеризовалась волдырями и отечной эритемой, которые сопровождались сильным зудом. У 2 пациентов высыпания располагались на туловище. В 6 случаях на коже лица, туловища, кистей и стоп образовались плотные волдыри ярко-розового цвета, приподнимающиеся над уровнем

кожи, округлых очертаний и различных размеров (от 0,5 до 1,5 см в диаметре).

Всем пациентам с АД и идиопатической экземой до и по окончании терапии проводили динамическую оценку качества жизни по системе SCORAD: легкая степень выраженности активности процесса до 40 баллов, средняя – от 40-60, тяжелая – от 60 баллов и выше. До лечения легкая степень отмечена у 5 пациентов с АД (32,5); средняя – у 20 с АД (48,3), у 17 – с идиопатической экземой (53,3); тяжелая – у 8 с АД (64,5), у 8 – с идиопатической экземой (67,9).

Всем пациентам назначали левоцетиризин по 1 таблетке (5 мг) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Параллельно больные получали дезинтоксикационные препараты, витамины, наружную терапию.

Результаты и обсуждение

Терапевтический эффект от применения левоцетиризина у большинства пациентов начал проявляться на 1-2-й дни лечения. Основным положительный эффект лечения, на который указывали пациенты, – снижение интенсивности кожного зуда, что является значимым фактом, так как при аллергических заболеваниях он является одним из основных наиболее беспокоящих симптомов.

К 10-м суткам полностью исчез зуд у 8 (12%) больных крапивницей, у 20 (30%) пациентов с экземой, у 25 (37%) – с АД. Снижение интенсивности зуда отмечено у 5 (8%) больных экземой, в 8 (12%) случаях

АД. Высыпания разрешились полностью у 8 (12%) пациентов с крапивницей, у 10 (15%) – с АД, у 12 (18%) – с экземой. Уменьшение количества папул, снижение интенсивности эритемы отмечено у 23 (35%) больных АД, у 13 (20%) – экземой. К 10-м суткам лечения среднее значение индекса SCORAD при легкой степени выраженности воспалительного процесса составило 3,7 балла у пациентов с АД; при средней – линейно снизилась до 22,6 балла у пациентов с АД и до 18,5 – с идиопатической экземой; при тяжелой – до 29,1 балла у больных АД и до 28,5 – у пациентов с идиопатической экземой.

Выводы

При оценке терапевтического эффекта левоцетиризина получены следующие результаты: клиническое выздоровление (исчезновение зуда и полное разрешение высыпаний) достигнуто у 45% пациентов, значительное улучшение (уменьшение количества высыпаний на 60-80%) – у 36%, улучшение – у 19%.

Таким образом, применение препарата в комплексном лечении распространенных аллергодерматозов способствует исчезновению зуда, эритемы, инфильтрации кожи, быстрому разрешению высыпаний и препятствует рецидивам, улучшает качество жизни больных, может широко использоваться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Список литературы находится в редакции

В настоящее время на фармацевтическом рынке Казахстана левоцетиризина дигидрохлорид представлен препаратом «Поллезин» в каплях и таблетках от венгерского фармацевтического завода ЭГИС

Поллезин

левоцетиризин

Таблетки покрытые оболочкой 5 мг
Капли для приема внутрь 5 мг/мл

А что такое аллергия?



Показания к применению

- лечение симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита (в том числе персистирующего аллергического ринита) и аллергического конъюнктивита
- сенная лихорадка (поллиноз)
- крапивница, в том числе, хроническая идиопатическая крапивница
- другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями
- отек Квинке

Способ применения и дозы

Возраст \ Форма	Дети от 2 до 6 лет	Дети от 6 лет и взрослые
Капли для приема внутрь 5 мг/мл	по 5 капель (2,5 мг) 2 раза в день	20 капель (5 мг), 1 раз в день
Таблетки покрытые оболочкой 5 мг		1 таблетка, (5 мг) 1 раз в день

Побочные действия

Часто: головная боль, сонливость, повышенная утомляемость; сухость во рту

Нечасто: астения; боль в животе

Очень редко: аллергические реакции, в том числе анафилаксия; ангионевротический отек, зуд, кожная сыпь, крапивница; увеличение массы тела; диспноэ; тошнота; нарушение функциональных печеночных проб.

Противопоказания

-повышенная чувствительность к левоцетиризину, другим производным пиперазина или любому из вспомогательных компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность; детский возраст до 2 лет (капли для приема внутрь); детский возраст до 6 лет (таблетки).

Лекарственные взаимодействия

Исследований взаимодействия Поллезина с другими препаратами (в том числе с индукторами CYP3A4) проведено не было. Отсутствуют клинически значимые неблагоприятные взаимодействия с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глипизидом и диазепамом.

Особые указания

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом невосасывания глюкозы-галактозы.

Следует воздержаться употребления алкоголя во время применения препарата Поллезин.

Беременность и лактация Данные клинических исследований левоцетиризина при беременности отсутствуют. Поэтому препарат не рекомендуется назначать женщинам в период беременности и кормления грудью.

Влияние на способность управления транспортными средствами и работы с особо опасными механизмами Сравнительные клинические исследования не выявили признаков нарушения уровня бодрствования, времени реакции или способности к управлению транспортными средствами после приема рекомендованных доз левоцетиризина. Однако некоторые пациенты могут испытывать сонливость, утомляемость или астению во время приема препарата. Следует с осторожностью назначать лицам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими быстроты психомоторных и двигательных реакций.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг; капли для приема внутрь, 5 мг/мл

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.

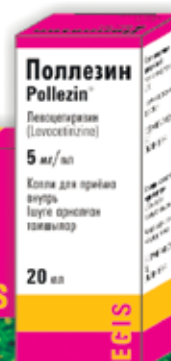
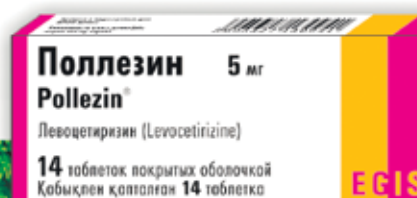
Разрешение № 3368 от 28.04.2012 - 31.08.2015 г.

РК-ЛС-5-№016541 от 31.08.2010г

РК-ЛС-5-№016542 от 31.08.2010г



ОАО ЭГИС (Венгрия) Представительство в Республике Казахстан
050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г
тел.: (727) 247 63 33, 247 63 34, факс +(727) 247 61 41



XXII Конгресс Европейского Респираторного общества

С 1 по 5 сентября 2012 года в Вене (Австрия) прошел XXII Конгресс Европейского Респираторного общества. В красивейшем городе Европы собрались 22.000 делегатов из 85 стран. В рамках Конгресса прошли школы, свыше 500 устных симпозиумов, тематических постерных сессий и дискуссий, круглых столов, лекций, встреч с профессорами, ассамблей по специальностям. Как и в прошлые годы в программу Конгресса было принято около 5000 тезисов.



Что касается научной программы Конгресса, то она в подавляющей степени была посвящена чисто пульмонологическим терапевтическим проблемам. Доклады по хирургической тематике встречались более в постерных сессиях, в частности, по проблемам опухолей, туберкулеза и гнойно-деструктивных заболеваний. Как актуальные вопросы торакальной хирургии рассматривались: миниинвазивные видеоассистированные операции, реконструктивно-пластические операции на бронхах при раке легкого, резекции трахеи при опухолях и стенозах, операции на грудной стенке при опухолях, воронкообразной груди, операции по поводу бронхиальных свищей и пр. Значительный интерес представляли наблюдения редких случаев, уникальных операций. Чтобы все это посмотреть, нужно было обойти множество постерных сессий и, что самое интересное,

побеседовать с авторами презентаций.

Туберкулез был представлен в программе: рассматривались проблемы MDR и XDR туберкулезу с акцентом на вопросы терапии, иммунологии и генетики, сочетанию туберкулеза и ВИЧ-инфекции и вопросам эпидемиологии. В постерных сессиях обсуждались вопросы диагностики, хирургии, бактериологии, внегочечного туберкулеза, микобактериозов, заболеваний, сопутствующих туберкулезу.

Наука о ХОБЛ и астме

Пожалуй, самый обсуждаемый на Конгрессе вопрос, касаемый обструктивных заболеваний легких – это фенотипы (совокупность признаков). Для каждого обструктивного заболевания выделено не менее десятка фенотипов. Например, раньше считалось, что для ХОБЛ характерны только два фенотипа – «бронхитический»,

т.е. преимущественно с кашлем, и «эмфизематозный» – преимущественно с одышкой. Теперь добавлены фенотипы: «курильщик», «с частыми обострениями», «по ответу на терапию», «по комплаентности больного к лечению» и т.д. Абсолютно аналогичная ситуация происходит и с фенотипами бронхиальной астмы. Причины такого углубленного исследования фенотипов просты: нельзя лечить всех больных одинаково, потому что ответ на лечение будет разным. Необходимо учитывать ведущий признак и отталкиваясь от него назначать лечение. Второй обсуждаемый вопрос после фенотипов – это антибиотики при ХОБЛ. Речь идет не только о том, какие «лучше-хуже», а о назначении антибактериальной терапии профилактическими курсами 2-4 раза в год (это вне обострения!). Причина тут сложнее, чем с фенотипами астмы и ХОБЛ. Оказывает-



ся, что мы практически ничего не знаем о 1,5 миллионов (!!!) разных микробов, населяющих легкие больного ХОБЛ и повинных в обострениях болезни. Это совсем не значит, что у каждого больного с ХОБЛ в легких живут миллионы разных бактерий, речь идет о том, что почти 1,5 миллиона нам пока неизвестны. И это не значит, что всем необходимо немедленно пить горстями антибиотики, просто если целесообразность превентивной антибактериальной терапии будет доказана, тогда появятся и конкретные схемы лечения.

Выставка

В этом году на выставке было представлено больше чем обычно фирм-производителей оборудования для больных с ХОБЛ и дыхательной недостаточностью: кислородные концентраторы, в том числе портативные, аппараты для неинвазивной вентиля-

ции легких, дыхательные вибромассажеры, небулайзеры и т.д. Приятно, что некоторые современные препараты для лечения легочной гипертензии, ХОБЛ, астмы теперь зарегистрированы в России и в ближайшее время появятся в аптеках. Появился препарат для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (у некоторых больных это причина развития эмфиземы легких), правда в ближайшие 2-3 года для россиян он будет недоступен.

Новости лекарственной терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы

Жесточайшая конкуренция на фармацевтическом рынке и интенсивные исследования ХОБЛ и бронхиальной астмы дали толчок к созданию новых препаратов и расширению показаний к применению уже известных ингаляторов. К новинкам можно отнести ингаляторы, сочетающие в себе сразу три ком-

понента: М-холинэргический препарат + адренэргический препарат + ингаляционный глюкокортикоид. Мало того, все компоненты с длительностью действия более 24 часов, а значит, что такое лекарство можно применять один раз в сутки (!). Проблема в том, что количество этих новинок зашкаливает все мыслимые пределы (около 10 наименований у разных компаний).

Оргкомитет предлагает участникам интересную и разнообразную культурную программу. Все это в еще большей степени создает у собравшихся ощущение праздника – яркого, красивого, а также полезного в профессиональном смысле.

*Подготовлено Гершевич В.М.
asthma-hobl.ru
Материалы Конгресса
представлены на сайте ERS
(www.ersnet.org)*

Найден способ борьбы с аллергенными растениями

Исследование, опубликованное в журнале BMC Plant Biology, доказывает, что с помощью генной инженерии можно создать декоративные растения, которые будут жить долго и не вызывать у хозяев аллергии.

Пеларгония, или герань – одно из самых распространенных садовых и домашних растений в мире, которое культивируется в Европе с 17 века. В результате многолетней селекции эти растения приобрели разнообразную окраску цветов и листьев, «научились» рано зацветать и цвести на протяжении долгого времени, а также приобрели устойчивость к паразитам и вредителям. Однако до сих пор ученые не научились бороться с аллергией, которую пыльца этих растений вызывает у многих людей.

В ходе совместной работы исследователи из Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas и BIOMIVA S.L., Испания, модифицировали бактерии *Agrobacterium tumefaciens*, вызывающие у растений заболевание под названием корончатый галл, и «обучили» их переносить два гена. Один из генов, кодирующий фермент изопентенил фосфотрансферазу, повышает концентрацию цитокина, тем самым увеличивая продолжительность жизни растения. Другой ген препятствует развитию пыльников, производящих пыльцу.



Заразив растения этими модифицированными бактериями, ученые внесли необходимые изменения ДНК в геном пеларгонии. Вырастив новое поколение растений из модифицированных клеток, ученые обнаружили, что новые растения более компактны и обладают гораздо большим количеством веточек, цветов и листьев. При этом размер листьев и цветков оказался меньше, чем у привычных нам пеларгоний, а их окраска – ярче. Исследователи гордятся своими растениями – благодаря повышенному уровню цитокина они проживут гораздо дольше и больше будут радовать своих хозяев ярким цветением. При этом растения лишены пыльцы, а значит, безопасны для аллергиков.

remedium.ru



Рожденные осенью дети подвержены риску развития пищевой аллергии

Дети, рожденные осенью, имеют повышенный риск развития пищевой аллергии, в частности экземы.

Доктор медицинских наук Корин А. Кит из Университета Джона Хопкинса использовал данные двух исследований: о 5862 пациентах из базы национального здравоохранения и 1514 пациентах с пищевой аллергией, которые проходили лечение в детском аллергическом отделении больницы.

Исследователи из команды Кита обнаружили, что риск развития пищевой аллергии у детей, рожденных осенью, повышался в 1,91 и 1,31 раза в указанных группах соответственно. Они также увидели сильную связь между развитием экземы и появлением ребенка на свет в осенние месяцы.

«Рождение ребенка осенью связано с повышенным риском развития пищевой аллергии, и этот риск является наибольшим среди тех, кто, скорее всего, подвергается сезонным колебаниям уровня витамина D во младенчестве. Так и связь с риском нарушения функции кожного барьера (экзема) предполагает, что витамин D и состояние кожи обуславливают связь развития аллергии и рождения ребенка осенью», – сообщает Кит.

Medicalxpress

Мозг может контролировать реакцию иммунитета на аллергены

Вы можете контролировать аллергические реакции кожи. Вернее, это способен делать ваш мозг.

Команда нейробиологов обнаружила, что если человек абстрагируется от собственного тела, то иммунная система также по-разному реагирует на это тело, рассматривая его как чужое.

Эти выводы важны для понимания аутоиммунных расстройств, таких как рассеянный склероз, и ряда неврологических и психиатрических состояний, характеризующихся нарушениям чувства владения собственным телом, таких как инсульт, шизофрения, аутизм, эпилепсия, невропатическая боль, нервная анорексия и булимия.

В двух различных экспериментах профессор Лоример Мозли и команда из Университета Южной Австралии изучали выработку гистамина в ответ на аллергическую реакцию на руках здоровых добровольцев, которые пребывали в иллюзии о том, что вместо одной из рук находится резиновый протез. Затем сравнили с реакцией при воздействии на нормальную руку. Оказалось, что иллюзия усилила ответ на гистамин в ненастоящей руке. Ученые оценили это,

как «своего рода пренебрежение участия иммунной системы».

Поиск опирается на еще одно открытие, касающееся того, что иллюзия резиновой рукой вызывает небольшое снижение притока крови и, следовательно, температуры кожи в руке реальной, что и снижает реакцию иммунитета.

«Эти результаты создают аргумент в пользу того, что мозг оказывает какой-то контроль определенных частей тела, и зависит его сила от того, насколько сильно мы владеем ими», – говорит Мозли.

medstream.ru



Антибиотики провоцируют мировую эпидемию аллергической астмы

Широкое применение антибиотиков может усилить остроту и увеличить распространенность аллергической астмы среди детей, предупреждают специалисты Университета Британской Колумбии, сообщает Xinhua.

Дело в том, что некоторые антибиотики негативно влияют на бактерии, обитающие в кишечнике и связанные с аллергической астмой. По словам автора изыскания Бретта Финлэя, в желудочно-кишечном тракте обитает около триллиона бактерий. Данная флора выполняет важные функции, в том числе, с точки зрения работы иммунитета.

Чтобы наглядно показать, как антибиотики влияют на флору кишечника, ученые давали новорожденным мышатам стрептомицин и ванкомицин. Оказалось, стрептомицин не особо влиял на флору и риск развития астмы. А вот ванкомицин негативно сказывался на бактериальном разнообразии, нарушая баланс и усиливая тяжесть астмы. Правда, если антибиотики давались взрослым животным, подобный эффект не производился.

То есть, в детстве активно формируется иммунная система, а частое применение антисептиков и антибиотиков способно нарушить нормальное течение процесса. На данный момент от аллергической астмы страдает более 100 миллионов человек во всем мире. Каждое десятилетие распространенность увеличивается на 50%, преимущественно за счет детей в промышленных странах.

allergiki.ru



Обострения легочных заболеваний можно предсказать

Согласно исследованию Mark Dransfield, M.D, доцента кафедры пульмонологии, аллергологии и интенсивной терапии университета Алабамы в Бирмингеме (University of Alabama at Birmingham Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine), обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) могут быть спрогнозированы на основании отношения диаметров легочной артерии и аорты. Информацию о размерах этих сосудов можно получить при проведении компьютерной томографии.

У людей, не страдающих легочными заболеваниями, диаметр аорты обычно немного



превышает диаметр легочной артерии. Однако, вследствие потери легочной ткани, повышения давления в легочных капиллярах и затруднения газообмена диаметр легочной артерии у пациентов с ХОБЛ увеличивается и может превышать диаметр аорты.

При изучении полученной в более ранних исследованиях информации о пациентах с ХОБЛ ученые пришли к выводу, что установленное при КТ отношение диаметра легочной артерии к диаметру аорты, превышающее 1, было связано со значительно более высокой частотой серьезных обострений ХОБЛ в период исследования.

Возможность прогнозировать серьезные, требующие госпитализации, обострения ХОБЛ имеет большую клиническую значимость. Обладая информацией о соотношении диаметров легочной артерии и аорты и, таким образом, о вероятности развития обострений, врачи смогут применять более агрессивные методы терапии для пациентов, находящихся в группе риска.

Univadis.ru

Астма в детстве чревата психическими проблемами во взрослой жизни

Исследование, проведенное в Университете Западной Австралии, обнаружило, что дети с сильной или продолжительной астмой подвергаются повышенному риску возникновения проблем с психическим здоровьем.

Ученые проанализировали данные, полученные в исследовании Raine Study, и выяснили, что астма, которой болеет пятилетний ребенок, повышает риск развития в последующей жизни таких расстройств, как тревожность, поведенческие и эмоциональные проблемы.

Когда детей-астматиков распределили на группы в зависимости от серьезности заболевания, стало ясно, что малыши со слабой астмой рискуют своим будущим психическим здоровьем не больше здоровых детей. А вот маленькие астматики с сильной или продолжительной астмой в большинстве своем в дальнейшей жизни сталкиваются с психическими расстройствами.

Связь астмы с психическим здоровьем отсутствовала, когда малыш заболел респираторной болезнью в самом раннем детстве и выздоравливал через несколько лет. Если же астма развивалась в более позднем детстве, возникал риск возникновения депрессии, тревожности и соматических проблем.

Эта болезнь может появиться в любом возрасте; примерно у половины больных бронхиальная астма развивается до 10 лет, ещё у трети – до 40 лет. Среди больных детей мальчиков в два раза больше. К 30 годам соотношение полов выравнивается.

Результаты исследования опубликованы в журнале Psychological Medicine.

*Подготовлено по материалам Университета Западной Австралии.
pharmapRACTICE.ru*



Разработан спрей-антисептик для профилактики гриппа

В преддверии сезона повышенной заболеваемости респираторно-вирусными инфекциями специалисты Медицинского центра Университета в Кливленде (США) представили актуальную фармакологическую новинку – оральный аэрозоль для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей. Согласно информации разработчиков, спрей уничтожает 99,9% патогенов, попадающих в носоглотку.

В состав аэрозоля входят глицерин, ксантановая камедь и активное действующее вещество на основе цетилпиридинхлорида, являющееся мощным антисептиком. Густые и вязкие по консистенции глицерин и ксантановая камедь, задерживают вирусы и бактерии на слизистой носоглотки, а цетилпиридинхлорид уничтожает их за считанные секунды.

Аэрозоль показал свою высокую эффективность в отношении бактериальных и вирусных патогенов, в

том числе – различных штаммов вируса гриппа. Также спрей практически мгновенно убивает возбудителя коклюша – палочку Борде-Жангу и паракоклюшные бактерии.

Создатели аэрозоля заверяют, что после распыления спрея в ротовой полости, противомикробный барьер сохраняется в течение 6 часов даже после приема пищи и питья.

Пропаганда спрея, как профилактического средства против гриппа, вызвала негодование в среде инфекционистов и эпидемиологов. Медики считают, что данное средство нельзя относить к категории профилактических; оно может быть эффективным на ранней стадии гриппа или ОРВИ и должно назначаться врачом. Кроме того, длительное и бесконтрольное использование антисептических препаратов может привести к уничтожению не только патогенных, но и полезных микроорганизмов на слизистой полости рта и развитию кандидоза. Также, по словам инфекционистов, никакие спреи не могут заменить профилактических прививок против гриппа, особенно у маленьких детей.

Пассивное курение подавляет защитный кашлевой рефлекс у детей

Пассивное вдыхание табачного дыма изменяет реакцию респираторного тракта на внешние раздражители у детей, чьи родители курят. В свою очередь, снижение порога чувствительности к действию раздражителей приводит к подавлению защитного механизма дыхательных путей, а именно, – кашлевого рефлекса.

Для того чтобы изучить, как влияет пассивное курение на дыхательную систему, исследователи отобрали 38 детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет. Из них 17 человек имели курящих родителей и постоянно контактировали с табачным дымом в домашних условиях; остальные 11 участников не подвергались пассивному курению.

В ходе эксперимента в присутствии детей распыляли капсаицин – нетоксичный алкалоид, содержащийся в сортах острого перца. Концентрацию капсаицина увеличивали до тех пор, пока у испытуемого не возникал рефлекторный кашель, после чего замеряли индивидуальный порог чувствительности.

Дети курящих родителей могли терпеть воздействие летучих соединений жгучего перца дольше, что свидетельствует о сниженной чувствительности дыхательных путей и угнетении кашлевого рефлекса.

Комментируя результаты исследования, ученые пояснили: «Кашель защищает наши легкие от потенциально вредных внешних агентов, например, воздействия пыли или химикатов. В условиях пас-



сивного курения жизненно необходимый кашлевой рефлекс постепенно угасает. Курильщики со стажем, по сравнению с некурящими, имеют менее выраженный кашлевой рефлекс, поэтому чтобы вызвать кашель им требуется более серьезный раздражитель».

Кроме этого, дети курильщиков чаще болеют такими бронхолегочными заболеваниями, как бронхит, бронхиальная астма, пневмония. В будущем же они гораздо чаще, чем дети некурящих родителей, сами приобретают никотиновую зависимость.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Цеф III®

PK-ЛС-5N®005046

Торговое название
Цеф III®

Международное
непатентованное название
Цефтриаксон (Ceftriaxone)

Лекарственная форма
Порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1 г

Состав
активное вещество - цефтриаксона натрия
(в пересчете на цефтриаксон) 500 мг 1 г,

Описание
Кристаллический порошок почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, слегка гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа
Антибактериальные препараты для системного использования.

Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие.
Цефалоспорины третьего поколения.
Код АТС J01DD04

Фармакологические свойства
Фармакокинетика

Фармакокинетика цефтриаксона носит нелинейный характер. Все основные фармакокинетические параметры, основанные на общих концентрациях препарата, за исключением периода полувыведения, зависят от дозы.

Всасывание

Максимальная концентрация в плазме крови после однократного внутримышечного введения 1 г препарата составляет около 81 мг/л и достигается в пределах 2-3 часов после введения. Площади под кривой «концентрация в плазме – время» после внутривенного и внутримышечного введения одинаковы. Это означает, что биодоступность цефтриаксона после внутримышечного введения составляет 100%.

Распределение

Объем распределения цефтриаксона равен 7-12 л. После введения в дозе 1-2 г цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. В течение более 24 часов его концентрации намного превышают минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций (в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной и синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы).

Цефтриаксон быстро диффундирует в интерстициальную жидкость, где сохраняет бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему микроорганизмов в течение 24 часов. Цефтриаксон обратимо связывается

с альбумином, причем степень связывания уменьшается с ростом концентрации, снижаясь, например, с 95% при концентрации в плазме менее 100 мг/л до 85% при концентрации 300 мг/л. Благодаря меньшей концентрации альбумина в тканевой жидкости, доля свободного цефтриаксона в ней выше, чем в плазме.

Проникновение в отдельные ткани

Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки. Через 24 часа после внутривенного введения цефтриаксона в дозах 50-100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям, соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1.4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет, в среднем, 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17% от концентрации в плазме, при асептическом менингите - 4%. У взрослых больных менингитом через 2-24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко.

Метаболизм

Цефтриаксон не подвергается системному метаболизму, а превращается в неактивные метаболиты под действием кишечной флоры.

Выведение

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10-22 мл/мин. Почечный клиренс равен 5-12 мл/мин. 50-60% цефтриаксона выводится в неизмененном виде с мочой, а 40-50% - в неизмененном виде с желчью. Период полувыведения цефтриаксона составляет у взрослых около 8 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У новорожденных детей через почки выводится около 70% дозы. У грудных детей в первые 8 дней жизни, а также у лиц старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или в три раза больше, чем у взрослых молодого возраста.

У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения. Если нарушена только функция почек, возрастает выведение с желчью, если нарушена только функция печени, возрастает выведение через почки.

Фармакодинамика

Цеф III® - парентеральный цефалоспориновый антибиотик III поколения с пролонгированным действием. Бактерицидная активность цефтриаксона обусловлена пода-



влением синтеза клеточных мембран. Цеф III® обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Он высокоустойчив к большинству β -лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспориноз), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями. Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

Грамположительные аэробы

Staphylococcus aureus (метициллиночувствительный), коагулазо-отрицательные стафилококки, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический, группы A), *Streptococcus agalactiae* (β -гемолитический, группы B), β -гемолитические стрептококки (группы A, B), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

Примечание. Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспориносам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter lwoffii, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter diversus* (в том числе *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes**, *Enterobacter cloacae**, *Enterobacter spp.* (прочие), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (ранее называвшаяся *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas spp.* (прочие), *Providencia rettgeri*, *Providencia spp.* (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens*, *Serratia spp.* (прочие)*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

Анаэробы

Bacteroides spp. (желчечувствительные), *Clostridium spp.* (кроме *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkya anaerobica* (ранее называвшаяся *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

Показания к применению

- сепсис, менингит
- инфекции верхних и нижних дыхатель-

ных путей, особенно пневмония, и инфекции ЛОР-органов

- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчных путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, а также раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- периперационная профилактика инфекций

Способ применения и дозы

ЦефIII® вводят внутримышечно и внутривенно струйно или капельно.

Рекомендуемые дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет средняя суточная доза составляет 1,0-2,0 г ЦефIII® 1 раз в сутки или 0,5-1 г каждые 12 часов.

В тяжелых случаях (до двухнедельного воз-
раста) вызываемых умеренно чувствительными па-
тогенными микроорганизмами, суточная доза
может быть увеличена до 4 г.

Для новорожденных (до двухнедельного воз-
раста) доза составляет 20-50 мг/кг/сут.

Для грудных детей (с 15 дней) и до 12 лет су-
точная доза составляет 20-80 мг/кг.

У детей с массой тела 50 кг и больше приме-
няют взрослую дозировку.

Для лечения гонореи доза составляет 250 мг,
однократно внутримышечно.

Профилактика послеоперационных инфек-
ций - в зависимости от степени инфекционно-
го риска, вводится 1-2 г ЦефIII® однократно за
30-90 мин до начала операции.

При почечной недостаточности (клиренс
креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза
ЦефIII® не должна превышать 2,0 г.

При бактериальном менингите новорожден-
ным и детям препарат назначают в начальной
дозе 100 мг/кг массы тела один раз в сутки. Мак-
симальная суточная доза - 4 г. После иденти-
фикации возбудителя, доза может быть уменьшена.

Детям с инфекциями кожи и мягких тканей
- в суточной дозе 50-75 мг/кг 1 раз в сутки или
25-37,5 мг/кг каждые 12 часов, не более 2 г/сут-
ки. При тяжелых инфекциях другой локализа-
ции - 25-37,5 мг/кг каждые 12 часов, не более
2 г/сутки.

При выраженных нарушениях функции пече-
ни и почек, а также у больных, находящихся на
гемодиализе необходимо следить за концен-
трацией цефтриаксона в плазме крови, т.к. у
них может снижаться скорость его выделения.

Правила введения препарата

Растворы препарата должны использовать-
ся сразу же после приготовления. Приготов-
ленные растворы сохраняют свою физическую
и химическую стабильность в течение 6 часов
при комнатной температуре (или в течение 24
часов при температуре 2-8 °C).

Однако общим правилом должно быть ис-
пользование растворов сразу после пригото-
вления.

Внутримышечное введение

Для внутримышечного введения 1 г препа-
рата необходимо развести в 3,5 мл 1% раство-
ра лидокаина.

Рекомендуется вводить не более 1 г пре-
парата в одну ягодицу. Полученный раствор
нельзя вводить внутривенно!

Внутривенное введение

Для внутривенной инъекции 0,5 г препа-
рата необходимо развести в 5 мл, а 1 г - в 10 мл

воды для инъекций. Вводят внутривенно мед-
ленно в течение 2-4 минут.

Внутривенная инфузия

Продолжительность внутривенной инфузии
составляет, по крайней мере, 30 минут. Для
внутривенной инфузии 2 г порошка необходи-
мо развести примерно в 40 мл раствора, сво-
бодного от кальция, например, в 0,9% раство-
ре хлорида натрия, в 5% растворе глюкозы, в
10% растворе глюкозы.

**Раствор, содержащий лидокаин, нельзя
вводить внутривенно!**

Побочные действия

- тошнота, рвота, диарея, запор
- псевдомембранозный колит
- холестатическая желтуха, повышение ак-
тивности трансаминаз
- дисбактериоз
- головная боль, головокружение
- стоматит, глоссит
- тромбоцитопения, лейкопения, эозино-
филия, нейтропения, гемолитическая
анемия
- крапивница, экзантема, сыпь, зуд, лихо-
радка, озноб, аллергический дерматит,
экссудативная мультиформная эритема,
синдром Стивенса-Джонсона, синдром
Лайелла, токсический эпидермальный
некролиз, анафилактический шок
- болезненность в месте введения

Противопоказания

- гиперчувствительность к цефтриаксону
и другим цефалоспорином, пеницилли-
нам, карбапенемам
- выраженные нарушения функции почек
- выраженные нарушения функции печени
- энтероколит, связанный с применением
антибактериальных препаратов в анам-
незе
- гипербилирубинемия у новорожденных,
недоношенные дети
- беременность, период лактации (груд-
ное вскармливание)

Лекарственные взаимодействия

ЦефIII® обладает синергизмом с аминогли-
козидами, антибиотиками в отношении грамо-
трицательной флоры.

При совместном применении с антиагреган-
тами, антикоагулянтами повышается вероят-
ность развития кровотечений.

При одновременном применении с петле-
выми диуретиками (в высоких дозах) увеличи-
вается вероятность нефротоксического дей-
ствия препарата.

Растворы ЦефIII® фармацевтически несо-
вместимы с растворами содержащими другие
антибиотики, а также с растворами, содержа-
щими ионы кальция.

Особые указания

Препарат применяется только в условиях
стационара.

Побочные эффекты, как правило, транзитор-
ны и исчезают после отмены препарата.

В редких случаях при лечении ЦефIII® у боль-
ных могут отмечаться ложноположительные
результаты пробы Кумбса. Как и другие анти-
биотики, ЦефIII® может давать ложноположи-
тельный результат пробы на галактоземию.
Ложноположительные результаты могут быть
получены и при определении глюкозы в моче,
поэтому в ходе терапии ЦефIII® глюкозурию при
необходимости нужно определять только фер-

ментным методом.

У лиц пожилого возраста и ослабленных па-
циентов во время применения ЦефIII® может
потребоваться дополнительное назначение
витамина К.

При одновременном употреблении алкоголя
возможно развитие дисульфирамоподобных эф-
фектов (покраснение лица, спастические боли в
животе и в области желудка, тошнота, рвота, го-
ловная боль, гипотония, тахикардия, одышка).

При почечной и печеночной недостаточности

У больных находящихся на гемодиализе тре-
буется коррекция дозы и мониторинг концен-
трации препарата в плазме.

При артериальной гипертензии и нарушении
водно-электролитного баланса необходимо мони-
торировать уровень натрия в плазме. В случае дли-
тельного лечения следует регулярно контролиро-
вать картину периферической крови, показатели
функционального состояния печени и почек.

Особенности влияния лекарственного средства
на способность управлять транспортным сред-
ством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия препарата не-
обходимо соблюдать осторожность при управ-
лении автотранспортом и работе с потен-
циально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы - возможно усиление проявле-
ний описанных побочных эффектов.

Лечение - симптоматическое. Гемодиализ и
перитонеальный диализ неэффективны.

Форма выпуска и упаковка

По 0,5 г, 1,0 г активного вещества во фла-
коны, герметически укупоренные пробками
резиновыми, обжатые колпачками алюми-
ниевыми или импортными и импортными пласти-
ковыми крышками «FLIPP OFF».

Каждый флакон вместе с утвержденной ин-
струкцией по медицинскому применению на
государственном и русском языках помещают
в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света ме-
сте, при температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года
По истечении срока годности препарат не
применять.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Химфарм», РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН,
г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т/ф: 561342

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН,
г. Шымкент

Адрес организации, принимающей на терри-
тории Республики Казахстан претензии от по-
требителей по качеству продукции (товара)

АО «Химфарм», г. Шымкент,
РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН,
ул. Рашидова, б/н, т/ф: 560882
Номер телефона 7252 (561342)
Номер факса 7252 (561342)

Адрес электронной почты standart@santo.kz

НОТТА-сановель

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «29» октября 2010 г.
№ 575

Торговое название

НОТТА-сановель

Международное непатентованное название

Монтелукаст

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: монтелукаст натрия (эквивалентный 10,0 мг монтелукаста),

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

состав оболочки: Оболочка Опадри 20A27134Tap (гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид E171, железа оксид красный E172, железа оксид желтый E172).

Описание

Круглые, выпуклые таблетки, покрытые оболочкой кремового цвета без риски.

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного использования. Лейкотриеновых рецепторов антагонисты.

Код АТС R03DC03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При пероральном применении монтелукаст быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь натощак 10 мг препарата взрослыми пациентами средняя пиковая концентрация в плазме достигается в течение 3-4 часов.

Монтелукаст более чем на 99 % связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет в среднем 8-11 л. Биодоступность при приеме внутрь составляет 64%.

Монтелукаст активно метаболизируется в печени.

Исследования in vitro с использованием микросомальных ферментов печени показали, что цитохром P450 3A4 и 2C9 участвуют в метаболизме монтелукаста.

Период полувыведения составляет 2,7-5,5 ч. Фармакокинетика монтелукаста в дозах до 50 мг почти линейна. После приема 10 мг монтелукаста один раз в день наблюдается умеренная кумуляция (концентрация активного вещества в плазме составляла примерно 14%).

Клиренс у здоровых взрослых примерно 45 мл/мин. Монтелукаст и его метаболиты почти полностью выводятся с желчью.

Фармакокинетика и биодоступность однократной пероральной дозы 10 мг монтелукаста у пожилых и молодых сходны. Период полувыведения монтелукаста у пожилых несколько увеличивается, однако коррективная дозы в этой возрастной группе не требуется.

У пациентов с легкой умеренной печеночной недостаточностью и циррозом после приема однократной дозы монтелукаста 10 мг среднее значение площади под кривой было на 41% больше, элиминация была несколько больше, чем у здоровых добровольцев (средний период полувыведения – 7,4 ч). Коррективная дозы у пациентов с легкой – умеренной печеночной недостаточностью не требуется. Фармакокинетика монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью или гепатитом не исследовалась.

Так как монтелукаст и его метаболиты не выводятся с мочой, фармакокинетика монтелукаста у пациентов с почечной недостаточностью не исследовалась. Коррективная дозы у этих пациентов не требуется.

В исследованиях фармакокинетики у детей 2-5 лет значение AUC после приема однократной дозы 4 мг было сходно с таковым после приема однократной дозы 10 мг у взрослых.

Фармакодинамика

НОТТА-сановель – это активный при приеме внутрь, селективный ан-

тагонист лейкотриеновых рецепторов, обладающий высоким сродством к рецепторам цистеинил лейкотриена (CysLT₁).

Цистеинил лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются воспалительными эйкозаноидами, выделяемыми тучными клетками и различными другими клетками, включая эозинофилы. Эти важные проагматические медиаторы связываются с рецепторами цистеинил лейкотриена (CysLT₁) в дыхательных путях и вызывают такие явления, как бронхоконстрикция, гиперсекреция слизи, повышение проницаемости сосудистой стенки и скопление эозинофилов.

Цистеинил лейкотриены играют важную роль в развитии симптомов аллергического ринита.

На ранней и поздней фазах аллергической реакции после воздействия аллергена в слизистой носа высвобождаются цистеинил лейкотриены.

Их эффект проявляется в ухудшении проходимости полости носа и усилении заложенности носа. Клинические исследования показали эффективность препарата при симптоматическом лечении сезонного аллергического ринита.

Монтелукаст, проявляя высокий аффинитет, селективно связывается с рецепторами CysLT₁ (вместо других фармакологически значимых рецепторов дыхательных путей, таких как рецепторы простаноидов, холино- или β-адренорецепторы) и, таким образом, ингибирует физиологическое действие LTD₄.

В клинических исследованиях монтелукаст в небольших дозах до 5 мг ингибировал бронхоконстрикцию, вызванную ингаляционным введением LTD₄. В течение 2 часов после приема внутрь наблюдалась бронходилатация.

Монтелукаст ингибировал бронхоконстрикцию, уменьшая степень выраженности аллергической реакции ранней и поздней фаз, вызванной воздействием антигена.

Показания к применению

- профилактика и лечение бронхиальной астмы, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания у детей 15 лет и старше, взрослых в том числе «аспириновой» астмы, бронхиальной астмы, вызванной физической нагрузкой
- профилактика и лечение дневных и ночных симптомов сезонного аллергического ринита у детей 15 лет

Способ применения и дозы

В случае если лечащим врачом не назначена другая схема приема препарата, применяется следующий режим дозирования.

Для детей 15 лет и старше, для взрослых с бронхиальной астмой или сезонным аллергическим ринитом суточная доза составляет 10 мг (одна таблетка) перед сном. Препарат необходимо принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Продолжительность курса лечения определяет лечащий врач.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие НОТТА-сановель на показатели, отражающие течение бронхиальной астмы развивается в течение первого дня.

Пациенту следует продолжать принимать НОТТА-сановель как в период достижения контроля за симптомами бронхиальной астмы, так и в периоды обострения бронхиальной астмы.

Для пожилых, пациентов с почечной или легкой – умеренной печеночной недостаточностью коррективная дозы не требуется.

Применение вместе с другими средствами для лечения бронхиальной астмы

НОТТА-сановель может быть добавлен к имеющейся схеме лечения пациента.

Бронхорасширяющие средства

Пациентам, у которых монотерапия бронходилататорами не обеспечила достаточного контроля, к лечению следует добавить НОТТА-сановель. После получения клинического ответа (в основном после первой дозы) дозу бронходилататоров можно снизить до нужного уровня.

Ингаляционные кортикостероиды

У пациентов, принимающих ингаляционные кортикостероиды, применение НОТТА-сановель обеспечивает дополнительный клинический эффект. Дозу кортикостероида можно снизить до переносимого уровня под наблюдением врача. У некоторых пациентов ингаляционные кортикостероиды после снижения их дозы можно отменить. Вместо ингаляционных кортикостероидов НОТТА-сановель сразу применять не следует.

Побочные действия

Побочные эффекты в основном незначительны и не требуют отмены препарата.

- повышение температуры тела, слабость, утомление
- кашель, заложенность носа, грипп
- боли в животе, гастроэнтерит, тошнота, рвота, диспепсия, понос
- кожная сыпь
- реакции повышенной чувствительности, (анафилаксия, ангионевротический отек, зуд, крапивница)
- головная боль, головокружение, аномальные сновидения, сонливость, раздражительность, беспокойство, галлюцинации, агрессивное поведение, парестезии/гипестезии, утомляемость
- мышечные судороги, миалгия, артралгия
- кровотечение, гематомы
- отеки

Редко

- эозинофильная инфильтрация печени.
- системная эозинофилия, симптомы васкулита (сходного с синдромом Churg-Strauss при лечении системными кортикостероидами).

Эти случаи в основном связаны с уменьшением дозы пероральных кортикостероидов).

Очень редко

- панкреатит

Противопоказания

- повышенная чувствительность к монтелукасту или любому другому компоненту препарата
- детский возраст до 2-х лет
- фенилкетонурия

Лекарственные взаимодействия

НОТТА-сановель может применяться с другими препаратами для профилактики и длительного лечения астмы без усиления побочных эффектов. Во время исследований лекарственных взаимодействий НОТТА-сановель в рекомендованной дозе не вызывал клинически значимых изменений фармакокинетики следующих препаратов: теофиллин, преднизон, преднизолон, оральные контрацептивы (норэтиндрон 1 мг/этинилэстрадиол 35 мкг), терфенадин, дигоксин, варфарин.

Несмотря на то, что специальные исследования лекарственного взаимодействия не проводились, НОТТА-сановель применялся вместе с различными препаратами в клинических исследованиях. Это такие препараты, как гормоны щитовидной железы, седативные и снотворные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, бензодиазепины и противоотечные средства.

Фенобарбитал при одновременном применении с однократной дозой НОТТА-сановель 10 мг вызывал уменьшение значения площади под кривой НОТТА-сановель примерно на 40%.

Корректировка дозы НОТТА-сановель при совместном применении с Фенобарбиталом не требуется. Препараты, содержащие зверобой продырявленный могут снижать уровень монтелукаста в плазме крови.

Особые указания

Общее

НОТТА-сановель не предназначен для купирования бронхоспазма при острых приступах астмы, а также для лечения астматического статуса.

При остром течении бронхиальной астмы рекомендуется применять соответствующие препараты для лечения пациентов. В острой фазе бронхиальной астмы лечение НОТТА-сановель можно продолжать.

Даже при постепенном контролируемом снижении дозы ингаляционного глюкокортикостероида сразу назначать НОТТА-сановель вместо ингаляционного кортикостероида не следует.

Пациенты с бронхиальной астмой, вызванной физической нагрузкой, должны продолжать применять ингаляционные β-агонисты в целях профилактики, а также иметь наготове β-агонист короткого действия для купирования приступов.

Пациенты с «аспириновой» астмой при применении НОТТА-сановель не должны принимать аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты. НОТТА-сановель улучшает проходимость дыхательных путей у пациентов с «аспириновой» астмой.

Эозинофильные состояния

У пациентов с бронхиальной астмой, принимающих НОТТА-сановель редко возможна системная эозинофилия, иногда могут наблюдаться симптомы васкулита, сходного с синдромом Churg-Strauss при лечении системными кортикостероидами. Эти случаи в основном связаны с уменьшением дозы пероральных кортикостероидов. Врачу следует быть внимательным в отношении наличия у пациента эозинофилии, васкулита, симптомов нарушения функции дыхательной системы, кардиологических осложнений или невропатии. Хотя между применением НОТТА-сановель и данными состояниями причинной связи не обнаружено.

Беременность и период лактации

Категория беременности В. Достаточных контролируемых исследований среди беременных женщин не проводилось. При беременности и в период лактации НОТТА-сановель следует применять только в случае

крайней необходимости, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Применение в педиатрии

В соответствующих контролируемых исследованиях у детей 6-14 лет были подтверждены эффективность и безопасность применения НОТТА-сановель. Профили эффективности и безопасности, полученные в данной возрастной группе, схожи с таковыми у взрослых.

Плацебо-контролируемые исследования показали безопасность применения жевательных таблеток НОТТА-сановель 4 мг у детей 2-5 лет.

Исследования подтвердили безопасность применения жевательных таблеток НОТТА-сановель 4 мг и 5 мг у детей 2-14 лет, как с бронхиальной астмой, так и с сезонным аллергическим ринитом. В исследованиях безопасности у детей 2-14 лет с сезонным аллергическим ринитом профиль безопасности был такой же.

Эффективность и безопасность применения НОТТА-сановель у детей младше 24 месяцев не исследовались.

Применение у пожилых

Клинические исследования не показали различий между молодыми и пожилыми добровольцами с точки зрения безопасности и эффективности применения НОТТА-сановель.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и механизмами.

НОТТА-сановель может вызывать головную боль, сонливость, вялость, медлительность. Это следует учитывать при необходимости применения препарата у лиц, деятельность которых связана с управлением автомобилем, обслуживанием машин и механизмов, с выполнением работ в неустойчивом положении.

Передозировка

Симптомы: обесвоживание, сонливость, мидриаз, гиперкинезия, боль в животе.

Лечение: удаление невоссавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, клиническое наблюдение, поддерживающая терапия.

Неизвестно, выводится ли монтелукаст с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой по 10 мг, по 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 2 контурных упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 2 года.

Не использовать по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель

Фармако-индустриальная торговая компания «Сановель»
Р-н Мимар Синан, пос. Чанта, Силиври/Стамбул/Турция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

г. Алматы, ул. Кабанбай батыра 89-4
Номер телефона 8 727 272 73 12,
Номер факса 8 727 272 11 66
эл.адрес: www.sanovel.com.tr





Аса құрметті Ернияз Омарұлы!

*Көтерілген шыңына шын бақыттың,
Әрқашанда қамын ойлап халықтың,
Ұрпақ өсіп, еңбегін ел бағалап,
Бөленген алғысына жұртшылықтың.
Құтты болсын бүгінгі мерекеңіз,
Арта берсін тағылымды берекеңіз,
Денсаулық, бақыт, қайрат – тілегіміз,
Әрдайым жабықпасын жүрегіңіз!*

*Игі тілекпен,
Ғалымжан Асылбекұлы Тогызбаев,
Қазақстанның медициналық қоғамы,
редакция ұжымы*

Ернияз Омарұлы Омаров 1932 жылдың 4 қарашасында сыр бойындағы «Омар талы» деп аталатын жерде дүниеге келген. Сол елді мекендегі жеті жылдық мектепті «өте жақсы» бағаға бітіріп, 1947 жылы облыс орталығындағы медициналық техникумға оқуға түсіп, оны 1950 жылы үздік бітірген.

Алғашқы еңбек жолын Тереңөзек ауданындағы «Арысқұм» жайлауындағы малшылар қонысында фельдшер, одан соң медициналық бекет (пункт) меңгерушісі болып жұмыс істеген.

1952 жылы Алматы қаласындағы Қазақ мемлекеттік медициналық институттың емдеу ісі факультетіне оқуға түсіп, оны 1958 жылы ойдағыдай бітірген. 1958 жылдан бастап Қызылордадағы облыстық ауруханада хирург, емхана (поликлиника) меңгерушісі, одан кейін 1961 жылы қалалық денсаулық сақтау бөлімінің меңгерушілігіне тағайындалған. Бұл кезеңде қала халқына медициналық қызмет көрсететін денсаулық сақтау мекемелері бір жерге шоғырландырылып, қалалық балалар ауруханасы, әйелдер консультациясымен бірге қалалық перзентхана, қалалық туберкулезге қарсы күресу диспансері, қалалық балалар емханасы, №1, №2 және №3 емханалар ашылды.

1967 жылы Е.Омаровтың бастамасымен Қызылорда қаласында 250 төсек-орындық қалалық аурухана ашылды. Осы ауруханаға бас дәрігер болып тағайындалғаннан кейін қалалық денсаулық сақтау мекемелерін біріктіріп қалалық біріккен аурухана құрылған.

Жаңа қалалық аурухана құрылысы 1977 жылы бітіп пайдалануға берілді. Көп жылғы практикалық жұмысын

Е. Омаров ғылыммен ұштастырып медицина ғылымының кандидаттығын қорғаған.

1982 жылы облыстық денсаулық сақтау бөлімінің меңгерушілігіне тағайындалып қызметтік аясында облыста типтік жобадағы 5 орталық аудандық аурухана, 7 ауылдық аурухана, 20 дан астам ауылдық дәрігерлік емхана және көптеген фельдшерлік пункт ғимараттарын жаңартып, бала мен ананың дүниеден өтуін азайту үшін барлық аудан орталықтарында, қалалық біріккен ауруханасында, қалалық перзентханада реанимациялық-анестезиялық бөлімшелер ашып, оларды білікті мамандармен, қажетті құрал-жабдықтармен қамтамасыз етті. Облыс орталығында кеңес беру диагностикалық Орталығы салынып, көп салалы 700 төсек орындық облыстық медициналық орталық құрылысын салуға атсалысты.

Е. Омаров денсаулық сақтау ісінің қай саласында жұмыс істесе де өзінің хирург-травматолог мамандығын естен шығарған жоқ. Елу жыл ішінде он мыңнанстам операция жасап оның ішінде жүрекке, сүйек туберкулезіне, сүйек сынықтарын аппаратпен ұштастыруды облыста тұңғыш рет жүзеге асырды.

Үкімет облыстың денсаулық сақтау саласына сіңірген еңбегін лайықты бағалап «ҚазақССР-іне еңбегі сіңген дәрігер» құрметті атағын берді. Сондай-ақ «Еңбек Қызыл Ту» «Халықтар Достығы» және «Құрмет белгісі» ордендерімен 1941-1945 жылдары «Жеңіс» медалімен марапатталған. Сонымен қатар көптеген Құрмет Грамоталарының иегері.

Облыс денсаулық сақтау саласында 60 жылдан астам қызмет атқарып бүгінде облыс медицина ардагерлері кеңесінің төрағасы және «Денсаулық» қоғамдық бірлестігінің төрағасы қызметін атқаруда.

Қамқорлыққа мұқтаж медицина ардагерлеріне колдан келген қаржылай және материалдық көмек көрсету мен кейінгі буын жастарды тәрбиелеуге сүбелі үлес қосып келеді.

Бүгінде 5 баланың әкесі және 12 немеренің 4 шөберенің атасы.

4 баласы өзінің жолын қуып дәрігер болды, оның үшеуі ғылым кандидаты.