

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)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
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:
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судakov 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:
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25
E-mail: masters.trade@mail.ru
www.chil.kz

Журнал не для продаж.
Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30А/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 3 (19), 2013

Пульмонология. Аллергология



Уважаемые коллеги!

Актуальность изучения хронических поражений легких и связанных с ними проблем в большой мере определяется ростом заболеваемости в последнее время, что объясняют ухудшением экологических условий, в частности загрязнением атмосферного воздуха вредными газами и пылевыми частицами. Большое влияние имеет распространенность курения, особенно в подростковом и юношеском возрасте. Кроме того, есть такие факторы, как значительное увеличение частоты гриппозных и других инфекций, изменение реактивности организма человека.

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний бронхолегочной системы и аллергических заболеваний. Так, эту важную на сегодняшний день проблему поднимают в своих статьях ведущие ученые: А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Ю.М. Мостовой и другие.

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) наряду с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом составляет ведущую группу хронических заболеваний: на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека. Именно этому заболеванию мы посвятили Клуб пульмонологов, где вы найдете много полезной информации по вопросам диагностики и лечения.

Австралийские рекомендации CICADA раскроют основные положения по диагностике и лечению кашля у детей и взрослых.

Также, широко представлен и раздел по аллергологии. Аллергические заболевания с каждым годом привлекают все более пристальное внимание врачей разных специальностей. Несмотря на то, что аллергические болезни известны человеку более двух с половиной тысяч лет, в современном мире проблемы, связанные с вопросами диагностики, терапии и профилактики аллергопатологии, остаются весьма актуальными. Гостем редакции в этом номере стала доцент А.Б. Жубантурлиева, она поделилась с нами главными приоритетами в лечении аллергии.

Большую благодарность мы хотим выразить профессору Р.И. Розенсону, который из номера в номер делится своими наблюдениями с практическими врачами.

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на 4-ый Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, который будет проходить 3-5 июля 2013 года в г. Астане.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Главный успех в лечении аллергии – квалифицированный специалист	6
Конгресс Европейского респираторного общества 2012.	
Данные симпозиума «Предотвращение и профилактика будущих рисков при ХОБЛ»	10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Современная модель врача-пульмонолога. Чучалин А.Г.	14
Макролидные антибиотики – перекресток мнений.	
Мостовой Ю.М., Демчук А.В., Константинович Т.В.	26
Современные подходы в лечении острых респираторных заболеваний. Измайлова С.Х.	32

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Пневмония: к вопросу диагностики и лечения в современных условиях.	
Визель А.А., Лысенко Г.В.	36
Место цефалоспоринов III поколения в лечении внебольничной пневмонии. Касенова С.Л.	40
Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности препарата АСКОРИЛ Экспекторант в лечении кашля в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А., Омаров Е.А.	43

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Руководство по ведению взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей	50
Современные подходы в комплексном лечении простудных заболеваний.	
Пиминов А.Ф., Зайченко А.В., Квитчатая А.И.	61

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ ХОБЛ: новое в лечении

Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ. Пронина Е.Ю.	72
Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких. Авдеев С.Н.	77

Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. Айсанов З.Р., Новиков Ю.К.	82
---	----

КАШЕЛЬ: НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

Основные положения австралийских рекомендаций CICADA по диагностике и лечению кашля у детей и взрослых	86
Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата? Симонова О.И.	93

ОБЗОРЫ

Роль и место азитромицина в терапии болезней органов дыхания. Синопальников А.И., Зайцев А.А.	98
Эозинофильный плеврит. Степанян И.Э.	106
Кларитромицин (Клацид СР): антибактериальный и противовоспалительный эффекты. Новиков Ю.К.	108
Место Беродуала в лечении бронхиальной астмы. Низовцева О.А.	112

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ

Аллергические заболевания: системный взгляд

Лекарственная аллергия и ее иммунокомплексные проявления. Зайков С.В., Дмитриева Э.Н.	118
Клинические эффекты Нотта-сановель (монтелукаста) в лечении пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Артеменко С.А., Караева Е.Р.	127
Оральный аллергический синдром у детей и подростков. Розенсон Р.И.	132
Место антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. Супрун Э.В., Пиминов А.Ф.	135

НОВОСТИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ

.....	143
-------	-----

Главный успех в лечении аллергии – квалифицированный специалист

Аллергология, как отрасль современной медицины, в настоящее время у нас не «на слуху». В нашей стране, к примеру, перво-степенное внимание сегодня уделяется тем заболеваниям, которые существенно «портят» отечественную статистику по смертности и масштабам распространения среди казахстанцев. Это, в первую очередь, сердечно-сосудистые заболевания, онкология, туберкулез, сахарный диабет и прочие недуги, отнесенные к категории социально значимых, и потому находящиеся под постоянным присмотром государства. Между тем, аллергиков у нас не становится меньше, особенно ярко это проявляется весной и летом, в пору цветения вредоносных растений.

Об аллергических заболеваниях, их специфике, диагностике и лечении сегодня мы разговариваем с доцентом кафедры иммунологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, иммунологом-аллергологом Городской клинической больницы №1 «Калкаман» г. Алматы, врачом высшей категории, кандидатом медицинских наук Айнагуль Баубековной Жубантурлиевой.



– Айнагуль Баубековна, какова распространенность аллергических заболеваний в нашей стране?

– Согласно данным медицинской литературы, распространенность аллергических заболеваний в мире составляет от 10 до 25%, а по некоторым данным, даже до 50%. Такова ситуация во всем мире, в том числе и в Казахстане. Точной статистики по аллергическим заболеваниям у нас нет, и назвать точное число лиц, страдающих аллергическими заболеваниями в Казахстане, или в каком-то его регионе, очень сложно. С чем это связано? Наверное с тем, что не все люди, страдающие аллергическими заболеваниями, обращаются к врачам, не все аллергические заболевания требуют диспансеризации, не все поликлиники города или определенного региона имеют в своем штате специалиста аллерголога, поэтому некоторые аллергические заболевания могут быть не диагностированы. Насколько я знаю, для официальной статистики собираются данные с городских или районных поликлиник, но сейчас наши больные могут

обращаться как в государственные поликлиники, так и в частные медицинские учреждения, где статистический отчет ведется внутри данного учреждения. Частные медицинские учреждения могут не взаимодействовать с государственными медицинскими учреждениями, таким образом, статистический отчет по аллергическим (или другим) заболеваниям может быть искаженным.

– Иными словами, фактически у нас в стране недостаточная выявляемость аллергических заболеваний?

– Иногда это так. Как я уже сказала, не все медицинские учреждения имеют в своем составе врачей-аллергологов, а пациенты, обратившись в поликлинику, могут быть направлены к врачам других специальностей, в зависимости от синдромов. Аллергические заболевания в целом характеризуются разнообразием проявлений. Кроме того, многие люди, в силу большой занятости, заболев, быстрее доходят до аптеки, чем до поликлиники. В аптеках работают, естественно, не врачи-лечебники, а фармацевты, и это в лучшем случае, а то и просто фельдшера.

Это также связано с тем, что некоторые аллергические заболевания имеют сезонный характер, например, аллергия на пыльцу растений или на укусы насекомых. Если больной страдает приступами аллергии только в определенный сезон, на учете он, естественно, не состоит. Диспансерный учет у нас в стране ведется только по некоторым аллергическим заболеваниям,

например, бронхиальная астма, атопический дерматит у детей. Вне сезона аллергии многие люди забывают о своем заболевании, не считая необходимым наблюдаться у врача, или «терпят», ожидая конца сезона. Тем временем, даже подобные сезонные виды аллергии могут быть опасными для жизни, например, пыльцевая аллергия может осложниться отеком дыхательных путей и приступами бронхиальной астмы, а на укус жалящих насекомых может развиваться анафилактический шок. Больные начинают обращаться к врачам, когда аллергическое заболевание приобретает хроническое течение.

– В последнее время повсеместно растет число аллергически настроенных детей, с чем это связывают врачи вашей специализации?

– Это связано с нашим современным бытом. Аллергия ведь причинное заболевание. Аллергию вызывают в первую очередь внешние факторы, это пищевые продукты, шерсть домашних животных, лекарственные препараты, так называемые постельные клещи, а также химические средства, например, моющие гигиенические, косметические средства и т.д. В последнее время в быту, а также с гигиенической целью используется очень много разных средств с химическими компонентами, их добавляют также в продукты питания. Сейчас стали доступными всевозможные импортные продукты, но генетически они являются чужеродными для коренного населения, такие, например, как экзотические фрукты, морепродукты. Люди часто применяют лекарственные препараты, зачастую, без назначения врача. Кроме того, во многие сельхозпродукты добавляют лекарства, например, в корм животных и птиц для профилактики различных заболеваний, для длительного хранения продуктов, которые доставляют из других стран. Таким образом, человек, питаясь подобными продуктами, тоже аллергизируется. Все это и вызывает аллергию.

– Сколько медицинских учреждений в нашем огромном, полуторамиллионном мегаполисе оказывают населению медицинские услуги такого рода?

– На государственном уровне аллергологическая служба организована таким образом: в Алматы есть городской аллергологический центр, он находится при региональном диагностическом центре на пересечении улиц Ауэзова и Жамбыла, и сеть поликлинических учреждений. Единственный аллергологический стационар находится в нашей клинике (Первая городская клиническая больница в микрорайоне «Калкаман»), здесь есть аллергологическое отделение, рассчитанное на 45 коек. Эти структуры предназначены для городских жителей. В Алматы также находится Республиканский аллергологический центр (ул. Пятницкого, 52), где ведется обслуживание жителей всей респу-

блики. Кроме того, во многих частных медицинских учреждениях имеются врачи-аллергологи.

– Сезонность аллергических заболеваний – это самое типичное проявление этой патологии? То есть, наступили теплые денечки, зацвели тополя или полынь – жди аллергии. Или есть и другие признаки, по которым ее можно вовремя распознать?

– Аллергия вообще – это заболевание причинное, есть причина – есть аллергия, нет причины – нет ее. Причины бывают разные. Есть вещества, которые мы на медицинском языке называем аллергенами. Они передаются через воздух и поражают в большинстве случаев дыхательные пути, глаза. Через воздух передается пыльца растений, она и вызывает аллергию в сезон сухой, теплой погоды, т.е. весной, летом и в начале осени. Сезонно в воздухе увеличивается количество споров грибов, они проявляются в воздухе в сырую погоду, особенно поздней осенью. Кроме того, есть аллергены, с которыми человек контактирует, независимо от сезона года, например, пищевые продукты и в их составе химические компоненты, лекарства. В быту это шерсть домашних животных, постельные клещи. Есть так называемые профессиональные аллергены, это те вещества, с которыми человек контактирует ежедневно на своем рабочем месте и т.д. Пищевые, лекарственные аллергены, всасываясь в кровь, вызывают поражения на коже, на слизистых оболочках. Кроме того, причинами аллергии может быть широкое применение химических веществ в быту, это так называемая бытовая химия – моющие средства, стиральные порошки и пр. А также парфюмерные, косметические средства, они могут вызывать как контактные, так и общие реакции.

– Это все причины внешние, тут влияние происходит под воздействием внешних факторов, от которых, в конце концов, можно уберечься. А как быть с причинами внутренними, на генном уровне?

– Гены являются не причинами заболевания, а их предрасполагающими факторами. Генетическая предрасположенность является основным условием для развития некоторых аллергических заболеваний. При наличии генетической предрасположенности у определенных лиц аллергическое заболевание может проявляться в довольно молодом возрасте, например с детства и до 40-летнего возраста (но не всегда). Причем, как правило, такая генетическая предрасположенность отмечается не на один фактор, а на несколько. Но даже при наличии генетической предрасположенности не все люди могут заболевать аллергией, а только определенные лица, которые чаще всего контактируют с аллергенами, у кого есть сопутствующие заболевания дыхательных путей, например, те, которые имеют хроническое раздражение слизистых оболочек. Так, городские жители чаще болеют аллергией, чем сельские,

ввиду того, что городской воздух загрязнен выхлопными газами, отходами производств, таким образом, слизистые больше и чаще раздражаются. Подобные примеры можно привести и по отношению к курильщикам, и тем, кто имеет профессиональный контакт с табаком. Не имеющие генетической предрасположенности, не будут болеть аллергией, даже если каждый день будут контактировать с пылью или табаком, либо с другими аллергенами.

– Обычно, говоря о профилактике того или иного заболевания, все призывы начинаются со здорового образа жизни. Применимо ли это к аллергическим заболеваниям, как можно спастись от той же цветочной пылицы, других, прямо-таки витающих в воздухе вредоносных частиц? Тут призывами чаще мыть руки не обойтись.

– Нет, конечно, но, тем не менее, этот фактор нельзя исключить, здоровый образ жизни надо соблюдать. Если человек, страдающий аллергией, имеет большой стаж курения, его дыхательные пути поражены от табачного дыма, и аллергену гораздо проще проникнуть в его организм. На этом фоне аллергическое заболевание будет усугубляться. То же самое происходит, если человек употребляет алкоголь, неправильно питается, в результате страдает его желудочно-кишечный тракт, и аллергены легко туда проникают вместе с пищевыми продуктами. Так что тут все взаимосвязано, и ЗОЖ здесь никто не отменял!

– Как же не пропустить, вовремя «услышать первые звоночки» от аллергии? Тот же диатез у грудных младенцев – это, как склонны считать некоторые мамы, вполне обыденное явление, или же все-таки предупреждение о возможности развития у ребенка аллергических проявлений?

– Диатез – это проявление заболевания, которое называется атопическим дерматитом, и у детей оно, к сожалению, встречается довольно часто. Аллергия может дать знать о себе таким образом еще в раннем детском возрасте, но, опять-таки, при наличии генетической предрасположенности. Но это не закономерность, аллергические заболевания впервые могут проявиться и в подростковом периоде, и в более позднем возрасте, но, как правило, как я уже говорила, до 40-летнего возраста. Если в более позднем возрасте проявляется какая-то аллергическая патология, то тут нужно предполагать состояние, которое у медиков именуется «ложно-аллергическим состоянием». Внешне это заболевание проявляется такими же симптомами, как аллергия, но здесь виновата не иммунная система организма, причины нужно искать внутри организма, чаще они связаны с сопутствующими заболеваниями. Как правило, почти в 70% случаев впервые развившееся аллергическое заболевание у взрослого населения имеет псевдоаллергический характер.

Если же вернуться к проявлению аллергии в детском возрасте, то женщина, уже планируя беременность, должна придерживаться некоторых профилактических мер по отношению к будущему малышу. Надо собрать все факты о близких родственниках – мама, папа, бабушки-дедушки. Имеют ли они какие-то аллергические заболевания, или страдали ими – это так называемый семейный анамнез. Если кто-то из близких родственников страдает аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, экземой и другими аллергическими заболеваниями, у ребенка есть вероятность их появления примерно в 25-30% случаев. В этом случае мама во время беременности должна соблюдать специальную гипоаллергенную диету, т.е. исключить из рациона высокоаллергенные продукты, реже контактировать с бытовой химией, косметикой и парфюмерией. Для ребенка, начиная с первых дней его жизни, обязательным должно стать грудное вскармливание. Никаких искусственных смесей, только мамино молоко поможет развиваться иммунитету у такого ребенка. И кормить его грудью необходимо как можно дольше, не забывая, что все, что мама будет есть в этот период, будет передаваться ребенку через молоко. Поэтому ей нужно следить за своим питанием, уменьшить использование всевозможных химических средств для ухода за кожей ребенка. Методом проб и исключений нужно выбрать малышу то, что ему не сможет навредить сейчас и в дальнейшем. При появлении на коже ребенка любых высыпаний, пузырьков, сухости кожи и т.д. нужно обязательно обратиться к педиатру или аллергологу. Если при простудных заболеваниях у ребенка появляются хрипы в груди, он дышит со свистом, и если такие случаи повторяются два-три раза в год, это может быть проявлением аллергии, и нужно обязательно обратиться к специалисту аллергологу.

– Обладают ли наши участковые педиатры знаниями, необходимыми для постановки правильного диагноза и адекватного лечения аллергии? Насколько сложна диагностика аллергии? Что нового из методик, способов обнаружения причин аллергии появилось в наших поликлиниках в последние годы?

– В первую очередь, ребенка с подозрением на аллергическое заболевание должен осмотреть специалист, то есть врач-аллерголог, и сказать, есть ли основания для постановки такого диагноза или нет. Сейчас у нас мамы через Интернет сами ставят диагнозы своим детям. Хотя у современных детей аллергические проявления стали чаще наблюдаться, порой их путают с другими заболеваниями, причем, ошибаются не только мамы, но и врачи. Поэтому обязательно нужна консультация с аллергологом, который профессиональным взглядом осмотрит ребенка, назначит необходимое обследование и установит точный диагноз. Такие показатели крови, как эозинофилия или же «общий иммуноглобулин Е», которые считаются «маркерами аллергии», не строго

специфичны, они могут повышаться и при других заболеваниях, допустим, при гельминтозах, паразитарных заболеваниях, у взрослых при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Их повышенный уровень в крови следует сопоставить с клиническими симптомами, что может сделать только врач-аллерголог. А в дальнейшем, если есть какие-то подозрения, провести более специфическую диагностику на аллергию в виде кожных или лабораторных проб.



Что касается кожных проб, то детям до 7-8-летнего возраста не рекомендуется их проводить, в таком случае проводится только лабораторная диагностика. Это иммунологический анализ, благодаря которому выявляются специфические антитела к определенному аллергену, допустим, на коровье молоко, куриный белок и т.д. Один и тот же продукт, кстати, может содержать несколько видов аллергенов. Например, в курином яйце есть два аллергенных белка, а в коровьем молоке их уже четыре. И можно протестировать, есть ли аллергия на каждый из них. Это же касается растений, отнесенных к разряду аллергенных. В настоящее время в Алматы такая диагностика проводится, думаю, что они есть и в других городах Казахстана. Но и тут, на мой взгляд, переусердствовать тоже нельзя. Надо исходить из того, с какими аллергенными растениями или веществами наши жители контактируют. Аллергия ведь развивается при неоднократном контакте с определенным аллергеном. Но проблема в том, что анализаторы, на которых проводятся такие исследования, завозятся из зарубежных стран, поэтому в их составе очень много аллергенов, с которыми наши жители практически не встречаются в своей жизни. Тут нужен более разумный подход, надо исключать такие аллергены при проведении проб, и решение об этом должен принимать врач-аллерголог.

– Что бы Вы могли рассказать о лечении аллергических заболеваний?

– Есть три основных принципа лечения аллергических заболеваний. Первое – надо исключить причину возникновения аллергии. Второй подход связан с фар-

макологией, он определяет, какими лекарственными средствами будет лечиться конкретное аллергическое заболевание. И третье – это специфическая иммунотерапия.

Поясню каждый из пунктов. Цель первого этапа – исключить аллерген, (так называемая элиминация аллергена), т.е. найти причинный фактор и исключить его из быта, из рациона. Предложению уезжать в сезон цветения в другой климатический край, увы, могут последовать далеко не все из нас...

Что касается лекарственных средств, то основные препараты, которые применяются во время обострения аллергии, подбираются по принципу патогенетического лечения. Есть симптоматические препараты, которые снимают проявления аллергии, но их назначает только специалист.

И третий принцип – это специфическая иммунотерапия. Этот метод лечения проводится в том случае, когда невозможно полностью исключить причину возникновения аллергии. Не каждый может бросить все дела и, скрываясь от пыльцы, уехать из родных мест на шесть месяцев, пока не отцветут все аллергенные растения! В таких случаях проводят лечение теми же травами, на которые у больного развивается аллергическая реакция. Данное специфическое лечение проводится в период ремиссии, у нас это зимний сезон. Лечение проводится постепенно, по определенной схеме, в результате чего иммунная система организма меняет свой «взгляд» на данный аллерген, т.е. он не будет реагировать на него. Лечение проводится строго под наблюдением аллерголога. Если провести такой курс полностью, не прерывать его, а рекомендуется проведение данной терапии в течение трех сезонов, больной может на несколько лет, от трех до пяти-восьми лет, забыть о своем недуге.

– Достаточно ли в вашей, как мы убедились, весьма непростой отрасли медицинских знаний, специалистов для своевременного выявления и квалифицированной помощи всем нашим аллергикам?

– Если говорить об Алматы, то, кроме государственной системы оказания аллергической помощи, о чем я уже говорила, существует частный сектор здравоохранения, в который обращаются больные нашего профиля. В Алматы система для оказания стационарной аллергологической помощи у нас создана и более-менее успешно функционирует, а что касается первичного звена, тут еще, на мой взгляд, много проблем. Не все участковые поликлиники имеют в своем штатном расписании аллергологов. Согласно принятым нормам, на каждые 50 тысяч населения должно быть по одному специалисту нашего профиля. И пока счет не в пользу больных аллергией!

– Благодарю Вас за интересную беседу!

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Конгресс Европейского респираторного общества 2012. Данные симпозиума «Предотвращение и профилактика будущих рисков при ХОБЛ»

С 1 по 5 сентября 2012 в Вене (Австрия) состоялся XXII ежегодный Конгресс Европейского респираторного общества. Председателем Конгресса был избран Klaus Rabe (Германия). 22 730 делегатов со всего мира приняли активное участие в конгрессе. В рамках конгресса прошли симпозиумы, тематические постерные сессии, заседания, клинической ассамблеи, круглые столы, школы, встречи с профессорами.

Большое внимание на симпозиумах уделялось проблеме ХОБЛ, в изучении которой произошёл безусловный прорыв. Резко возросла роль сопутствующих заболеваний в оценке тяжести ХОБЛ. Предложенная на прошлом Европейском Конгрессе классификация тяжести ХОБЛ, базирующаяся не только на постбронходилатационном значении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, но и на тяжести клинических проявлений, оцененных по шкалам MRC и CAT, а также на частоте обострений, в течение прошедшего года нашла свое воплощение в клинической практике. Тяжесть болезни теперь обозначается от минимальной – А до максимальной – D. Красной нитью всех симпозиумов по проблеме ХОБЛ проходила мысль о многообразии проявлений этой болезни, выделении новых ее фенотипов и необходимости индивидуализированного подхода к лечению каждого больного.

Особого внимания заслуживает симпозиум «Прогнозирование и профилактика будущих рисков при ХОБЛ» (председатели В. Celli и Р. Calverly). На симпозиуме, ор-

ганизованном компанией Такеда, были рассмотрены следующие аспекты ХОБЛ: факторы риска, патогенетические механизмы, фенотипы ХОБЛ, роль обострений, сопутствующие заболевания при ХОБЛ и фармакологические возможности ингибитора ФДЭ-4, доклинические и клинические результаты исследований ингибитора ФДЭ-4 препарата рофлумиласт (Даксас®). Напомним, что с учетом сложности и многогранности воспаления при ХОБЛ в нем выделяют главные, ключевые звенья, в одном из которых ведущая роль принадлежит ФДЭ-4 – энзиму, регулирующему метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующему переход цАМФ в его неактивную форму АМФ. Особенностью препарата Даксас является то, что он обладает выраженным синергизмом с бронходилататорами длительного действия (основой базисной терапии больных ХОБЛ – β_2 -агонистами и М-холиномиметиками).

Во вступительном докладе председатель симпозиума, Bartolome R. Celli (США) под-

черкнул сложность заболевания ХОБЛ, где четко прослеживаются несколько взаимосвязанных уровней, включающих факторы окружающей среды, клинические проявления заболевания, биологические маркеры и генетические факторы. Докладчик представил результаты недавно опубликованного исследования, проведенного у 1664 больных ХОБЛ с учетом различных сопутствующих заболеваний, указав частоту их встречаемости и влияние, по крайней мере, двенадцати из них на исход ХОБЛ. Эти сопутствующие заболевания могут служить предикторами смерти больных ХОБЛ. По мнению автора доклада, терапия больных в будущем должна носить персонифицированный характер и основываться как на клинических фенотипах больных, так и на биологических маркерах воспаления и обязательно проводиться с учетом сопутствующих заболеваний.

Эту тему продолжил председатель симпозиума, Р. Calverly (Ливерпуль, Соединенное Королевство) в своем докладе «Новый взгляд на патофизиологию обострений ХОБЛ и сопутствующие заболевания», посвятив его новому взгляду на патофизиологию обострений ХОБЛ и сопутствующим заболеваниям. Докладчик подчеркнул, что врачи не всегда видят всю картину заболевания пациента: не располагают достоверной информацией о частоте обострений ХОБЛ и наличии сопутствующих заболеваний у пациента. Результаты проведенных иссле-

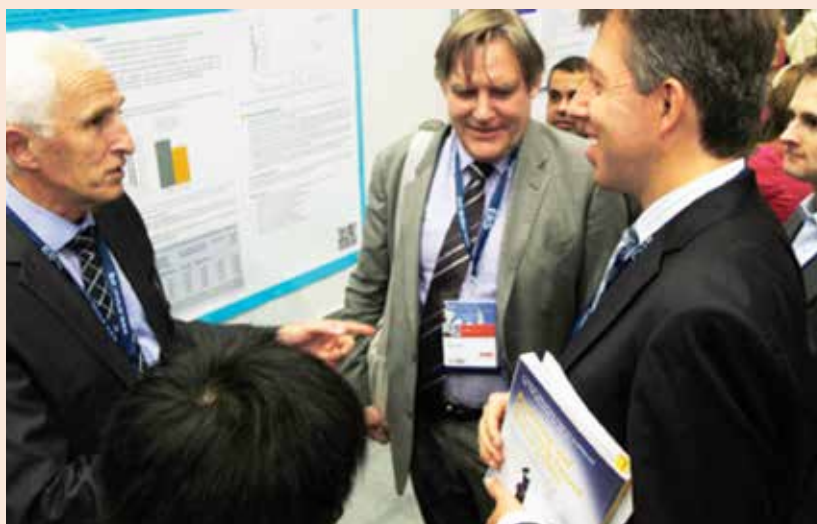


дований свидетельствуют о том, что больные не сообщают врачам о 50% имеющихся у них обострений ХОБЛ. Особое внимание в докладе было обращено на необходимость учета частоты (числа) обострений в предыдущем году, что наряду с ежедневным кашлем и выделением мокроты служит достоверным предиктором частоты обострений в будущем. В докладе были представлены результаты исследования PLATINO, в котором изучалась взаимосвязь выраженности проявлений хронического бронхита и частоты обострений у 5134 больных ХОБЛ. Была показана статистически значимая большая частота встречаемости любых обострений, а также обострений ХОБЛ, потребовавших визита к врачу, у пациентов с клиническими проявлениями хронического бронхита. Р. Calverly обратился и к результатам исследования ECLIPSE, которые показали, что фенотип «ХОБЛ с частыми обострениями» отличается стабильностью у 71% больных: те из них, которые имели 2 и более обострений в первый и второй годы наблюдения, имели частые обострения и на третьем году. В докладе также было уделено внимание обсуж-

дению нового фенотипа «ХОБЛ с системным воспалением». Результаты проведенных исследований показали, что уровни не всех биомаркеров воспаления повышаются при ХОБЛ. Так, отмечается статистически значимое повышение числа нейтрофилов, уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фибриногена. А в упомянутом ранее исследовании ECLIPSE показано, что частота обострений у больных ХОБЛ и смертность выше у пациентов с персистирующим воспалением. Таким образом, показана роль системного воспаления в изменении клинической картины и

исходов ХОБЛ. В завершении доклада были представлены данные, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости метаболического синдрома при ХОБЛ и о влиянии обострений ХОБЛ на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

N. Barnes (Лондон) в своем выступлении подчеркнул роль влияния воспаления при ХОБЛ. Обсуждались вопросы местного и системного воспаления у больных ХОБЛ, влияние лечения на выраженность воспаления. Показано значимое влияние ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта на уменьшение воспаления при изучении



его как *in vitro*, так и *in vivo*. Представлено положительное влияние рофлумиласта на метаболические расстройства, встречающиеся у больных ХОБЛ, а также имеющее в своей основе выраженное системное воспаление. Заслуживают внимания представленные результаты исследования о положительном влиянии рофлумиласта на подвижность ресничек мерцательного эпителия бронхов. Рофлумиласт (Даксас) защищает дифференцированные клетки бронхиального эпителия человека от снижения частоты биения ресничек, а реснитчатый эпителий – от гибели, возникающей под воздействием сигаретного дыма. Последнее обстоятельство должно быть взято на вооружение практикующими врачами. Отмечен еще один, не менее выраженный эффект препарата, полученный при введении рофлумиласта мышам. У них отмечалось повышение содержания глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и снижение уровня глюкозы натощак. Авторы этого исследования делают заключение, что рофлумиласт предупреждает прогрессирование диабета у указанной группы лабораторных животных, защищая поджелудочную железу путем повышения ГПП-1 и активности инсулина. По мнению N. Barnes, эти данные помогут объяснить метаболические эффекты, которые отмечаются при назначении ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта больным с ХОБЛ. Эти данные должны в будущем развиваться и быть применены у пациентов ХОБЛ в сочетании с диабетом и метаболическим процессом.

Завершился симпозиум докладом **F. Martinez (США)** «Предотвращение рисков будущих событий путем модуляции воспаления – взгляд у постели больного». Выступление было посвящено проблеме воспаления ХОБЛ, его патогенезу и сравнительной эффективности различных классов фармакологических препаратов, применяемых как для предупреждения, так и для лечения

больных ХОБЛ. Среди препаратов, которые снижают риск будущих обострений ХОБЛ, воздействуя на воспаление, кроме уже известных ИГКС и противомикробных средств, обсуждался ингибитор ФДЭ-4 - Даксас, который снижает риск будущих обострений ХОБЛ, позволяет перейти пациентам от частых обострений к менее частым.

В рамках конгресса были также представлены постеры, посвященные влиянию рофлумиласта на частоту госпитализаций пациентов с ХОБЛ (Baterman E et al. Effect of roflumilast on hospitalizations in COPD patient. P2109) и эффективности препа-

важной целью в лечении ХОБЛ и предоставляет дополнительные возможности в экономии расходов здравоохранения, снижения будущих рисков и смертности.

Во втором постере были представлены результаты дополнительного анализа, посвященного определению влияния рофлумиласта на обострения ХОБЛ и функцию легких при добавлении к тиотропию у пациентов с умеренной и тяжелой степенью снижения легочной функции, имеющих до начала лечения показатели по шкале mMRC ≥ 2 . Анализ показал, что Даксас на 45% снижает число обострений при одновременном применении с тиотропием у па-



рата у больных ХОБЛ с выраженной симптоматикой (Fabbri LM, Goehring UM, Brose M, Rabe KF. Effects of roflumilast in highly symptomatic COPD patients).

В первом постере были представлены результаты анализа, проведенного на основании объединенных данных двух рандомизированных многоцентровых 12-месячных исследований с рофлумиластом. Результаты анализа показали, что рофлумиласт статистически значимо снижает частоту тяжелых обострений ХОБЛ, приводящих к госпитализации и/или смерти по сравнению с плацебо ($\Delta = -21.6\%$, отношение шансов $= 0.784$, ДИ 95% (0.619, 0.993), $p = 0.0439$). Авторы делают заключение, что снижение частоты госпитализаций является

циентов с ХОБЛ, со сниженной функцией легких от средней до тяжелой степени тяжести и исходной степенью одышки по шкале mMRC ≥ 2 .

Полученные результаты поддерживают рекомендации GOLD включать рофлумиласт в схему лечения больных, получающих тиотропий.

Конгресс Европейского респираторного общества 2012 позволил убедиться в огромном влиянии на течение ХОБЛ частоты обострений, сопровождающихся кашлем и мокротой, понять уникальный механизм действия рофлумиласта и его значимую роль в терапии и профилактике частых обострений ХОБЛ.

Подготовила Г. Байкешева

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ВЛИЯЮЩИЙ НА ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХОБЛ

- ▶ Селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4
- ▶ Улучшает функцию легких

1 таблетка
в день —

в дополнение
к поддерживающей
терапии первой
линии

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КАШЛЕМ, МОКРОТОЙ И ЧАСТЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ



РК-ЛС-5-№017931 от 30 мая 2011 года
Разрешение №3976 от 04.03.2013

Информация для специалистов здравоохранения

Торговое название: Даксас. **Международное непатентованное название:** Рофлумиласт. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка содержит рофлумиласт 0,5 мг. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза 1 таблетка (0,5 мг) в день. Даксас применяется длительно. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Не требуется коррекции дозы у пожилых. **Показания к применению:** Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ассоциированной с хроническим бронхитом у взрослых, с риском частых обострений болезни в составе комплексной терапии. **Побочные действия:** Диарея, тошнота, снижение веса, боли в животе, головная боль, нарушение сна. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к рофлумиласту или любым другим компонентам препарата, детский возраст до 18 лет, средняя или тяжелая форма печеночной недостаточности (В или С по классификации Чайлда-Пью), беременность и лактация. **Особые указания:** Вследствие отсутствия достаточного опыта применения, не рекомендуется: у пациентов с серьезными иммунологическими заболеваниями; острыми тяжелыми инфекционными заболеваниями; злокачественными опухолями (кроме базально-клеточной карциномы) и на фоне приема иммуносупрессантов; с латентными формами туберкулеза, вирусных гепатитов, герпеса; с застойной сердечной недостаточностью; с наличием в анамнезе депрессии, ассоциированной с появлением суицидального мышления и поведения; с теофиллином, дефицитом лактазы, синдромом недостаточного всасывания глюкозы-галактозы. **Лекарственные взаимодействия:** Сочетанное применение с флувоксаминем, энноксацином и циметидином может привести к усилению действия и непереносимости рофлумиласта. Прием фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина может привести к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача. **Производитель:** Никомед ГмбХ, Германия. **Произведено:** Никомед Ораниенбург ГмбХ, Германия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

«Никомед Остевропа Маркетинг Сервис ГмбХ», г. Алматы, ул. Бегалина 136 а, тел.: +7 (727) 2444004, факса: +7(727) 2444005

Адрес электронной почты aknu@nycomed.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Современная модель врача-пульмонолога



Чучалин А.Г.

ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, г. Москва

Современная пульмонология является областью динамично развивающейся научной и практической медицины. За последние годы произошли существенные изменения в наших представлениях о том, что должен знать (эрудиция), уметь и какому уровню компетенции должен соответствовать современный врач-пульмонолог. И сегодня назрела настоятельная необходимость в развитии этой темы. Побуждающим мотивом к написанию данной статьи явилось несколько причин. Ведущая причина – новые знания, которые коснулись различных областей респираторной медицины; некоторые из них в краткой форме приводятся ниже.

Во-первых, геномные и постгеномные исследования оказали существенное влияние на диагностический процесс в пульмонологии и способствовали внедрению в нее принципиально новых методов лечения больных, страдающих бронхиальной астмой (БА), раком легкого, первичной легочной гипертензией, альвеолярным протеинозом, лимфангиолеймиоматозом и целым рядом других заболеваний органов дыхания.

Во-вторых, трансплантология легких – область, позволяющая достичь качественно нового уровня в лечении наиболее распространенных заболеваний легких. Здесь перед врачом-пульмонологом ставятся принципиально новые задачи, связанные с определением «терапевтического окна» к проведению трансплантации, подготовкой больного к операции, ведению его в ранний и последующие периоды после трансплантации. Эта область медицины потребовала от врача широкой эрудиции в различных областях: в фармакологии, генетике, биохимии, имидж-диагностике, интенсивной терапии, современных методах респираторной поддержки, иммунологии и др. Опыт, накопленный в трансплантологии легких,

оказывает значительное влияние на все другие разделы респираторной медицины, среди которых наиболее важными являются инфекционные заболевания легочной ткани, иммунопатологические процессы, протекающие с участием легочной паренхимы, программы восстановительного лечения.

В-третьих, эволюция инфекционных заболеваний дыхательных путей. Хотелось бы отметить два процесса: с одной стороны, описаны новые инфекционные заболевания (атипичная пневмония, синдром сепации и др.), с другой – все большую тревогу вызывает формирование резистентности ряда микроорганизмов к существующим антибактериальным лекарственным средствам. Среди микроорганизмов, характеризующихся высокой степенью устойчивости, следует отметить *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, а также грибковую инвазию *Aspergillus species*.

Наконец, следует отметить большие достижения в области диагностики, связанные с появлением

новых методов. Продолжают активно развиваться функциональные методы оценки механики дыхания, широкое развитие и внедрение получили методы имидж-диагностики: компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) и совмещенные методы – компьютерная и позитрон-эмиссионная томография, а также ультразвуковые (УЗ) методы исследования. Среди эндоскопических методов следует отметить метод альвеолярной бронхоскопии. Активные исследования проводятся в области поиска высокоспецифичных и чувствительных биомаркеров при диагностике БА, пневмонии, рака легкого, интерстициальных заболеваний легких и др.

Следующей причиной, побудившей написать данную статью, явилась инициатива Европейского респираторного общества (ЕРО), которое несколько лет назад начало развивать программу гармонизации образования в области респираторной медицины – HERMES (*Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists*). Первые заседания оргкомитета проходили в активных дискуссиях, т.к. национальные традиции многих стран Евросоюза имели значительные рас-

хождения во взглядах на преподавание респираторной медицины. Автор данной статьи был одним из членов HERMES. Шаг за шагом достигался консенсус в формировании программ SYLLABUS и CURRICULUM. Под термином «SYLLABUS» понимается перечень основных разделов респираторной медицины, под термином «CURRICULUM» – конкретные вопросы преподавания определенного раздела респираторной медицины. Эти термины используются в английских университетах, и ЕРО, составляя программу HERMES, основывалось на их традициях. Последние 2 года во время ежегодных конгрессов ЕРО проводит экзамены молодых врачей, основанные на программе HERMES. В феврале 2012 г. выездная экзаменационная сессия HERMES была проведена в России. Молодым российским врачам представилась возможность пройти экзамен. Однако его результаты оказались неутешительными: из 39 врачей из разных регионов России экзамен смогли сдать только трое. Анализ результатов экзамена выявил недостаточную подготовку врачей по таким разделам, как легочные васкулиты, туберкулез, рак легкого, но особенно неутешительными были ответы на вопросы по медицинской этике. Молодые врачи, анализируя свои неудачи, справедливо заметили, что их неуверенность в ответах связана с тем, что они многого не видят в повседневной практике. Экзаменационные вопросы были построены так, чтобы выявить уровень именно практических навыков врача.

Основная цель данной статьи состоит в том, чтобы изложить основные положения программы SYLLABUS и помочь молодым специалистам сориентироваться в разделе респираторной медицины, исходя из современных требований к данной специальности.

Знания врача-пульмонолога принципиально можно разделить на 3 большие области. Первая часть программы основана на изложении научных принципов респираторной медицины, вторая включает в себя основные диагностические методы и, наконец, третий раздел – клиническая пульмонология – является наиболее обширным.



Научные принципы респираторной медицины основаны на фундаментальных знаниях в области эмбриологии, анатомии дыхательных путей, легочной ткани и системы лимфо- и кровообращения, современных данных о генетических механизмах болезней органов дыхания. Особое место здесь занимают современные представления о физиологии дыхания и кровообращения. С этими разделами тесно связаны фармакологические аспекты терапии пациентов, страдающих заболеваниями органов дыхания. Большая группа болезней дыхательной системы обусловлена воздействием экологических факторов, поэтому такое пристальное внимание уделено механизмам защиты респираторного тракта. Среди многообразных механизмов защиты особая роль отводится процессу образования муцина и эскалаторному механизму удаления поллютантов, микроорганизмов, вирусов, грибов, токсических субстанций. Уникальная система организации лимфоидной ткани органов дыхания позволяет им эффективно формировать как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Наконец, в этом разделе значительное место уделяется морфологии воспалительных процессов в дыхательных путях, легочной паренхиме, интерстициальной ткани и легочных сосудах. Некоторые из пе-

речисленных положений нуждаются в комментариях.

В настоящее время повышен интерес к знаниям по анатомии и эмбриологии легких. Среди контингента современных больных возрастает доля тех, кто имеет аномалии развития легочной ткани. Одной из причин является рождаемость детей с низким весом и бронхопульмональной дисплазией. Определенный процент детей рождается с проявлениями респираторного дистресс-синдрома, который является прямым показанием к проведению искусственной вентиляции легких. Таким образом, у современного больного целый ряд легочных заболеваний протекает на фоне аномалии развития легочной ткани и дыхательных путей, некоторые из них могут быть причиной развития хронических заболеваний легких. Знания анатомии необходимы врачу для чтения результатов рентгенологического и компьютерного исследований органов дыхания. Требования к знаниям анатомии резко возрастают при диагностике рака легких, профессиональных легочных заболеваний, при трансплантации легких. Эмбриология позволяет врачу выделить особую группу больных, у которых болезнь возникла вследствие эмбриопатического воздействия лекарственных средств или профессиональных факторов.

Особое место занимает подготовка врача-пульмонолога по вопросам генетики. Целый ряд заболеваний, которые находятся в компетенции данной специальности, являются моногенными (например, муковисцидоз, туберозный склероз, первичная цилиарная дискинезия, первичная семейная легочная гипертензия, альвеолярный протеиноз, лимфангиолеймиоматоз и др.). В диагностическом процессе перед врачом стоит задача генотипировать то или иное заболевание, что часто определяет выбор методов лечения и прогноз течения заболевания. При таких распространенных заболеваниях, какими являются БА, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак легкого, генетическое исследование позволяет выделить определенные фенотипы заболевания, что имеет не только диагностическое значение, но и позволяет врачу выбрать методы лечения, с помощью которых можно добиться наибольшего эффекта в достижении контроля над течением заболевания.

Одно из центральных мест в SYLLABUS занимают вопросы физиологии дыхания, циркуляции, обмена жидкости и регуляции гомеостаза организма человека. Эта область существенно преобразилась с внедрением новых методов диагностики. Врач, ведя каждого больного, опирается на фундаментальные данные клинической физиологии дыхания и использует их для постановки функционального диагноза. Таким образом, эти знания необходимы врачу для ведения больных как в амбулаторных условиях, так и в блоках интенсивной терапии. Методы спиро- и пульсоксиметрии используются в повседневной практике для диагностики легочных заболеваний или, например в эпидемию гриппа, для выявления пациентов с осложнениями в течении болезни. Об этом могут свидетельствовать низкие показатели пульсоксиметрии (сатурация крови кислородом <90%). В процессе лечения и реализации восстановительных программ функциональные методы лежат в основе оценки их эффективности. Так, например, у больных с идиопатическим легочным фиброзом или саркоидозом необходимо регулярно проводить исследование с использованием диффузионного



теста, который достаточно чувствителен при оценке диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны (альвеолит при саркоидозе и идиопатическом легочном фиброзе). Комплексное исследование по программе респираторной физиологии позволяет также оценивать гемодинамические параметры малого круга кровообращения и эффективность проводимых лечебных программ при первичной и вторичной легочной гипертензии, а также функциональное состояние легочного сердца.

Легкие играют одну из ведущих ролей в регуляции кислотно-щелочного равновесия как при заболеваниях органов дыхания, так и при внелегочных патологических процессах.

Областью интенсивного исследования и по сегодняшний день являются иммунологические реакции органов дыхания. Особый интерес сосредоточен на исследовании механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Клиническое многообразие аллергических и иммунопатологических реакций в респираторной медицине является самостоятельной большой областью знаний. Многие болезни органов дыхания в основе патогенеза имеют иммунологическую природу. Выделяются больные с врожденным и приобретенным (вторичным) иммунодефицитом. В практической деятельности врач-пульмонолог должен оценить иммунологический статус

своего пациента и наметить лечебные мероприятия, направленные на коррекцию измененного иммунитета.

Механизмы клиренса аэрозольных частиц относят к области, которая позволяет, с одной стороны, исследовать экологически зависимые заболевания органов дыхания, с другой – разрабатывать лекарственные средства, доставка которых в дистальный отдел респираторного тракта будет наиболее эффективной. При многих заболеваниях органов дыхания происходит нарушение механизма клиренса. Следует упомянуть такие болезни, как БА, ХОБЛ, пневмония, профессиональные заболевания и др.

Знания в области респираторной физиологии являются базовыми для понимания принципов фармакотерапии пациентов с заболеваниями органов дыхания.

Наконец, следует остановиться на морфологических особенностях патологических реакций респираторной системы. Они характеризуются большим многообразием и часто имеют специфическую организацию воспалительного процесса легочной ткани. Так, например, многие аллергические воспалительные реакции сопровождаются инфильтрацией эозинофилами различных легочных структур (слизистая бронхов), другой случай – эозинофильная пневмония или плеврит и т.д. При некоторых инфекционных заболеваниях

формируется воспалительная реакция гранулематозного характера (туберкулез, паразитарные заболевания и другие патологические состояния). При вирусных заболеваниях (грипп, респираторно-синцитиальный вирус и др.) развивается респираторный дистресс-синдром. Морфологическая верификация особенно важна в диагностике таких заболеваний, как рак легкого, саркоидоз, лимфома легких, гистиоцитоз Х, интерстициальный фиброз легких и целый ряд других пневмопатий.

Таким образом, научные принципы, заложенные в SYLLABUS, следует отнести к основополагающим при подготовке врача по курсу респираторной медицины. Анализ знаний на-

выборе современных методов лечения этой категории больных.

Следующим разделом SYLLABUS являются диагностические методы, применяемые в респираторной медицине и некоторых смежных с ней дисциплинах (кардиология, гастроэнтерология и др.). В центре всех существующих диагностических алгоритмов стоит сбор анамнеза и физикальное обследование пациента. Эта часть медицины традиционно относится к «искусству врачевания», хотя в последние годы стали применяться электронные методы, т.е. внедряться строго обоснованные научные методы оценки состояния больного. В сборе анамнеза мелочей не бывает, и искусство врача состоит

в том, чтобы на одном уровне врачи стали общаться с помощью электронных форм записи историй болезни и данных обследований.

В пульмонологии распространены валидизированные на русском языке вопросники по таким разделам, как табакокурение, одышка, БА, ХОБЛ и др. Цель сбора анамнеза и физикального обследования состоит в том, чтобы определить актуальные респираторные проблемы у обследуемого пациента и наметить диагностический алгоритм. Врач многократно возвращается к сбору анамнеза, и повторному физикальному обследованию – все это необходимо для того, чтобы разобраться в сути заболевания. У большей части больных патология органов дыхания протекает на фоне сопутствующих заболеваний, среди них наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые болезни, патология печени, почек, кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, заболевания крови и др. Один из принципов клинической медицины состоит в том, чтобы рассматривать больного человека как единый целый организм.

Среди многообразных диагностических методов в респираторной медицине большое место отводится клинической микробиологии, вирусологии и микологии. В современной практике врачи сталкиваются с пациентами, у которых возбудители резистентны к значительной группе противомикробных средств. Микробиологическое исследование позволяет поставить этиологический диагноз. Однако при всех успехах, достигнутых в области микробиологии, вирусологии и микологии, остается значительная часть больных, у которых верифицировать возбудитель заболевания не удается, даже применив самые современные методы диагностики. Врачам рекомендуется быть предельно внимательными к пациентам, у которых инфекционное заболевание легких протекает атипично. Практически ежегодно описываются новые инфекционные заболевания, органом-мишенью которых является респираторный тракт. Генеральный директор ВОЗ врач *Маргарет Чен* стала известна в мире после того, как локализовала вспышку атипичной пневмонии (SARS) в Гонконге. Она



ших молодых врачей выявляет определенные разделы, которые усвоены ими недостаточно. К таким разделам традиционно относятся вопросы медицинской генетики, исследования механики дыхания, знания кислотно-щелочного равновесия и интегрального подхода к постановке функционального диагноза. Особое внимание следует уделить оценке врожденного и приобретенного иммунитета каждого конкретного больного. Многие заболевания респираторной системы требуют морфологической верификации диагноза. В настоящее время традиционные методы морфологического исследования дополнились молекулярно-генетическими и иммуноморфологическими данными. Эта диагностическая информация особенно важна при диагностике онкологических заболеваний легких и

в том, чтобы изначально правильно выстроить диагностический алгоритм. Необходимо отметить, что диагностика в пульмонологии относится к числу наиболее сложных задач. Необходим опыт, длительное наблюдение, постоянная учеба и совершенствование навыков диагностического процесса. Врачам рекомендуется владеть перкуссией и аускультацией, которым всегда предшествует внешний осмотр органов грудной клетки. Кроме того, следует фиксировать внимание на внелегочных проявлениях (болезни суставов, нейромышечные заболевания и др.). В современную медицинскую практику пришли электронные методы регистрации историй болезни, а также электронные методы фиксации легочных шумов. Этими приемами необходимо владеть, т.к. на междуна-

предположила, что причиной эпидемии пневмонии является необычный возбудитель, которым оказался новый коронавирус. *Маргарет Чен* организовала эпидемиологические мероприятия так, что за предельно короткий срок вспышка инфекционного заболевания была локализована. Врачи США, Мексики и других стран очень быстро диагностировали новый возбудитель при пандемии свиного гриппа в 2009-2010 гг. Современные требования к врачам по вопросам микробиологии, вирусологии и микологии достаточно высоки. Эта область динамично развивается. Здесь достаточно привести пример с резистентностью *Mycobacterium tuberculosis* к существующим химиотерапевтическим препаратам.

К одним из обязательных методов обследования пациентов с заболеваниями органов грудной клетки относятся радиологические. Они сыграли и продолжают играть большую роль в диагностике наиболее распространенных заболеваний респираторного тракта. Требования к знаниям клинической рентгенологии достаточно высоки. Так, врач-пульмонолог должен уметь диагностировать инфекционные, неопластические заболевания, оценивать рентгенологическую картину органов грудной клетки при таких неотложных состояниях, как пневмоторакс, отек легких, астматический статус, респираторный дистресс-синдром. В последние годы стали широко использоваться методы имидж-диагностики, которые существенно повысили качество диагностических мероприятий при многих трудно диагностируемых заболеваниях. В последние годы значительно повысилась выявляемость рака легких на ранних этапах его развития, а также других неопластических процессов, поражающих легочную ткань. Существенно трансформировался процесс диагностики пациентов с идиопатическим фиброзом. Особенно продуктивным оказалось объединение клинициста, морфолога и специалиста по имидж-диагностике. Этот творческий союз позволил существенно модифицировать клинические рекомендации по идиопатическому легочному фиброзу, альвеолярному протеинозу, раку легких, бронхоэктазии и другим ле-

гочным заболеваниям.

Все экзаменационные вопросы обязательно содержат клинические примеры, в которых приводятся данные КТ. Серьезным шагом вперед явилось соединение КТ и позитрон-эмиссионной КТ. Объединение этих методов позволило улучшить качество диагностики рака легких и определения его стадийности, что сказалось на эффективности лечения и, как результат, на увеличении продолжительности жизни больных. В программы респираторной медицины обязательным разделом входит клиническая имидж-диагностика.

Ультрасонография – метод, который стал активно применяться для диагностики определенных легочных заболеваний. Он оказался высокочувствительным при исследовании

и в условиях блока интенсивной терапии, когда необходимо провести дифференциальную диагностику между кардиогенным и некардиогенным отеком легких. В последние годы широкое применение получил метод, при котором УЗ-датчик вводится в трахею и крупные бронхи. Метод оказался высокоинформативным при диагностике лимфопролиферативных заболеваний легких, и его активно стали использовать при проведении биопсии лимфатических узлов средостения. В определенной мере эндобронхиальный УЗ стал конкурентным методом медиастиноскопии. В России этот метод пока не получил должного распространения.

Продолжают сохранять свою актуальность радионуклидные методы исследования. Они применяются



плевральной полости, особенно в ситуациях, когда в ней депонируется жидкость. Ультразвук позволяет не только констатировать наличие жидкости в плевральной полости, но и высказаться о природе этого выпота (транссудат или экссудат), а также осуществить направленную пункцию плевральной полости с целью эвакуации жидкости.

Среди значительной и разнообразной группы больных с патологией органов дыхания определенную часть составляют больные с легочной гипертензией. УЗ-метод существенно расширил возможности диагностики легочной гипертензии и позволил эффективно мониторировать давление в системе легочной артерии. С этой целью УЗ применяется не только в стационарных и амбулаторных условиях, но к нему прибегают

в основном для диагностики эмболии легочной артерии и для установления нарушений вентиляции и перфузии легочной ткани. Однако следует подчеркнуть, что современные методы имидж-диагностики все же имеют существенные преимущества.

Широкое диагностическое применение получила бронхоскопия. В программе ЕРО предусматривается, что специалист по респираторным заболеваниям должен владеть диагностической и лечебной бронхоскопией. Западные специалисты широко прибегают к проведению диагностического бронхоальвеолярного лаважа, различного уровня биопсий. Выше уже указывалось на сочетание бронхоскопии и УЗ-исследования средостения. К обязательным врачебным навыкам относится аутофлюоресценция, к которой прибегают

в диагностике рака *in situ*. Большие перспективы связывают с применением альвеолярной бронхоскопии. Это новый этап в диагностике легочных заболеваний, т.к. с его применением открывается перспектива визуализации альвеолярной поверхности. Возможно, в ближайшее время этот метод позволит выявлять фиброзирующие процессы на самых ранних этапах тяжелых форм легочной патологии. Лечебная бронхоскопия связана с внедрением лазерных и фотодинамических технологий.

Большим достижением в современной пульмонологии является широкое внедрение плевроскопии. Врачи проходят подготовку на специальных образовательных курсах, т.к. для проведения плевроскопии необходим сертификат. Плевроско-

пий эмфиземы легких, метастазах в плевру и др.

При подготовке врача-пульмонолога большое внимание обращается на хорошие знания и навыки в проведении функциональных проб, с помощью которых оцениваются вентилиционная функция легких, диффузионная способность легочной ткани, газообменная функция и механика дыхания. Важное место в диагностических программах больных пульмонологического профиля занимает велоэргоспирометрия, к которой прибегают для оценки анаэробного порога. В ежедневной практике врач-пульмонолог должен применять спирометрию, как скрининговый тест, а также с целью мониторингирования функционального состояния органов дыхания. Спирометрия так-

этих параметров устанавливается толерантность к физической нагрузке и определяется степень нетрудоспособности, что особенно важно при экспертизе нетрудоспособности больного человека. Современные требования к врачу по разделу клинической респираторной физиологии достаточно высоки: он должен владеть практическими навыками и осуществлять все диагностические процедуры самостоятельно. Анализ качества спирометрических исследований показывает, что >30% из них выполнены с дефектом, и это не позволяет объективно сформировать функциональный диагноз. Европейский комитет по образованию врачей-пульмонологов, сформировал также рекомендации по освоению навыков проведения эхокардиографического исследования, т.к. в практике значительный удельный вес приходится на больных с легочной гипертензией и часто приходится проводить дифференциальную диагностику между сердечной и легочной недостаточностью. В некоторых странах, например в США и Великобритании, врачи-пульмонологи проводят скрининговые исследования по выявлению нарушений структуры сна и при необходимости осуществляют полисомнографические исследования. Среди современного контингента больных значительная часть страдают нарушением дыхания во время сна. Это больные, которые могут наблюдаться кардиологами, неврологами, эндокринологами и врачами других специальностей. Функцию врача-эксперта берет на себя специалист по респираторной медицине. SYLLABUS включает в себя специальный раздел по медицине сна и нарушению дыхания в ночной период, а также методы респираторной поддержки больных с высоким индексом апноэ. В России пока эти методы разрознены, используются врачами разных специальностей, однако при условии прохождения экзамена в структуре ЕРО необходимо иметь хорошие знания по этому разделу и владеть навыками полисомнографического исследования и методами неинвазивной вентиляции легких.

Клинический раздел занимает центральное место в подготовке врача-пульмонолога. Практические зна-



пия вошла в современные протоколы ведения больных с подозрением на злокачественную природу плеврита, поэтому плевроскопия применяется у больных с раком легкого, грудной железы, желудка, мезотелиомой и другими новообразованиями. Плевроскопия применяется не только с диагностической целью, но и для лечения, особенно плеврита злокачественной природы. Так, при плевроскопии можно осуществить плевротез тальком или использовать другие средства, которые способны вызвать адгезивный процесс.

Большие возможности открываются с проведением биопсии плевры и легочной ткани в целях диагностики. В последние годы появляется клинический опыт применения метода плевроскопии при хирургических вмешательствах при лечении буллез-

же широко применяется при проведении фармакологических проб, что входит в диагностические алгоритмы обструктивных заболеваний органов дыхания. Врач-пульмонолог обучает больного самоконтролю и мониторингированию своих функциональных возможностей по данным пиковой скорости выдоха.

Особое место в построении функционального диагноза придается исследованию анаэробного порога. Обычно врачи специально обучаются проведению этой диагностической процедуры. Точка анаэробного порога используется врачом не только для определения, при каком уровне энергозатрат человек переходит с аэробного на анаэробный путь метаболизма, но и с целью дифференциальной диагностики сердечной и легочной недостаточности. С помощью

ния по различным разделам клиники респираторных заболеваний формируются в течение всей активной жизни врача. Программа SYLLABUS построена таким образом, чтобы унифицировать определенные разделы пульмонологии.

Врач-пульмонолог должен в совершенстве владеть методом сбора анамнеза. Проведены многочисленные исследования жалоб, с которыми больные поступают на стационарное лечение. Установлено, что ведущими являются следующие три: боль, одышка, общая усталость. Врачу-пульмонологу необходимо в совершенстве владеть «языком одышки». Симптом одышки встречается, конечно, не только при легочных заболеваниях, но целенаправленный диагностический поиск природы одышки чаще проводит врач-пульмонолог: оценивает ее по аналоговой шкале Борга, устанавливает степень выраженности и интерпретирует «язык одышки», а также намечает диагностический алгоритм. Легочных жалоб не так много, но поражает многообразие их проявлений. Достаточно привести разнообразную картину кашля, боли в грудной клетке.

Самыми распространенными заболеваниями дыхательных путей являются острые вирусные инфекции. Наиболее частыми их возбудителями являются: *Adenoviruses*, *Coronaviruses*, *Cytomegalovirus*, *Influenza viruses*, *Metapneumoviruses*, *Respiratory syncytial virus*, *Rhinovirus* и др. Клиническая картина острого инфекционного вирусного заболевания во многом зависит от природы вируса. В качестве примера можно привести мутацию коронавируса и эпидемическую вспышку атипичной пневмонии (SARS), вспышку пневмонии, вызванную аденовирусом, среди военнослужащих войск США в Ираке или роль риновируса в индуцировании обострения БА.

Многообразие клинических проявлений острого воспалительного процесса в дыхательных путях является стимулом для новых подходов в подготовке врача-пульмонолога. Он должен проводить дифференциальную диагностику разных по своей природе респираторных вирусов, своевременно диагностировать по-

ражения нижнего отдела дыхательных путей, возникающие при этих заболеваниях. Современные требования к подготовке врача-пульмонолога включают в себя также вопросы клинической вирусологии.

В клинической практике врача наиболее обширной группой пациентов являются больные пневмонией. В России пневмонию ежегодно переносят около 1,5 млн человек, но своевременно диагноз ставится только 400 тыс. Сохраняется высокий уровень гипо- и гипердиагностики, что, конечно, стимулирует поиск современных образовательных программ для врачей, которые были бы направлены на улучшение качества диагностики пневмонии. Необходимо различать приобретенные и нозокомиальные пневмонии, стремиться к тому, чтобы поставить этиологический диагноз. Среди микроорганизмов, которые наиболее часто являются возбудителями пневмонии, числятся следующие: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, а также *Legionella*. Врач всегда должен стремиться к постановке этиологического диагноза, и назначаемое им лечение должно быть направлено на эрадикацию возбудителя. Выше уже отмечался низкий уровень диагностики пневмонии, что является одной из причин высокой смертности, особенно в группе тяжелого течения заболевания. Среди тяжелых больных с пневмонией смертность превышает 10%, а при нозокомиальных пневмониях она и того выше – 20% и более. Врачам рекомендуется пользоваться калькулятором для определения степени тяжести заболевания и определения тактики ведения и места нахождения больного (оставить пациента дома, госпитализировать в стационар или направить в блок интенсивной терапии). Особые трудности возникают при лечении больных пневмонией, возбудителями которой являются синегнойная палочка, сибирская язва и другие агрессивные возбудители. Тактика ведения этой категории больных требует высокого уровня компетенции врача, способного назначить адекватное лечение. Среди гнойных осложнений у пациентов с пневмонией, необходимо

рано диагностировать такие грозные осложнения, как эмпиема плевры и абсцесс легкого. В России было несколько эпидемических вспышек пневмонии, вызванной легионеллезной инфекцией; последняя вспышка зафиксирована в Свердловской обл. (г. Верхняя Пышма, 2009 г.). Работа врача-пульмонолога в условиях пандемии и эпидемии становится особенно ответственной, т.к. ранняя диагностика и выбор адекватных методов лечения оказывают существенное влияние на исход пандемии и эпидемии острых вирусных или бактериальных инфекционных заболеваний.

Экзменационная сессия российских врачей по программе HERMES выявила недостаточность знаний врачей в области туберкулеза, особенно в вопросах выбора терапии больных туберкулезом, включая его латентные формы и заболевание, протекающее на фоне иммунодефицитных состояний. В последние годы российскими учеными разработаны новые методы диагностики латентного туберкулеза (Диаскинтест) и внедрен биочип для раннего выявления множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Международные рекомендации Европейского и Американского респираторных обществ, одобренные ВОЗ, существенно отличаются от российских национальных рекомендаций. Однако врачи, которые готовятся к сдаче экзаменов, должны исходить из того, что вопросы формируются по рекомендациям ВОЗ, и основными разделами их являются эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика туберкулеза. Большие сложности у российской аудитории вызывают вопросы, касающиеся нетуберкулезных микобактериозов; в настоящий момент в стране отсутствуют такие специалисты. В условиях продолжающейся эпидемии туберкулеза в России врачи должны стремиться к хорошим знаниям по этой проблеме, исходить из того, что ежегодно информация по этой теме обновляется на 20% и более. Так, в течение 2012 г. появились сообщения, что у больных ХОБЛ возникает колонизация *Mycobacterium malmoense*, что происходит под влиянием ингаляционной терапии глюкокортико-



стероидами. Иначе говоря, если врач был подготовлен по этой теме 5-10 лет тому назад, перспектива сдачи экзамена является минимальной.

Микологическая пульмонология является другой трудной областью в подготовке врачей, специализирующихся на респираторной медицине. В стране имеется единственный микологический центр (им. проф. П.Н. Кашкина), в котором врачи могут получить современные знания по данной проблеме. Микология играет значительно большую роль в формировании хронических и острых инфекционных заболеваний дыхательных путей, чем мы привыкли думать. Трансплантация легких, которая в последние годы стала успешно развиваться в России, очень остро поставила вопрос о грибковой колонизации донорского легкого в условиях иммуносупрессивной терапии. В программе HERMES микологическая часть составляет около 10% от всех других вопросов. В условиях роста числа больных, которые имеют дефицит иммунного ответа, растет число больных с колонизацией и даже инвазией грибов в дыхательных путях. Необходимо отметить, что ЕРО исходит из понимания того, что во многих странах отсутствует гармонизация в подготовке врачей, поэтому на регулярной основе проводит образовательные семинары по актуальным вопросам пульмонологии. К таким вопросам, в частности, относится микология, немикобакте-

риальный туберкулез. Иначе говоря, пробел в знаниях можно восполнить за счет лекций и семинаров ведущих специалистов Европы.

Паразитарные заболевания легких требуют специальной подготовки врачей, работающих в эндемических зонах, в которых высока распространенность этой группы заболеваний. В России, на Дальнем Востоке, получил распространение парагонимус, который мигрирует через легочную ткань и является причиной развития эозинофильных легочных инфильтратов. Врачи должны быть внимательны при диагностике большой группы паразитарных заболеваний, таких как протозоа (малярия, токсоплазмоз), нематоды (аскариды, стронголюидоз, дифилляриоз, трихинеллез), цестоды (эхинококкоз), трематоды (парагонимоз, шистосомоз). При Институте тропической медицины в России ведется специальный курс. Существуют полные Интернет-курсы по паразитарным заболеваниям (www.medicalstudent.org).

Большое внимание в подготовке врача-пульмонолога уделяется такому заболеванию, как бронхиальная астма (БА). Требования к знаниям по БА достаточно высоки. Достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении больных, страдающих БА. Это связано с внедрением международных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, по эпидемиологии, диагно-

стике, лечению и профилактике как взрослых, так и детей, страдающих БА. При подготовке по этой теме врачам необходимо ориентироваться не на оригинальные авторские классификации, а оперировать данными, изложенными в международных документах.

ХОБЛ является одной из самых распространенных форм патологии бронхолегочной системы взрослого человека. За последние годы достигнут значительный прогресс в трактовке ХОБЛ. Необходимо подчеркнуть, что ежегодно приходит новая информация, которая касается классификации и новых методов лечения ХОБЛ. Врачу-пульмонологу необходимо ежегодно пополнять свои знания по этой форме заболевания. В настоящей интерпретации большое значение придается ХОБЛ и сопутствующим заболеваниям, а также обострению болезни. В связи с этим необходимо пополнять свои знания последними рекомендациями, которых еще не было в 2011 г. При развитии ХОБЛ большая роль отводится такому агрессивному фактору риска, каким является табакокурение. Современные требования к врачу включают в себя постановку диагноза, основанного на определении стажа курения, его интенсивности и степени никотиновой наркотической зависимости. На врача-пульмонолога возлагаются надежды по эффективной организации борьбы с табакокурением. Следует отметить, что международные общества

врачей активно работают над клиническими рекомендациями, которые достаточно часто обновляются. Врачу-пульмонологу необходимо быть в курсе последних рекомендаций – это одно из требований к данной специальности.

Муковисцидоз (МВ) является специфичной областью знаний в практике врача. На специалиста по респираторной медицине возлагаются основные требования по диагностике многообразных форм проявления этого генетического заболевания. Генотипирование болезни, естественно, проводится в медико-генетических лабораториях, но ведение пациента, выявление сопутствующей патологии, такой как сахарный диабет, фиброз печени, остеопороз, БА, туберкулез и многие другие заболевания, которые могут проявиться у больного МВ, осуществляются врачом-пульмонологом. В России достигнуты значительные положительные результаты в ведении больных МВ, достаточно отметить, что продолжительность жизни взрослых больных МВ увеличилась на 20 лет и в среднем по московскому региону достигает 40 лет и более. В России успешно осуществлена легочная трансплантация у больных МВ. Согласно официальным документам МЗ РФ, больные МВ постоянно находятся в поле зрения врача-пульмонолога. Государство включило эту патологию в число тех редких заболеваний, которые поддерживаются на государственном уровне. Все это обязывает врача-пульмонолога проходить специальную подготовку по МВ.

Среди современного контингента больных большую часть составляют те, у которых диагностируется бронхоэктазия. Такая высокая выявляемость бронхоэктазии связана, в первую очередь, с широким внедрением КТ в повседневную клиническую практику. Современная классификация бронхоэктазии подразумевает выделение варикозно расширенных стенок бронхов, кистозную дегенерацию и начальные формы болезни. Впервые в истории изучения бронхоэктазии установлены критерии ее диагностики, чему также способствовало внедрение

методов имидж-диагностики. Постановка диагноза бронхоэктазии оказывает существенное влияние как на диагностический процесс, так и на выбор методов лечения. В дифференциальной диагностике необходимо исключить МВ, первичную цилиарную недостаточность, дефицит альфа-1-антитрипсина, туберкулез и многие другие как редкие, так и относительно частые заболевания органов дыхания.

В обязанности врача-пульмонолога входит также ведение заболеваний, которые локализуются в верхнем отделе респираторного тракта. Необходимо ориентироваться на международные рекомендации по синуситам, тонзиллитам, хроническим ларинготрахеитам. Особую группу больных составляют те, у которых выявляется дискинезия трахеи. Она часто диагностируется у лиц, которым прописана ингаляционная терапия кортикостероидами. Однако следует помнить и об опухолевых заболеваниях трахеи. Лечение некоторой части больных представляет большие трудности из-за того, что локальная инфекция в гайморовых пазухах трудно поддается консервативному лечению. Это создает фон для частых рецидивов инфекционного процесса нижнего отдела дыхательных путей. Следует подчеркнуть, что в практике врача-пульмонолога часто встречаются больные с сочетанной патологией, например: аллергический воспалительный процесс слизистой носа (ринит) и БА.

Рак легкого относится к одной из самых актуальных тем современной медицины. Ежегодно приходит новая информация, особенно касающаяся такой области, как биология раковой клетки. Существенные изменения претерпели наши представления о генетических факторах в развитии рака легких. В последние годы возникла необходимость использовать информацию, которую можно получить при проведении иммуногенетического исследования раковой клетки. Диагностика рака легких основывается на принципах международной системы TNM с указанием стадийности процесса, морфологической картины и генотипирования опухоли. Пришли новые рекомендации

по комбинированной терапии рака легких. Они основаны на новой реклассификации рака легких и данных по генотипированию. Необходимо подчеркнуть роль врача-пульмонолога, в повышении качества диагностики рака легких, в его более раннем выявлении, в подготовке больного к комбинированной терапии (хирургическая операция, радиологическое лечение и химиотерапия), а также в ведении больного на всех этапах его жизни. Рак легких сегодня – одна из наиболее сложных задач медицины, поэтому требования к ведению этой категории больных врачом-пульмонологом столь высоки.

Трудно диагностируемыми заболеваниями также являются лимфома легких, лимфопролиферативные заболевания и другие злокачественные опухоли легких. Их относят к редким заболеваниям. Среди них выделяют следующие: лимфома, ассоциированная со слизистой и лимфоассоциированной легочной тканью, лимфоидный гранулематоз, амилоидоз, неамилоидные моноклональные пневмопатии, а также разнообразные формы карциноида, пневмобластома, паренхиматозная саркома легких и др. Перед врачом-пульмонологом стоит сложная задача диагностики этих форм новообразований. Как правило, формируется команда специалистов. Она может состоять из хирурга, специалиста по имидж-диагностике, морфолога и эндоскописта. На последующих этапах ведения этой категории больных могут подключаться радиологи, химиотерапевты, возможно также участие врачей других специальностей, но перед врачом-пульмонологом стоит задача по ведению больного и организации всего диагностического и лечебного цикла. Следует подчеркнуть, что лимфопролиферативные заболевания органов дыхания относятся к одной из наиболее сложных областей медицины.

Диагностические трудности возникают и при ведении больных с метастазами в легкие. Проведение дифференциальной диагностики между опухолью легких и метастатическим поражением респираторной системы требует высокого уровня компетенции. Для решения данного вопроса

врачу-пульмонологу рекомендуется сформировать «гибридную» бригаду специалистов и совместно с ними вести диагностический поиск с целью установления исходной локализации опухоли. Наиболее часто в легкие метастазируют рак легких, желудка, молочной железы и др. В клиническую практику пришли новые методы молекулярной диагностики, иммуногистохимические методы, внедрены новые протоколы имидж-диагностики. Активно разрабатываются новые подходы к лечению больных с метастазами в легкие (абляция, мульти-модальная терапия и др.).

Врачи должны получить подготовку по разделу доброкачественные опухоли и уметь диагностировать такие доброкачественные опухоли, как папиллома, аденома, склерозирующая гемангиома, гамартома, внутрилегочная менингиома. Перечисленные доброкачественные опухоли в большей части происходят из крупного диаметра дыхательных путей. Одна из причин, которая объясняет трудность их диагностики, связана с тем, что они редко встречаются в клинической практике специалистов, включая врачей-онкологов.

Тромбоэмболия в систему легочной артерии является клинической проблемой, которой занимаются врачи разных специальностей (реаниматологи, сосудистые хирурги, кардиологи, пульмонологи). Врач-пульмонолог имеет дело с больными как при острой тромбоэмболии, так и при ее хронических формах. С развитием синдрома легочной гипертензии, особенно при таком осложнении, каким является легочное сердце, роль врача-пульмонолога возрастает. При подготовке врачей по данному разделу рекомендуется ориентироваться на международные рекомендации по тромбоэмболии и легочной гипертензии, т.к. в противном случае возникают досадные ошибки при ответе на экзаменационные вопросы. Сегодня достигнуты большие результаты в лечении больных с легочной гипертензией. Существующая классификация позволяет персонализировать лечебную программу у этой категории больных. Необходимо напомнить, что МЗ РФ приняло решение об обеспечении

больных с легочной гипертензией лекарственными средствами из группы блокаторов эндотелиновых рецепторов. С внедрением в клиническую практику этой группы препаратов повышается ответственность за постановку диагноза и мониторинг эффективности проводимой терапии. Эти функции возлагаются на кардиологов и пульмонологов.

Другой сложной областью респираторной медицины являются болезни, которые относят к группе легочных васкулитов. Их подразделяют на первичные и вторичные. О вторичных легочных васкулитах говорится в тех случаях, когда они возникают на фоне системного заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный полиартрит, антифосфолипидный синдром). Особую группу среди вторичных васкулитов занимают заболевания, возникшие при лекарственном повреждении легочной ткани. В последние годы этому разделу респираторной медицины уделяется пристальное внимание. В клиническую практику пришли новые лекарственные средства: моноклональные антитела, разнообразные по химической структуре соединения, оказывающие антинеопластический эффект. Необходимо подчеркнуть, что, по данным ВОЗ, ежегодно в мире умирает около 62 млн человек, из их числа на долю патологии органов дыхания приходится свыше 11 млн. Лекарственное повреждение легочной ткани становится одной из ведущих причин в структуре смертности. Знания в этой области обновляются очень быстро, поэтому принцип непрерывного образования как никогда применим к этой области медицины.

Клиническая картина первичных васкулитов (гранулематоз Вегенера, синдром Чардж-Стросса, микроскопический полиангиит) хорошо описана. От врача-пульмонолога требуется ранняя диагностика этих форм легочного васкулита, т.к. поздняя диагностика приводит к развитию резистентности к проводимой терапии (как правило, это глюкокортикостероиды), что является причиной преждевременной смерти больного.

Врачи-пульмонологи вовлечены в ведение пациентов с отеком легких, острым респираторным дистресс-

синдромом. Необходимо владеть навыками дифференциальной диагностики кардиогенного и некардиогенного отека легких, т.к. от этого зависит эффективность проводимой терапии. В последние годы значительно расширились наши представления об остром респираторном дистресс-синдроме. В период последней пандемии гриппа мировое сообщество врачей через Интернет широко обсуждало вопросы ранней диагностики повреждения легких при начальных стадиях респираторного дистресс-синдрома. Тогда был широко применен относительно новый метод респираторной поддержки – экстракорпоральная мембранозная оксигенация, которая оказалась эффективным методом в борьбе с резистентной формой тканевой гипоксемии. В некоторых странах, например в США, врач-пульмонолог – это и специалист по неотложной пульмонологии. Врачи обучаются методам как неинвазивной, так и инвазивной респираторной поддержки. Знаниям и навыкам в области интенсивной пульмонологии придается большое значение, и вопросы по этому разделу входят в структуру SYLLABUS.

Особый раздел в респираторной медицине связан с инфильтративными и интерстициальными заболеваниями легких. Врач-пульмонолог участвует в диагностике таких заболеваний, как идиопатический интерстициальный фиброз легких, неспецифическая интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония, респираторный бронхолит с интерстициальной пневмонией, а также криптогенная организуемая и лимфоцитарная интерстициальная пневмония. Это сложная группа заболеваний, часто имеющих инвалидизирующие формы, для которых характерна прогрессирующая дыхательная недостаточность. Обычно в диагностическом процессе участвуют врач-рентгенолог, морфолог и пульмонолог. После постановки диагноза лечебная программа и дальнейшее наблюдение за пациентом осуществляются врачом-пульмонологом. Обсуждаемая патология легких относится к числу идиопатических форм патологии человека. В мире

проводятся самые энергичные клинические и фармакологические исследования, и знания по этому кругу вопросов должны обновляться на регулярной основе. В России накоплен положительный опыт в трансплантации легких у больных с идиопатическим легочным фиброзом. В контрольные вопросы обязательно включаются разделы по интерстициальным заболеваниям легких.

Близкими, но в то же время различающимися темами, являются поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Следует отметить, что характер поражения легочной ткани и плевры существенно разнятся в зависимости от вида системного заболевания. Так, существуют понятия ревматоидное легкое, пневмонит при системной красной волчанке, легочная гипертензия при склеродермии и другие формы патологии легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Сложными вопросами являются не только характер поражения легочной ткани при том или другом заболевании соединительной ткани, но и реакция на лекарственные средства, которые получает эта категория больных. В клинической практике часто можно наблюдать поражение легких при назначении метотрексата у больных с ревматоидным полиартритом. Перед врачом-пульмонологом часто возникает вопрос о проведении дифференциальной диагностики между ревматоидным легким или его повреждением, обусловленным приемом лекарственного средства.

Функциональные обязанности врача-пульмонолога распространяются и на такие заболевания, как саркоидоз, лимфангиолеймиоматоз, гистиоцитоз Х, синдром альвеолярного диффузного кровоизлияния.

Значительную группу составляют больные саркоидозом, которых в настоящее время в России ведут врачи-пульмонологи. Необходимо исходить из принципа, что саркоидоз является системным заболеванием, при котором локализация гранулем может быть не только в легочной ткани, но и в сердечной мышце, костной ткани, мозгу и других органах. От врача-пульмонолога требуется широкая клиническая подготовка, чтобы на-

значить эффективное лечение, динамическое наблюдение за состоянием, обеспечить профилактические мероприятия по предотвращению нежелательных побочных реакций на проводимую медикаментозную терапию больного саркоидозом.

Лимфангиолеймиоматоз и туберозный склероз являются заболеваниями, при которых необходимо участие врача-пульмонолога. Научные исследования последних лет позволили генотипировать лимфангиолеймиоматоз и на генетическом уровне проводить дифференциальную диагностику с туберозным склерозом. Достигнуты положительные результаты в лечении больных лимфангиолеймиоматозом с помощью сиролимуса (ингибитор кальциневрина). В России накоплен первый опыт по лечению этой категории больных с помощью иммуносупрессоров, а также успешно проведена 2-сторонняя трансплантация легких. При постановке диагноза необходима его морфологическая верификация.

В респираторной медицине выделяют различные формы поражения легких при их инфильтрации эозинофилами. Перед врачом-пульмонологом стоит задача провести дифференциальную диагностику между острой и хронической эозинофильной пневмонией. Надо исходить из того, что это разные по этиологии, клинической картине и методам лечения заболевания. Требуется определенный клинический опыт для успешного проведения дифференциальной диагностики.

Первичный и вторичный альвеолярный протеиноз также входят в перечень заболеваний, которыми занимается врач-пульмонолог. Диагностика альвеолярного протеиноза и проведение лечебного лаважа часто спасают жизнь больным, поэтому так важно уметь поставить диагноз и провести успешную лечебную бронхоскопию.

Другой областью интересов врача-пульмонолога является группа заболеваний, которые классифицируются как профессиональные болезни органов дыхания. Среди этой многообразной по своим клиническим проявлениям, условиям труда и жизни больного человека группы заболеваний выделяют профессиональную

БА, пневмокониозы, асбестоз и некоторые др. В последние годы достигнут определенный прогресс в трактовке профессиональной БА. Это астма, которая возникает на рабочем месте вследствие воздействия промышленных поллютантов, являющихся причиной развития синдрома повышенной чувствительности дыхательных путей. Врач-пульмонолог должен владеть диагностическим алгоритмом, т.к. выделение разных форм профессиональной БА имеет большое значение для решения вопроса о месте работы человека и методах медикаментозного лечения.

Пневмокониоз распространен среди рабочих определенных специальностей (шахтеров, строителей, рабочих агропромышленного комплекса и др.). Необходимо обратить внимание на тот факт, что Россия по производству асбеста занимает лидирующее место в мировой экономике, и можно предположить, что профессиональные заболевания легких и плевры часто выявляются среди рабочих таких предприятий. Однако следует констатировать, что уровень диагностики профессиональных заболеваний у нас достаточно низок. Причина запоздалой диагностики поражения легких связана с тем, что людям, занятым в добывающей промышленности, редко проводят диагностические функциональные тесты (диффузионный тест), тесты с индуцированной мокротой. Современные требования к врачу-пульмонологу включают в себя новую диагностическую программу по раннему выявлению профессиональных заболеваний органов дыхания.

Гиперчувствительные пневмониты встречаются среди лиц, занятых в агропромышленном комплексе, но могут быть и спорадические случаи. Основными клиническими проявлениями альвеолита являются одышка и значительное снижение диффузионной способности легких. Наиболее частыми возбудителями, служащими причиной гиперчувствительности, являются *Klebsiella*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillum*, *Cladosporium*, *Alternaria*, а также нетуберкулезные микобактерии, белки животного происхождения (рыба, птица, испражнения животных и др.). Описаны эпидеми-



ческие вспышки среди работников ферм, зоологических и ботанических садов и др. Перед врачом-пульмонологом стоит конкретная задача – осуществить диагностический поиск у человека, ведущей жалобой которого является одышка. Сниженная диффузионная способность легких и характерные изменения на КТ органов грудной клетки дают основание заподозрить гиперчувствительную пневмонию, ранняя диагностика которой предопределяет прогноз и исход заболевания.

Врачу-пульмонологу часто приходится вести консультацию по поводу возможной баротравмы у человека, который собирается лететь самолетом. Особенно это касается лиц, страдающих хронической дыхательной недостаточностью (ХОБЛ, пневмокониозы, альвеолиты, пневмоторакс в анамнезе и многие другие болезни органов дыхания). Специальный раздел медицины посвящен реакции дыхательных путей на изменение барометрического давления. Ведутся интенсивные научные исследования по патогенезу высокогорной болезни, характерным признаком которой является развитие легочной гипертензии. Актуальны также исследование реакции легких при погружении человека на разную глубину, профилактические и лечебные мероприятия по кессоновой болезни.

Обширной областью респираторной медицины являются болезни плевры. В истории медицины накоплен большой опыт по изучению реакции плевры на различные патологические процессы в организме человека. Однако по настоящее время проводятся интенсивные научные исследования, данные которых используются при построении диагностического и лечебного алгоритмов. Перед врачом-пульмонологом часто стоит задача дифференциальной диагностики транссудата и экссудата. Необходимо пользоваться критериями Лайта, которые имеют высокий уровень специфичности и чувствительности при решении вопроса о принадлежности жидкости к транссудату или экссудату. Критерии Лайта (рН, белок, глюкоза и активность лактатдегидрогеназы плевральной жидкости в сравнении с этими же показателями в сыворотке крови) используются в диагностике эмпиемы плевры и позволяют принять правильное решение о выборе метода лечения. Неопластические процессы плевры относятся к области сложных диагностических задач, но в настоящее время, когда широкое распространение получила видеоторакоскопическая техника, задача упрощается. Значительная группа как легочных, так и внелегочных заболеваний могут привести к разви-

тию пневмо-, хило-, гемо- и фиброторакса.

В современные программы по подготовке врачей-пульмонологов включены разделы по биотерроризму. В последнее 10-летие эта проблема стала особенно актуальной. Врачам рекомендуется знать основные клинические проявления сибирской язвы, чумы, туляремии, ботулизма и целого ряда других особо опасных инфекционных заболеваний. Врач должен четко представлять себе организационные мероприятия по оказанию помощи пострадавшим вследствие биотерроризма.

Другими актуальными темами, которые входят в программу подготовки врача-пульмонолога, являются первичные иммунодефициты, заболевания органов дыхания у больных с патологией почек, печени, кровотока, нервной системы, нейромышечными заболеваниями, а также реакция легких на трансплантацию стволовых клеток, медиастиниты.

Особое место занимает трансплантация легких. В настоящее время выработаны международные рекомендации по трансплантации легких в зависимости от основного легочного заболевания. Так, при первичной легочной гипертензии показана билатеральная легочная трансплантация или трансплантация комплекса сердце – легкие, в то время как при ХОБЛ возможно проведение 1-сторонней, а при муковисцидозе показана только 2-сторонняя трансплантация легких и т.д. На врача-пульмонолога ложится ответственность за диагностику, включение пациента в лист ожидания на трансплантацию, непосредственную подготовку больного к трансплантации и последующее наблюдение и лечение реципиента.

Автор статьи, в конечном итоге, не ставил задачу, в полном объеме изложить программу SYLLABUS, с которой (а также с программой CURRICULUM) читатели могут ознакомиться на сайте Российского респираторного общества (www.pulmonology.ru) или на сайте ЕРО (www.ersnet.org, HERMES). Основная задача состояла в том, чтобы обозначить контуры специальности врача-пульмонолога.

Впервые опубликована в журнале «Пульмонология», 4'2012
www.pulmonology.ru

Макролидные антибиотики – перекресток мнений



Мостовой Ю.М., Демчук А.В., Константинович Т.В.
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Винница

Общие сведения Фармакоэпидемиоло- гические эффекты

Макролидные антибиотики являются особым классом препаратов, которые в процессе использования открывают новые терапевтические свойства, что расширяет область их применения и позволяет усовершенствовать методы лечения различных заболеваний.

Созданные в середине прошлого столетия как альтернатива широко используемым пенициллинам таблетированные эритромицин и олеандомицин быстро завоевали передовые позиции в амбулаторной практике, благодаря удобству применения и высокой эффективности в отношении большинства распространенных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов.

К середине 70-х годов эти антибиотики стали поистине «народными», они присутствовали практически в каждой семейной аптечке и являлись препаратами скорой помощи при первых признаках респираторных инфекций в качестве лечебного и профилактического препарата.

По химической структуре в зависимости от числа атомов углерода в лактоне макролиды разделяют на 14-членные, 15-членные и 16-членные. Благодаря наличию атома азота 15-членные макролиды называют азазидами. Структурные особенности макролидов определяют особенности их антибактериальной активности, переносимости, возможности взаимодействия с другими лекарствами. По происхождению различают природные и полусинтетические препараты. Хронология создания макролидов представлена в таблице 1 [3].

К сожалению, в процессе применения любого антибактериального препарата неизбежным является постепенное снижение его эффективности, связанное с формированием и распространением резистентности микроорганизмов к антибиотику. Особенно этому способствует частое, не всегда оправданное, некорректное применение препаратов в недостаточной дозе или неполным курсом.

Не избежали этой участи и первые макролиды. У ранее чувстви-

тельных бактерий сформировались несколько механизмов резистентности. Ряд микроорганизмов *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *H. pylori*, *B. fragilis* модифицировали мишень действия макролидов путем метилирования 23 S-субъединицы рРНК или путем мутации этого домена, что препятствовало соединению антибиотика с рибосомой и нивелировало его действие.

Другие микроорганизмы *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* выработали механизмы активного выведения молекулы препарата из микробной клетки, так называемый механизм эффлюкса. Третьи – *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp – научились вырабатывать ферменты, разрушающие антибиотик (макролидфосфотрансферазы, эритромицинэстеразы).

Устойчивость к макролидам стала распространяться довольно быстро, что привело к уменьшению их применения и почти полному забвению в 80-е годы прошлого столетия.

Однако еще в 50-е годы было замечено, что уменьшение исполь-

Таблица 1. Хронология создания макролидов

Природные		Полусинтетические	
1952 г.	Эритромицин	1987 г.	Рокситромицин
1954 г.	Олеандомицин	1988 г.	Азитромицин
1955 г.	Спирамицин	1990 г.	Кларитромицин
1970 г.	Джозамицин	1993 г.	Диритромицин
1988 г.	Мидекамицин	2001 г.	Телитромицин

зования макролидов ведет к снижению резистентности к этим препаратам. Так, в одном из госпиталей Лондона снижение потребления эритромицина с 3,3 кг в 1958 г. до 0,3 кг в 1959 г. привело к падению резистентности *S. aureus* к эритромицину с 18 до 3%.

Крупное фармакоэпидемиологическое исследование, проведенное в Финляндии за период 1976-1994 гг., выявило возрастание потребления макролидов почти в 3 раза в конце 80-х годов по сравнению с концом 70-х (рис. 1). В дальнейшем в начале 90-х годов снижение почти в 2 раза потребления этих антибиотиков привело к снижению устойчивости микроорганизмов к этим препаратам на 8,6% [4].

Результаты исследования показали, что формирование резистентности к макролидам является управляемым процессом, т.к. регулируется объемами потребления антибиотиков.

В начале 90-х годов благодаря синтезу новых макролидов с более высокой активностью против респираторных патогенов, улучшенными фармакокинетическими свойствами и меньшей выраженностью токсических, побочных эффектов, интерес к этой группе антибиотиков возрос. Сейчас мы наблюдаем «ренессанс» макролидов.

По данным последнего Европейского обзора по потреблению антибиотиков (ESAC), макролиды находятся в тройке лидеров среди самых употребляемых антимикробных препаратов [13]. В большинстве стран юга Европы (Франция, Греция, Италия, Португалия) они занимают второе место после пенициллинов. В других странах макролиды уступают пенициллинам и фторхинолонам или тетрациклинам (рис. 2). В Украине уровень потребления антибиотиков один из самых низких в Европе. Макролиды занимают третью позицию по частоте применения, уступая пенициллинам, фторхинолонам (рис. 2).

Несмотря на столь широкое применение этих препаратов, уровень резистентности к «новым» макролидам в Европе ниже (25,1%) по сравнению со странами Азии и Дальнего

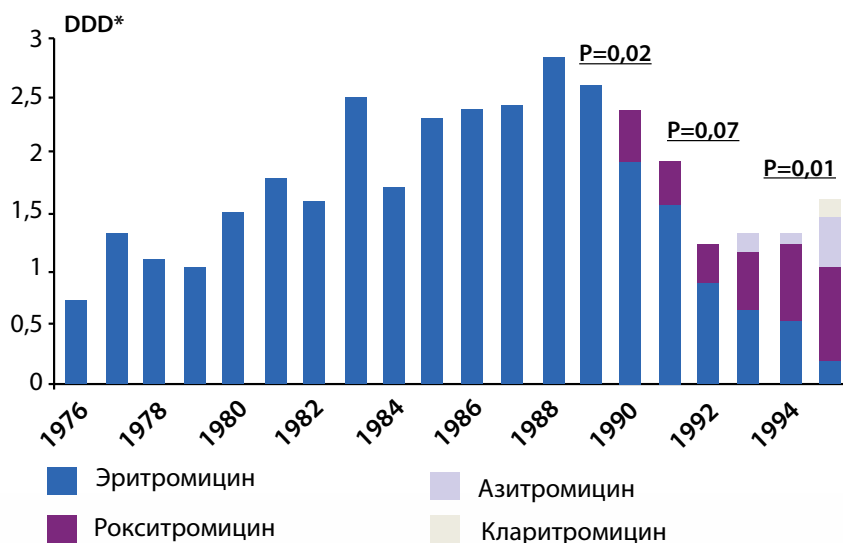


Рисунок 1. Потребление макролидов амбулаторными пациентами в Финляндии

Примечание: DDD – defined daily doses – расчетная величина, определяющая среднюю поддерживающую дозу на 1000 населения в день (H. Sepalla et al, 1997 г.)

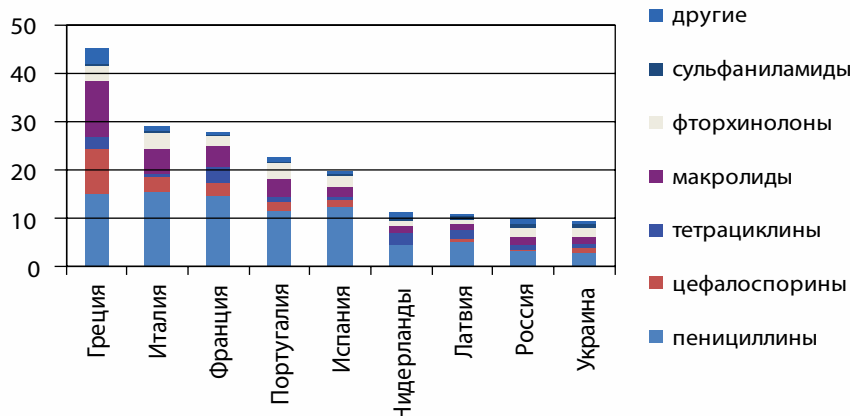


Рисунок 2. Потребление антибиотиков в некоторых странах Европы в 2008 г., DDD/1000/день

Востока, где он достигает 70-80%. К макролидам преимущественно резистентны штаммы микроорганизмов, устойчивые к пенициллинам, так называемые мультирезистентные патогены, которые составляют около 40% пенициллинрезистентных пневмококков (PROTECT, 2002).

С начала 90-х годов и вплоть до сегодняшнего дня на врачей обрушивается «шквал» информации о «новых» макролидах. Учитывая их антибактериальный спектр действия (табл. 2), с ними связывают большие успехи в борьбе с инфекциями дыхательных путей, уха, горла, носа, мочеполового тракта. Тем более что в сознании врачей все больше утверждается мнение о возросшей роли

внутриклеточных, так называемых, «атипичных» патогенов (микоплазма, хламидия, легионелла) в развитии многих заболеваний человека.

Макролиды входят в стандарты лечения инфекций дыхательных путей, начиная от синуситов, тонзиллитов и заканчивая обострением ХОЗЛ и пневмонией, в сочетании с другими препаратами используются для лечения инфекций мочеполовой системы.

Наличие парентеральной и высокоэффективной пероральной форм «новых» макролидов, возможность приема препарата 2 раза в день, а некоторых форм один раз, низкая частота побочных эффектов обуславливают возрастающую по-

пулярность этих препаратов.

Спектр макролидов в мире чаще всего представлен азитромицином, кларитромицином, спирамицином, мидекамицином, рокситромицином, джозамицином, эритромицином, причем первые три препарата составляют более 80% потребления макролидов. И врачи, и пациенты в полной мере ощутили высокую эффективность этих лекарств.

Приверженность врачей к макролидам абсолютно оправдана, так как эффективность их применения при большинстве распространенных инфекций человека, как правило, колеблется в пределе 93-99%.

Наиболее эффективны они при заболеваниях, вызываемых *S. pneumoniae*. А это, как известно, большая часть заболеваний верхних (тонзиллиты, синуситы) и нижних (негоспитальная пневмония) дыхательных путей.

Макролиды занимают главенствующую роль в лечении патологических состояний, вызываемых атипичной флорой. Практически лишь они и в определенной степени «респираторные» фторхинолоны способны подавлять микоплазму, хламидии, легионеллы.

Клиническое течение пневмоний, вызванных атипичными возбудителями, колеблется от легкой степени, если они ассоциированы с *M. pneumoniae*, до очень тяжелой, если они вызваны *L. pneumoniae*. И в этих клинических ситуациях макролиды являются базисными препаратами, которые способны обеспечить

положительный результат при курации данного контингента больных.

Говоря о макролидных антибиотиках, следует конечно говорить об эффектах, свойственных как всему классу (например, их активность против атипичной флоры), так и об индивидуальных особенностях некоторых препаратов. В этой связи наибольший интерес с нашей точки зрения представляет молекула азитромицина.

Азитромицин: противовоспалительные, иммуномодулирующие и бронходилатационные эффекты

Впервые о противовоспалительных свойствах макролидных антибиотиков заговорили в конце 80-х годов после сенсационной публикации японских исследователей об успешном лечении диффузного панбронхиолита низкими дозами эритромицина, который назначался длительно [4]. Эффективность лечения связали не с антибактериальной активностью препарата, т.к. применяемые дозировки не создавали бактерицидные концентрации в дыхательных путях, а с неизвестными до того времени другими механизмами действия макролидов.

Было отмечено значительное снижение гиперсекреции в дыхательных путях, которая является одним из основных признаков диффузного панбронхиолита и значительно ухудшает течение многих хронических заболеваний дыхатель-

ных путей. При углубленном исследовании этого процесса выяснили, что макролиды, взаимодействуя с хлоридными каналами эпителиальных клеток, блокируют движение ионов хлора сквозь клеточную мембрану. Это приводит к угнетению гиперсекреции воды, которая движется вслед за ними. Подавляется секреция бокаловидных клеток, улучшаются реологические свойства мокроты и уменьшается ее количество [9].

Исследования противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств азитромицина были проведены в начале XXI в. [11, 12, 22, 25, 27] и включали как эксперименты *ex vivo*, так и клинические исследования.

В эксперименте на здоровых добровольцах, которые принимали азитромицин в дозе 500 мг в сутки в течение трех дней, было продемонстрировано уникальное двухфазное действие препарата [11]. Первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина заключается в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и усилении окислительного взрыва, что оптимизирует защитные функции иммунной системы. Вторая фаза действия азитромицина начинается по мере эрадикации бактерий и сопровождается уменьшением продукции ИЛ-8 и стимуляцией апоптоза нейтрофилов, что обеспечивает уменьшение выраженности воспалительной реакции.

У пациентов с ХОЗЛ, получавших азитромицин в дозе 500 мг в

Таблица 2. Спектр антимикробного действия макролидов

Грампозитивные кокки	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (кроме метициллинрезистентных) <i>Corinebacterium diphtheria</i>
Грамотрицательные бактерии	<i>H. influenza</i> (азитромицин, кларитромицин) <i>M. catarrhalis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>H. pylori</i> <i>Listeria</i> <i>T. Pallidum</i>
Атипичные возбудители	<i>Legionella</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Chlamidophylla</i> spp.

Enterobacteria ceae, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. имеют природную устойчивость к макролидам

сутки в течение 3 дней, отмечено аналогичное изменение определенных иммунологических параметров [22]. На 3-й день лечения у пациентов, получавших азитромицин, выявлено транзитное повышение концентрации нитритов и нитратов в сыворотке крови и тенденция к усилению окислительного взрыва. В последующем отмечено снижение числа циркулирующих лейкоцитов и концентрации острофазовых белков (СРБ, растворимого Е-селектина и лактоферрина) и уровня ИЛ-8 по сравнению с плацебо [22]. Выявленные изменения иммунологических параметров служат дополнительным подтверждением наличия у азитромицина собственной противовоспалительной активности.

Азитромицин вызывает достоверное ($p < 0,05$) уменьшение секреции ФНО- α на 45% [9], приводит к уменьшению экспрессии провоспалительного цитокина – интерлейкина IL-8 на 40% и к достоверному снижению активности двух ключевых провоспалительных факторов транскрипции NF- κ B и AP-1 на 50% ($p = 0,01$) и 70% ($p = 0,0017$), соответственно [10]. Таким образом, одним из возможных механизмов противовоспалительного действия азитромицина является подавление экспрессии провоспалительных генов. Азитромицин вызывает снижение активности глутатион-S-трансферазы (на 25–40%), что позволяет предположить наличие у данного макролида антиоксидантных свойств [6].

У больных ХОЗЛ азитромицин способствует поддержанию целостности эпителиального барьера дыхательных путей [5, 14]. Это свойство азитромицина не связано с его антимикробной активностью, а обусловлено повышением электрического сопротивления бронхиального эпителия, что препятствует более глубокой инвазии бактерий и распространению инфекционного процесса [5, 14]. Подобный эффект не был выявлен у пенициллина и эритромицина [5].

Кроме того, при ХОЗЛ отмечается усиление апоптоза клеток эпителия дыхательных путей в сочетании с нарушенным фагоцитозом альвеолярными макрофагами. Указанные нарушения способствуют

поддержанию воспалительного процесса и прогрессированию заболевания. Оказалось, что азитромицин, достигая высоких концентраций в альвеолярных макрофагах, усиливает их способность к фагоцитозу нежизнеспособных клеток бронхиального эпителия и нейтрофилов на 68% и 38%, соответственно [15]. Отмечена способность азитромицина уменьшать проявления апоптоза клеток бронхиального эпителия [16].

Таким образом, азитромицин способствует усилению уничтожения бактерий в острую фазу бактериальных инфекций дыхательных путей за счет стимуляции нейтрофилов. При длительном применении препарат проявляет противовоспалительное действие и оказывает целый ряд других благоприятных патогенетических эффектов при хронической воспалительной и инфекционной легочной патологии, что улучшает течение заболевания и качество жизни пациентов, несмотря на отсутствие эрадикации патогенов.

Перспективы клинического применения азитромицина при лечении пациентов с ХОЗЛ и влияния данной терапии на течение и прогноз заболевания требуют дальнейшего изучения [24].

Еще одно перспективное направление для изучения иммуномодулирующих эффектов азитромицина открывают результаты исследований на моделях септического шока у животных [19], которые продемонстрировали достоверное улучшение показателей маркеров воспаления и уменьшение летальности в группе, получавшей азитромицин. Не исключено, что противовоспалительные эффекты азитромицина могут оказаться полезными при лечении бактериального сепсиса.

Чрезвычайно важным пред-

ставляется иммуномодулирующий эффект макролидов при негоспитальной пневмонии. Кроме антибактериального воздействия препарат непосредственно после приема в первые дни заболевания вызывает нейтрофильную дегрануляцию и способствует выработке активных кислородных радикалов, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, что обеспечивает адекватный ответ на патогенное воздействие бактерий. Увеличение активности Т-киллеров является чрезвычайно важным при лечении инфекций вирусно-бактериальной этиологии. Когда же процесс разрешается, антибактериальное лечение отменяется, макролид подавляет активность нейтрофилов, усиливает нейтрофильный апоптоз, что способствует высвобождению противовоспалительных цитокинов (IL-1 β) [7].

Азитромицин и синегнойная палочка

Интересным является взаимодействие макролидов и *P. aeruginosa* (рис. 3). Неуязвимость этого возбудителя при тяжело протекающих инфекциях обусловлена способностью продуцировать биопленку, которая покрывает скопление бактерий в дыхательных путях, защищая их от антибиотиков и факторов иммунной защиты. Макролиды, в том числе и азитромицин, разрушают и предотвращают образование биопленки *P. aeruginosa* за счет снижения в мембранах бактерий количества алгинатов, гексозы и полисахаридов. Благодаря этому повышается проницаемость мембран бактерий для антипсевдомонадных антибиотиков, бактерии становятся доступными для фагоцитов [1, 2].



Азитромицин может вызывать угнетение продукции факторов вирулентности у *P. aeruginosa*. Он способен подавлять у синегнойной палочки межклеточную сигнальную систему кворум-сенсинга (quorum sensing) – механизма, который следит за плотностью клеток бактериальной популяции и отвечает за контроль продукции многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции [17, 21]. В результате подавления кворум-сенсинга снижалась продукция факторов вирулентности бактерий, кроме того, ухудшалась ответная реакция микроорганизмов на окислительный стресс. Под воздействием азитромицина уменьшалась подвижность *P. aeruginosa*, что приводило к нарушению формирования биоплёнки, отмеченному в более ранних исследованиях [21].

Характерными факторами патогенеза хронических заболеваний легких (хронический бронхит, диффузный панбронхиолит, бронхоэктатическая болезнь) являются хроническая бактериальная инфекция и обструкция дыхательных путей слизью, поддерживающие друг друга. *P. aeruginosa* является одним из наиболее частых возбудителей хронической легочной инфекции, и система кворум-сенсинга синегнойной палочки вносит существенный вклад в патогенез указанных заболеваний. Одна из основных сигнальных молекул кворум-сенсинга 3O-C12-HSL не только регулирует вирулентность бактерий и влияет на иммунный ответ, но и стимулирует продукцию основного белка слизи – MUC5AC [18]. В исследовании японских авторов продемонстрирована способность азитромицина уменьшать продукцию слизи за счет подавления системы кворум-сенсинга синегнойной палочки.

Клинически влияние макролидов на *P. aeruginosa* используют в сочетании с антибиотиками, обладающими антисинегнойной активностью (тобрамицин, цефтазидим). При назначении аминогликозидов в сочетании с макролидом больным с госпитальной пневмонией удалось

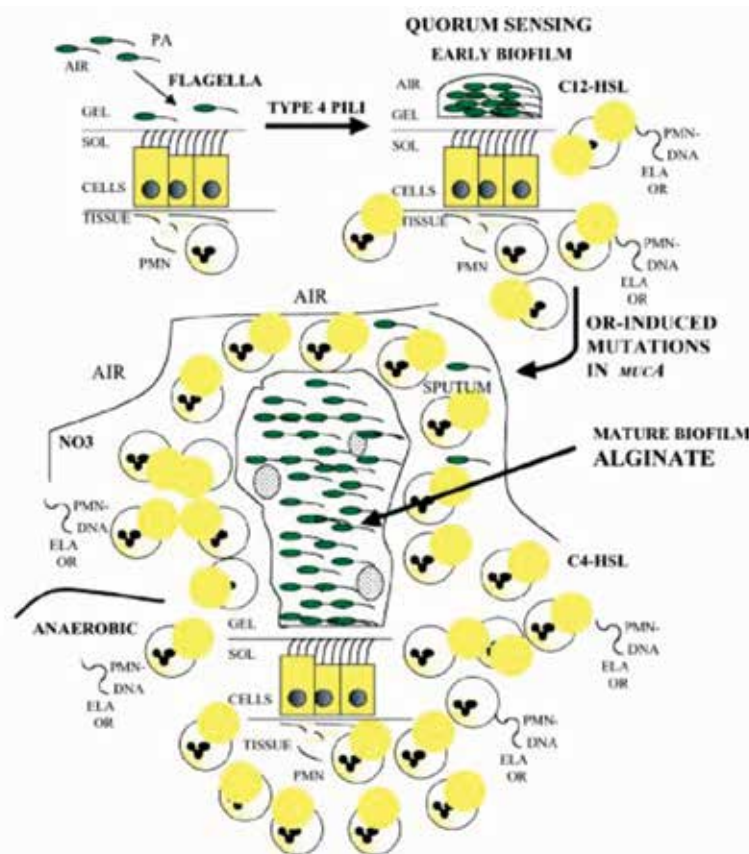


Рисунок 3. Механизм формирования биопленки *P. aeruginosa* при размножении патогена в очаге инфекции

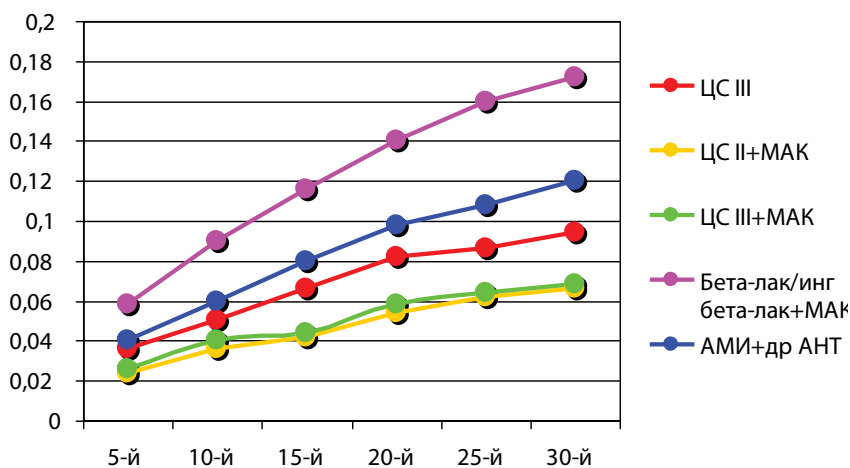


Рисунок 4. Уточненная смертность больных пожилого возраста негоспитальной пневмонией в течение 30 дней госпитализации

восстановить чувствительность возбудителя к аминогликозидам, что привело к выздоровлению 85,87%, против 35,7% в группе тех, кто не получал макролид [8, 26].

Азитромицин и его потенцирование антибактериального действия

Кроме антибактериальной актив-

ности против большинства возбудителей респираторных инфекций, азитромицин имеет хорошо выраженные противовоспалительные, иммуномодулирующие, мукорегулирующие свойства, благодаря чему он становится одним из наиболее востребованных антибиотиков при инфекционном поражении дыхательных путей различной степени тяжести.

Если при лечении нетяжелых инфекций этот препарат с успехом может использоваться в качестве монотерапии, то в тяжелых случаях, требующих госпитализации пациента, его необходимо сочетать с бета-лактамами антибиотиками – защищенными аминопенициллинами или цефалоспоридами 2-3 генерации. Такая комбинация является наиболее эффективной как у пациентов

молодого возраста, так и у пожилых. По данным Gleason P.P. et al (1999), именно сочетание макролидов и цефалоспоринов 2 и 3 генерации значительно повышает эффективность лечения и выживаемость пациентов пожилого возраста с тяжелой негоспитальной пневмонией (рис. 4) [23].

Таким образом, макролидные антибиотики, в частности азитромицин, являются уникальным клас-

сом препаратов, который, обладая высокой противомикробной активностью, имеет мощный неантибактериальный потенциал, способный модулировать течение не только инфекционного процесса, но и корректировать иммунологические, воспалительные реакции организма. Настоящее и будущее этих препаратов представляется очень перспективным.

Список литературы:

1. Власова А.В., Ашерова И.К. Влияние длительной терапии азитромицином в субингибирующей дозе на развитие повторных обострений хронического бронхита, показатели функции внешнего дыхания, нутритивный статус и микробиологический спектр мокроты у детей, больных муковисцидозом в течение двух лет. VII Национальный конгресс по муковисцидозу. Воронеж, 5-6 апреля, 2005. Сборник статей и тезисов: С. 35-36.
2. Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. с соавт. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей. Пульмонология 2001; 3: 41-45.
3. Мостовой Ю.М., Демчук А.В. Антибиотики в таблицах и схемах. В фокусе амоксициллин. - Киев, Ферзь, 2012. – 48 с.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике.- Смоленск: Русич, 1998.-304 с.
5. Asgrimsson V, Gudjonsson T, Gudmundsson GH, Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:1805-1812.
6. Bergamini G, Cigana C, Sorio C, et al. Effects of azithromycin on glutathione S-transferases in cystic fibrosis airway cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 41 (2): 199-206.
7. Beringer P, Huynh K.M., Kriengkauyiat J., et al. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (12): 5013-5017.
8. Carr R.R., Nahata M. C. Azithromycin for improving pulmonary function in cystic fibrosis. Ann Pharmacother 2004; 38 (9): 1520-1524.
9. Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (3): 975-81.
10. Cigana C, Nicols E, Pasetto M, et al. Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006; 350 (4): 977-82.
11. CulicO, Erakovic V, Cepelak I, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. Eur J Pharmacol. 2002; 450 (3): 277-289.
12. Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet. 2002; 360: 978-84.
13. ESAC Final Management Report 2009-2010 //European Surveillance of Antimicrobial Consumption. – 2010. - 153 p.
14. Halldorsson S, Gudjonsson T, Gottfredsson M, et al. Azithromycin maintains airway epithelial integrity during *Pseudomonas aeruginosa* infection. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010; 42 (1): 62-8.
15. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, et al. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. Eur Respir J 2006; 28:486-495.
16. Hodge S, Hodge G, Jersmann H, et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178 (2): 139-48.
17. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr(-/-) mice. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (10): 3677-87.
18. Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y, et al. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:3457-3461.
19. Ivetic Tkalec V, Bosnjak B, Hrvacic B, et al. Anti-inflammatory activity of azithromycin attenuates the effects of lipopolysaccharide administration in mice. Eur J Pharmacol. 2006; 539 (1-2): 131-8.
20. Legssyer R, Huaux F, Lebacqz J, et al. Azithromycin reduces spontaneous and induced inflammation in DeltaF508 cystic fibrosis mice. Respir Res 2006; 7:134.
21. Nalca Y., Jansch L., Bredenbruch F., et al. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: a global approach. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (5): 1680-8.
22. Pamham MJ, Culic O, Erakovic V, et al. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short-term azithromycin treatment. Eur J Pharmacol. 2005; 517(1-2): 132-43.
23. Pradal U, Delmarco A, Morganti M, et al. Long-term azithromycin in cystic fibrosis: another possible mechanism of action? J Chemother 2005; 17:393-400.
24. Pamham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2005 Apr; 18(2): 125-31
25. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N., et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association. 2003; 290: 1749-56.
26. Southern KW, Barker PM, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD002203.
27. Wolter J., Seeney S., Bell S., et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax. 2002; 57: 212-6.

Современные подходы в лечении острых респираторных заболеваний



Измайлова С.Х.

Казахский национальный медицинский
университет им. С.Д. Асфендиярова

Кафедра амбулаторно-поликлинической педиатрии, г. Алматы

Заболевания верхних дыхательных путей одна из постоянных и длительных проблем, поэтому она требует к себе пристального внимания и знания основ лекарственной терапии.

Одним из ярких проявлений патологии верхних дыхательных путей является кашель, который доставляет массу неудобств и субъективное беспокойство, оцениваемое как снижение качества жизни, чаще кашель у ребенка вызван вирусными заболеваниями, и почти всегда ОРВИ у детей сопровождается кашлем.

Основой данных проявлений являются особенности строения дыхательного тракта. Известно, что бронхиолы выстланы простым эпителием. Эпителиальные клетки воздухоносных путей несут на своей апикальной поверхности реснички, которые являются важными элементами мукоцилиарной системы. Реснички ритмично колеблются в направлении носоглотки, продвигая защитный слой слизи, секретируемой бокаловидными клетками, расположенными между реснитчатыми клетками эпителия. Мукоцилиарный «эскалатор» является важным механизмом очищения воздухоносных путей и частью защиты дыхательной системы организма.

Причиной нарушения функционирования верхних дыхательных путей может быть любой фактор, попавший на поверхность воздухоносных путей и нарушивший целостность системы защиты. Первой реакцией слизистой трахеобронхи-

ального дерева является развитие воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи. До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер, но в дальнейшем изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета [1].

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 основ-

ная 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-эластичным гелем толщиной 2 мкм, и нижнего (глубокого) жидкого слоя (золя) толщиной 2-4 мкм, в котором плавают и сокращаются реснички. Золя 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. Золя имеет короткий период релаксации, и энергия колеблющихся ресничек передается слизи относительно беспрепятственно. Гель способен перемещаться только после повышения минимального на-



пряжения сдвига (предела текучести), то есть когда разрываются связанные ригидные цепи. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой начинают продуцировать вязкую слизь вследствие изменения ее химического состава за счет увеличения содержания гликопротеинов. Это приводит к увеличению фракции геля, преобладанию его над золей и, соответственно, к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета [1].

В последующем в очаге воспаления развиваются изменения микроциркуляции, сопровождаемые миграцией лейкоцитов. Происходит раздражение нервных окончаний, что проявляется приступами сухого кашля. При любом кашле происходит изменение мерцательного эпителия. Состав слизи меняется количественно. Если она становится сухой и ее мало (что может стать причиной местного воспаления и раздражения), то стенки дыхательных путей остаются не-

защищенными от раздражающего воздействия посторонних частиц, которые, задерживаясь в слизи, делают ее неэффективной. Постепенно нарастают признаки образования экссудата с выделением его в просвет дыхательных путей. Скопление значительных количеств экссудата различного характера приводит к раздражению рецепторов и отхаркиванию. Такие изменения характеризуются как влажный кашель.

Развитию гипер- и дискринии способствует также значительное увеличение как количества, так и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхиол. Изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета сопровождается существенными качественными изменениями его состава: снижением содержания секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима, основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомик-

робной активностью. В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается подвижность ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную функцию. С повышением вязкости скорость движения бронхиального секрета замедляется или прекращается вовсе. Густой и вязкий бронхиальный секрет со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов) [2].

Риносинуситы и аденоидит вызывают кашель главным образом за счет ретроназального затекания слизи (drip – синдром, синдром затекания).

Повышение вязкости, замедление продвижения бронхиального секрета способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в толщу слизистой оболочки бронхов. Это приводит к усугублению воспалительного процесса, нараста-

нию бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса [1, 2]. В свою очередь, оксидативный стресс с выделением большого количества свободных радикалов в воздухоносные пути способствует развитию центрилобулярной эмфиземы, а в дальнейшем приводит к постепенной утрате обратимого компонента бронхиальной обструкции и нарастанию ее необратимого компонента. Обратимый компонент нарушения бронхиальной проходимости формируется и преобладает на ранних стадиях заболевания, он обусловлен спазмом гладкой мускулатуры, воспалительным отеком слизистой оболочки бронхов, гипер- и дискринией бронхиального секрета в сочетании с нарушением мукоцилиарного клиренса [2]. Ослабление местной иммунной защиты респираторного тракта сопряжено с риском затяжного течения воспалительного процесса и его хронизации [3].

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.

Поэтому основной целью терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение тем самым эффективности её высвобождения путем кашля из организма. Лекарственные препараты, улучшающие отделение мокроты, можно разделить на:

- средства, стимулирующие отхаркивание;
- препараты, разжижающие мокроту.

К средствам, стимулирую-

щим отхаркивание, относятся препараты растительного происхождения (термопсис, алтей, солодка и пр.) и препараты рефлекторного действия (натрия гидрокарбонат, йодида и др.). Они способствуют увеличению объема бронхиального секрета. Средства, стимулирующие отхаркивание (преимущественно фитопрепараты), достаточно часто используются при лечении кашля у детей. Однако это не всегда оправданно. Во-первых, действие этих препаратов непродолжительно, поэтому необхо-

дилцистеин, карбоцистеин и др.) воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Некоторые из препаратов этой группы имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный, эндобронхиальный), что чрезвычайно важно в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей, как острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии),



дим прием малых доз каждые 2-3 часа. Во-вторых, повышение разовой дозы вызывает тошноту и в ряде случаев рвоту. В-третьих, лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что приводит к значительному нарушению дренажной функции легких и реинфицированию.

Следующая группа называется муколитические (или секретолитические) препараты. В подавляющем большинстве случаев эта группа средств является оптимальной при лечении болезней органов дыхания у детей. Муколитические препараты (бромгексин, амброксол, аце-

так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз). Также назначение муколитиков показано и при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (риниты, синуситы). Муколитики наиболее часто являются препаратами выбора у детей первых 3 лет жизни. В то же время механизм действия отдельных представителей этой группы различен.

Разжижение мокроты является важным этапом в лечении бронхитов. К препаратам выбора для противокашлевого лечения (наряду с лечением основной патологии) относят муколитиче-

ские средства, к примеру, Амбросан. Наиболее оправдано при этом применение препаратов, облегчающих образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости, изменяющих химизм мукополисахаридов мокроты, повышающих синтез, секрецию и блокирующих распад сурфактанта, уменьшая тем самым адгезивность бронхиального секрета, восстанавливающих работу ресничек мерцательного эпителия. К таким препаратам относятся производные (4-[2-амино-3,5-дибромфенил]метиламино]циклогексан-1-ол (в виде гидрохлорида), ингибирующие свободно-радикальные процессы продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления [4]. Амбросан обладает иммуномоделирующим действием, способствует усилению местного иммунитета, повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А.

Препарат способен угнетать продукцию медиаторов воспаления интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли [5], стимулировать активность макрофагов [6]. Предполагают, что ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов способно улучшить течение лейкоцит-обусловленного легочного повреждения [7]. В опытах *in vitro* показано ингибирующее действие Амбросана на хемотаксис нейтрофилов [8]. Таким образом, Амбросан существенно влияет на компоненты воспаления, снижая проявления альтерации тканей и способствуя изменению физико-химических свойств экссудата.

Помимо этого, Амбросан позитивно влияет на клетки, вырабатывающие сурфактант. Особенности химического строения Амбросана (4-[2-амино-3,5-дибромфенил]метиламиноциклогексан-1-ол (в виде гидрохлорида) позволяют увеличивать количество сурфактанта, повышая его синтез и

тормозя распад в альвеолярных пневмоцитах типа 2 [9]. Сурфактанту принадлежит важное место в поддержании поверхностного натяжения легких и улучшении их растяжимости. Являясь гидрофобным пограничным слоем, он облегчает обмен неполярных газов, оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол и обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания [10]. Сурфактант является важным фактором местной защиты легких, препятствующим проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов [9]. Он участвует в обеспечении транспорта чужеродных частиц из альвеол в бронхи, где начинается мукоцилиарный транспорт, улучшает «скольжение» бронхолегочного секрета по эпителию слизистой оболочки бронхов [7, 10]. Таким образом, повышая количество сурфактанта, Амбросан опосредованно усиливает мукоцилиарный транспорт.

Амбросан нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов, уменьшает кисты слизистой оболочки и активирует продукцию серозного компонента [7]. Это действие препарата особенно важно для больных с хроническими заболеваниями легких, у которых наблюдается гипертрофия бронхиальных желез с образованием кист и уменьшением числа серозных клеток.

Амбросан отличается от производных ацетилцистеина и частично бромгексина тем, что он не провоцирует бронхоспазм [7, 10, 11].

Вышеперечисленные свойства обуславливают показания к применению при следующих заболеваниях:

- острый бронхит, трахеит, ларингит, фарингит;
- хронический бронхит в стадии обострения;
- бронхиальная астма с за-

труднением отхождения мокроты;

- бронхоэктатическая болезнь.

К достоинствам препарата относятся высокая приверженность пациентов лечению и разнообразие лекарственных форм, позволяющих вводить его различными путями, в том числе комбинируя их.

Препарат необходимо применять внутрь после еды и запивать достаточным количеством жидкости. Прием жидкости усиливает муколитическое воздействие Амбросана. Взрослые: по 1 таблетке 3 раза в день. Лечебный эффект может быть усилен применением 2 таблеток 2 раза в день. Дети от 5 до 12 лет: 2-3 раза в день по ½ таблетки.

Амбросан в каплях обычно хорошо переносится, и не содержит ароматизаторы, красители и спирт.

При совместном применении Амбросана с антибактериальными средствами (ампициллином, амоксициллином и др.) эффект последних может усиливаться, т.к. повышается их концентрация в крови и тканях легких, что может сократить сроки лечения. Комбинация Амбросана с противокашлевыми средствами приводит к угнетению кашлевого рефлекса, вследствие чего происходит скопление секрета и затруднение отхождения мокроты, поэтому его лучше использовать в качестве монопрепарата.

Следует учитывать, что заметный клинический эффект при пероральном применении Амбросана наблюдается не ранее 2-4 дней приема [12]. Следовательно, ранний прием Амбросана при первых признаках воспаления в дыхательных путях, характеризующихся сухим кашлем, окажет более выраженное терапевтическое влияние.

Список литературы находится в редакции

Пневмония: к вопросу диагностики и лечения в современных условиях



Визель А.А., Лысенко Г.В.

Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань

Пневмонии являются предметом постоянного изучения, обсуждения, совершенствования. Заболевание год от года меняет свой облик как в своих клинических проявлениях, так и по этиологии. Примером тому служит 2009 год, когда волна тяжелых постгриппозных пневмоний захватила многие страны, унося жизни молодых пациентов, лечение которых строилось по стандартным антибактериальным протоколам.

Современные стандарты описывают внебольничную пневмонию как острое инфекционное воспалительное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, возникшее во внебольничных условиях (вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч. от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения свыше 14 суток), с поражением респираторных отделов легких (альвеол, бронхов мелкого калибра и бронхиол), частым наличием характерных симптомов (остро возникшая лихорадка, сухой кашель с последующим выделением мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и ранее отсутствовавших клинико-рентгенологических признаков локального поражения, не связанных с другими известными причинами.

На первый взгляд, диагностика и лечение пневмонии не должны вызывать трудностей, клиническая и лучевая диагно-

стика отточены до мелочей, а лечение, отработанное для каждого типа пневмонии, постоянно совершенствуется. Мы остановимся на характерных проблемах, которые встречаются в практическом здравоохранении.

Диагностика пневмонии начинается с анализа жалоб обратившегося к врачу больного. На догоспитальном этапе важнейшим аспектом работы участкового терапевта, врача общей практики, семейного врача является умение отличить острое респираторное заболевание от воспаления легких. Наиболее драматические последствия вызывает раннее применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В первые сутки болезни врач может не услышать крепитации или хрипов и диагностировать ОРВИ. Плевритический болевой синдром может быть расценен как миозит. Все это подводит доктора к мысли о целесообразности назначения препарата, который снизит температуру, боль, облегчит страдания. Больному становится легче. Облегчается или снимается боль,

проходит лихорадка. Пациент может 3-4 дня «не тревожить» врача, но следом за этим следует катастрофа. Мы упускаем время своевременного начала рациональной антибактериальной терапии. Пневмонический процесс переходит из стадии прилива (в которую наиболее эффективны даже оральные антибиотики) в фазу «красного и серого опеченения».

Лейкоцитоз, активация белого кровяного ростка с палочкоядерным сдвигом влево, с появлением юных форм и даже промиелоцитов – все это направлено на борьбу с пневмоническим очагом в легком. Применение НПВС ослабляет эту реакцию. В экспертных случаях летальных исходов от пневмонии после применения НПВС анализ крови выявлял выраженную лейкопению. К осторожности в применении жаропонижающих и противовоспалительных средств подводит нас и полученный в лечении гриппа А H1N1 опыт, когда упущенные первые сутки привели к быстрому развитию респираторного дистресс-синдрома и необходимости дальнейшего ведения пациента в отделениях

интенсивной терапии. Чаще в этой ситуации оказывались пациенты, которые 2-4 дня не обращались к врачу и самостоятельно применяли современные симптоматические средства, отличающиеся быстрым наступлением облегчения и удобством применения в виде растворов с приятным вкусом.

Тот же 2009 год сделал предельно актуальной раннюю диагностику дыхательной недостаточности на этапе первичной диагностики пневмонии и других респираторных инфекций. Следует отдать должное педиатрам, в практике которых принято подсчитывать соотношение частоты сердечных сокращений и дыхания (в норме примерно 3:1). В терапевтической практике также должно настораживать врача увеличение частоты дыханий относительно пульса. Очень важно в этой ситуации использовать пульсоксиметр. У больного с клиникой острой респираторной инфекции выявление десатурации менее 90% является абсолютным показанием для госпитализации (при этом немедленно должно быть проведено рентгенологическое исследование, а лучше – РКТ).

Несколько лет назад мы встретились с другим фактом. В одном из районов республики заболеваемость пневмонией значительно выросла и превысила среднереспубликанское значение в 4 раза. После выезда экспертов и анализа медицинских карт было установлено, что рост заболеваемости пневмонией был зарегистрирован только в группе лиц пожилого возраста. Поиск причины привел специалистов в кабинет врача рентгенолога, который на основании двусторонних затемнений нижних полей легких, вызванных застойными явлениями, выставлял первичный диагноз «пневмония». Конечно, в ходе дообследования и лечения сердечными гликозидами и мочегонными средствами подтвердилось сердечное забо-

левание с признаками застоя. Но статистически факт заболевания пневмонией регистрировался.

Исключение туберкулеза является обязательным компонентом дифференциальной диагностики инфильтратов. Это обусловлено как высокой распространенностью этого микобактериоза, так и ростом распространенности лекарственной устойчивости микобактерий, делающих туберкулез смертельно опасной болезнью. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование с акцентом на бытовой или профессиональный контакт с больным туберкулезом, на выявлении классических признаков «чахотки» – снижение массы тела, аппетита, ночные поты, бледность кожных покровов, анисакория (зрачок шире на стороне инфильтрата), появление сосудистой подкожной сетки на грудной клетке на стороне инфильтрата и т.п. Выявление на рентгенограммах или РКТ инфильтратов в I, II и IV сегментах (реже в IX), требует фтизиатрической настороженности. Вероятность туберкулеза увеличивает наличие, наряду с инфильтратом, свежих очагов в легких, а также выявление деструкции в тени инфильтрата.

Исследование мокроты (бактериоскопия и посев) предусмотрено стандартами для больных с отсутствием эффекта от стартовой терапии в амбулаторных условиях, либо при пневмонии, требующей госпитализации [1]. Предельно важно, чтобы лаборатория подтвердила факт наличия мокроты, а не слюны пациента. То есть в мазке должны преобладать лейкоциты, а не эпителий ротовой полости. Если это условие не выполнено, то результаты микробиологического исследования утрачивают свою достоверность. Если выявление кислотоупорных микроорганизмов в любом случае будет свидетельствовать о бактериовыделении и вероятном туберкулезе, то выявление и высеивание зеленого

стрептококка, эпидермального стафилококка и грибов кандиды из слюны имеют малую практическую значимость, определение их чувствительности к антибиотикам лишено практической целесообразности. При исследовании мокроты редко высеивают несколько патогенов, важно, чтобы было установлено клинически значимое количество колоний-образующих единиц (10^6 и более).

Современные стандарты предусматривают бактериоскопию мокроты с окраской по Цилю-Нельсону на кислотоупорные микроорганизмы [2]. Следует заметить, что современные международные программы по борьбе с туберкулезом (DOTS+ и другие) ставят этот метод во главу диагностики туберкулеза. Если мокрота скудная, то целесообразно ее индуцировать с помощью небулизации 3-5% гипертонического раствора NaCl. Необходима осторожность при наличии бронхиальной гиперреактивности, бронхиальной астмы или ХОБЛ. При проведении диагностической бронхоскопии также необходима окраска полученного материала на кислотоупорные патогены.

Следует помнить о таком важном исследовании при тяжелой пневмонии, как исследование крови на стерильность. Чувствительность этого метода не слишком высока, но специфичность оправдывает это исследование. Если из крови будет высеян патоген, то именно он становится объектом дальнейшей терапии.

Проблемы у врача встречаются как при диагностике пневмонии, так и при ее лечении. Прежде всего, это время начала лечения – оно должно быть сведено к минимуму с момента постановки первичного диагноза. Во многих рекомендациях оно ограничено 4-8 часами. Чем меньше этот интервал, тем выше вероятность выживания больного.

Несмотря на то что алгоритмы антибактериальной терапии

Таблица 1. Выбор антибактериальных препаратов в соответствии с рекомендациями РРО и МАКМАХ 2010 года

Клиническая характеристика внебольничной пневмонии	Рекомендуемые группы антибактериальных средств
Лечение в амбулаторных условиях	
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие последние 3 месяца антимикробные препараты	Амоксициллин или Макролид ¹ (внутрь)
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие последние 3 месяца антимикробные препараты	Аминопенициллин/ингибитор β-лактамаз ± макролид или Новый фторхинолон ² (внутрь)
Лечение в условиях стационара	β-Лактам + макролид (в/в ³) или Новый фторхинолон ⁴ (в/в*)
Отделение общего профиля	
Отделение интенсивной терапии	β-Лактам + макролид (в/в) или Новый фторхинолон ⁴ + цефалоспорины III генерации ⁵

Примечания к таблице:

1 – азитромицин, кларитромицин и др.

2 – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин

3 – предпочтительная ступенчатая терапия; при стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение антибиотиков внутрь

4 – левофлоксацин, моксифлоксацин

5 – цефтриаксон, цефотоксим

прописаны достаточно четко, что отражает табл. 1, заимствованная из рекомендаций РРО и МАКМАХ 2010 года [3], продолжается практика нерациональной антибиотикотерапии пневмонии.

Современные оральные формы антибактериальных средств позволяют на амбулаторном этапе обходиться без инъекций, если состояние пациента не требует госпитализации. Множество РКИ доказали отсутствие преимущества внутримышечных инъекций. Исключение составляют случаи с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта и низкая комплаентность больного. При возможности предпочтение отдают препаратам с наименьшей кратностью приема в течение суток – это увеличивает вероятность приема больным полной назначенной дозы (например, азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин применяют один раз в день, есть формы азитромицина с однократным приемом на весь курс лечения). Если показана го-

спитализация, то внутривенное введение антибиотика является обязательным компонентом ступенчатой антибактериальной терапии, которая предусматривает последующий переход на оральные лекарственные формы. В этом ключе внимания заслуживают диспергирующиеся таблетки, которые улучшают переносимость и биодоступность антибиотика.

При внебольничной пневмонии антибиотиками выбора на сегодня могут быть бета-лактамы, «новые» макролиды и «респираторные» фторхинолоны. Существующее на первый взгляд тождество окружено вполне логичными клиническими положениями, которые позволяют сделать оптимальный выбор в каждом конкретном случае.

Простейший подход, повышающий вероятность успеха этиотропной терапии, основан на выявлении антибактериальных препаратов, которые пациент по любой причине получал в течение последних 3-6 месяцев. К сожа-

лению, на практике пациент сам применяет антибиотик, который недавно ему хорошо помог. Это увеличивает вероятность резистентности патогена к нему и снижает эффективность терапии.

Следующий фактор – наличие аллергии. Если выявлена аллергическая реакция на антибиотик ранее, то он и его аналоги не должны быть назначены. Если же реакция развилась в данный момент применения, то препарат следует отменить, даже если виден его антибактериальный эффект. Применение антигистаминных средств, а при тяжелой реакции и системных глюкокортикостероидов, не исключает отмены антибиотика и замены его на препарат другой группы с малой вероятностью перекрестной аллергии. Продолжение применения препарата «под защитой» антигистаминного препарата – крайне опасная практика. Если пациент не получит своевременно противоаллергическое средство, но примет антибиотик – аллергическая реакция

может принять самые тяжелые формы.

Следует также понимать целесообразность применения бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. Резистентность пневмококков не связана с выработкой бета-лактамаз и если их этиологическая значимость доказана, то применение клавулановой кислоты или сульбактама не дает дополнительных преимуществ. И, наоборот, если доказано присутствие в мокроте стафилококков, гемофильной палочки или моракселлы, то защита от бета-лактамаз необходима.

Нерациональное применение антибиотиков можно расценивать как ятрогению, сегодня это неконтролируемое употребление лекарственных препаратов, завтра – угроза резистентности возбудителей. Вследствие доступности и «популярности» у населения некоторых рецептурных средств в нашей стране пневмококк и гемофильная палочка стали резистентны к таким группам антибактериальных препаратов, как тетрациклины и сульфаниламиды. Широкое и необоснованное применение ципрофлоксацина в амбулаторной практике создает угрозу роста резистентности патогенов к другим фторхинолонам и, главное, лишает отделения интенсивной терапии серьезного антисинегнойного препарата. Применение ципрофлоксацина имеет достаточный спектр показаний и при внебольничной пневмонии допустимо только совместно с бета-лактамами, например, цефалоспорины III генерации. Столь же неоправданны при внебольничной пневмонии цефалоспорины III генерации с антисинегнойной активностью (например, цефоперазон, цефтазидим). В связи с угрозой роста резистентности синегнойной палочки при внебольничных инфекциях рекомендован к применению карбапенем, не обладающий активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* – эртапенем.

И, наконец, есть ряд препаратов, которые исключены из протоколов ведения внебольничной пневмонии ввиду нецелесообразности их использования. Это гентамицин – аминогликозид, который добавляют в элективные среды для выращивания пневмококка; то есть в отношении внебольничных патогенов он недостаточно эффективен и его спектр действия больше соответствует лечению внебольничной и аспирационной пневмонии. Цефалоспорины I генерации не входят в протоколы лечения внебольничной пневмонии ввиду узкого спектра их действия, их в роль в настоящее время сохраняется в превентивной антибиотикотерапии в плановой хирургии.

Определенную организационную проблему в настоящее время создает существующая классификация, включающая термин «внутрибольничная пневмония» [1]. Терапевты и пульмонологи понимают клиническую значимость этого термина, введение которого в классификацию пневмонии направлено на адекватный эмпирический выбор антибактериальных агентов, действующих на госпитальную флору, отличную от внебольничной. То есть необходимо ориентировать врача на борьбу со стафилококком, грамм-отрицательной флорой, анаэробами. Проблема организационного плана состоит в том, что постановка диагноза внутрибольничной инфекции вызывает соответствующую реакцию и штрафные санкции со стороны эпидемиолога. Поэтому на практике диагноз практически не ставится (но подразумевается) и чаще всего соответствует пневмонии тяжелого течения.

Вспышки гриппа, вызванные новыми штаммами этого вируса, потребовали переосмысления клинических и рентгенологических признаков изменений в легких при пандемическом

гриппе. Так, в начальном периоде стремительное нарастание теней, вплоть до субтотального затемнения, соответствует развитию респираторного дистресс-синдрома. Отсутствие быстрой положительной скариологической динамики при клиническом благополучии свидетельствует о высокой вероятности фиброза. При этих состояниях мы должны тщательно оценивать весь комплекс исследований – лабораторные признаки воспаления, сатурацию и даже параметры спирографии (лучше бодиплетизмографии – для верификации рестриктивного синдрома).

Лечение гриппозных и постгриппозных пневмоний стало предметом многих обобщений локального опыта в регионах России и создания клинических рекомендаций. Вполне очевидно, что на первое место выходят противовирусные средства, такие как осельтамавир, занамавир, ингавирин, тогда как антибактериальная терапия уходит на второй план, либо применяется при так называемых поздних пневмониях (2-3-я неделя от начала гриппа). В начале тяжелой гриппозной пневмонии прогноз определяется своевременным квалифицированным проведением вспомогательной легочной вентиляции, а на этапе разрешения – торможением фиброобразования (например, посредством назначения высоких доз N-ацетилцистеина).

Таким образом, необходимы постоянные образовательные программы по диагностике и лечению пневмоний для врачей переднего края здравоохранения и терапевтических стационаров. Самостоятельно информацию о ведении больных пневмонией можно получить на сайтах Российского (www.pulmonology.ru), Европейского (www.ersnet.org) респираторных обществ и МАК-МАХа (www.antibiotic.ru).

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Практическая медицина», 1(56), 2012

Место цефалоспоринов III поколения в лечении внебольничной пневмонии



Касенова С.Л.

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Внебольничные пневмонии относятся к числу наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. Так по данным А.Г. Чучалина (2006 г.), заболеваемость внебольничными пневмониями в России составляет 14–15%, или более 1 500 000 случаев в год. При этом на 1000 человек приходится от 1 до 11 случаев в молодом возрасте и 25–44 случаев в пожилом возрасте (Лазутина О. и др., 2008). В США по данным J. Cooke (1997), отмечается 4 000 000 случаев пневмоний в год, примерно 12 случаев на 1000 взрослых. В среднем это составляет около 600 000 госпитализаций в год, а в общей популяции населения пневмонии занимают 6-место среди причин смерти.

Основой этиотропной терапии внебольничных пневмоний являются антибактериальные препараты. Число имеющихся в настоящее время антибиотиков в арсенале терапевта превышает сотни наименований. Это препараты группы пенициллинов, макролидов, цефалоспоринов, аминогликозидов, тетрациклинов, карбапенемов, фторхинолонов и т.д. Каждый класс антибиотиков имеет свои особенности действия и эффективности. Однако и сегодня проблема рациональной антибактериальной терапии остается актуальной.

Целью настоящей работы было изучение эффективности антибактериального препарата группы цефалоспоринов 3 поколения – Цеф III, цефтриаксон (Santo member of Polpharma group) в лечении больных внебольничной пневмонией.

Материал и методы

Мы наблюдали 20 пациентов с внебольничной пневмонией. При обращении они жаловались

на кашель со слизисто-гнойной мокротой (75%), повышение температуры тела выше 38°

При сборе анамнеза нами была установлена связь начала болезни с переохлаждением, простудой либо переутомлением у 16 пациентов (80%). Следует обратить внимание на то, что 1/3 пациентов около 2-3 недель до поступления в стационар лечились амбулаторно по поводу острой респираторной инфекции.

При осмотре больных цианоз лица отмечен у 8 (40%), влажность кожных покровов спины – у 12 (60%) пациентов. Перкуторно притупление легочного звука в местах локализации патологического процесса выявлено у 11 (55%) больных. Аускультативная картина в легких отличалась полиморфностью, поскольку помимо крепитации и локального выявления участков влажных мелкопузырчатых хрипов (у 14 пациентов), у лиц с сопутствующим хроническим бронхитом выслушивались сухие свистящие хрипы с обеих сторон.

По данным лабораторного исследования крови у 40% обследованных лиц определен лейкоцитоз выше $10 \times 10^9/\text{л}$, палочко-ядерный сдвиг более 6% – у 35%, ускорение СОЭ более 20 мм рт.ст. – у 60% больных. Общий анализ мокроты показал наличие гнойной мокроты у 16 (80%) пациентов, кокковая флора выявлена у 9 (45%). Более информативным было бактериологическое исследование мокроты, позволившее идентифицировать возбудителя. Так, у 4 пациентов был высеян стрептококк гемолитический, у 3 – стафилококк, у 2 – гемофильная палочка.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявило наличие инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого у 8 (40%), левого легкого – у 4 (20%), двустороннее поражение легких – у 6 (30%) больных. Для уточнения диагноза 5 пациентам была назначена компьютерная томография органов грудной клетки, которая подтвердила локализацию и распро-

Таблица.

Характеристика	Число пациентов	%
Мужчин	8	40
Женщин	12	60
Возраст	38,3 ± 3,2	
Кашель со слизисто-гнойной мокротой	17	85
Потливость, слабость	12	60
Свистящее дыхание	11	55
Боли в груди	9	45
Одышка	8	40
Повышение температуры тела выше 38°	10	50

страненность патологических изменений в легочной ткани. Проведение компьютерной томографии показано при атипичных пневмониях, обструктивном бронхите и прикорневой пневмонии, торпидном течении болезни.

Исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии показало наличие рестриктивных изменений у 10 (50%), обструктивных – у 4 (20%), смешанных у 6 (30%) больных. При этом показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у обследованных нами пациентов снижался значительно в среднем от 65 до 45%.

Лечение заболевания проводилось согласно рекомендациям Российского Респираторного общества (2007 г.) и включало назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, к которым относятся цефалоспорины III поколения. Обследованным нами пациентам был назначен цефалоспорины 3-й генерации – препарат Цеф III, цефтриаксон (Santo member of Polpharmagroup) в дозе 1,0-2,0 г/сут парентерально. Продолжительность антибактериальной терапии у наших больных составила от 8 до 14 дней в зависимости от течения заболевания, дина-

мики клинических и лабораторно-инструментальных показателей.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты проведенного лечения у 20 пациентов с внебольничной пневмонией антибактериальным препаратом Цеф III показали, что нормализация температуры тела у 15 (75%) пациентов произошла на 3-й день от начала антибактериальной терапии, уменьшение симптомов интоксикации в виде слабости, потливости, одышки отмечено у большинства больных к концу 1-й недели пребывания в стационаре. При аускультации установлено исчезновение крепитации и влажных мелкопузырчатых хрипов в местах локализации патологического процесса на 6-12-ые дни болезни, сухих рассеянных хрипов к концу 1-й недели лечения. Нормализация показателей спирометрии определена у 14 больных в виде повышения ЖЕЛ до 75% и более, тенденция к нормализации ОФV₁ и индекса Тиффно наблюдалась у 60% пациентов.

Положительная динамика рентгенологических изменений в виде рассасывания инфильтративных изменений в легких

отмечена к концу срока стационарного лечения у подавляющего числа обследованных нами пациентов. Побочные действия от применения Цеф III в виде появления жидкого стула наблюдались у 2 пациентов и были быстро устранены назначением пробиотиков.

Обычно в начале лечения, когда возбудитель еще неизвестен, лечение заболевания носит эмпирический характер и направлено против наиболее вероятных возбудителей. У больного пневмонией бактериологическое исследование мокроты методом посева позволяет идентифицировать возбудителя и оценить его чувствительность к антибиотикам. Поэтому в дальнейшем проводилась коррекция терапии в соответствии с результатами бактериологического исследования мокроты. В этом случае речь идет о проведении наиболее правильной – рациональной антибактериальной терапии.

В настоящее время цефалоспорины занимают важное место в лечении внебольничных пневмоний. Они являются антибиотиками широкого спектра действия, оказывающими бактерицидное действие на микробную клетку, и принадлежат к разряду β-лактамов антибио-

тиков, таких как пенициллины, карбапенемы и некоторые другие препараты. Особенностью этих препаратов является их малотоксичность. В схемах начальной эмпирической терапии внебольничных пневмоний важное место отводится цефалоспориновым антибиотиками III поколения, поскольку они:

- имеют широкий спектр антимикробной активности, хорошие фармакокинетические характеристики, низкую токсичность и хорошую переносимость;
- хорошо сочетаются с другими антибактериальными лекарствами;
- удобны в применении и дозировании (возможно в/м или в/в введение с интервалами 8-12 ч).

В процессе клинических испытаний и практического использования выявлена преимущественная активность разных цефалоспоринов в отношении тех или иных микроорганизмов. Поэтому в зависимости от спектра антимикробной активности цефалоспорины разделяют на 4 поколения.

Препараты I поколения лучше действуют на грамм (+) микроорганизмы (стафилококки, *Str. Pneumonia*, *Str. Pyogenes*) и слабее – на грамм (-). Однако они легко подвергаются гидролизу β -лактамазами.

Цефалоспорины II поколения по сравнению с препаратами I поколения более активны в отношении грамм (-) бактерий (*H. influenzae*, *M. cattaralis*, *S. Aureus*). Они примерно в равной степени влияют на грамм-положительную и грамотригательную флору. Кроме того, эти препараты более устойчивы к действию β -лактамаз.

Цефалоспорины III поколения, по-видимому, можно с наибольшим правом называть антибиотиками широкого спектра действия. Они активны преимущественно в отношении



грамм (-) микроорганизмов (стрепто-/пневмококков), а антистафилококковая активность у них невысока. Цефалоспорины III поколения обладают более высокой устойчивостью к β -лактамазам. Эффективным цефалоспорином отечественного производства широкого спектра действия с хорошим профилем безопасности является препарат Цеф III. У него хорошо выражена активность против стрептококков (включая пневмококки), стафилококков, а также против широкого круга грамм-негативных бактерий (менингококки, гемофильная палочка). Цефтриаксон входит в стандарты антибактериальной терапии пневмоний, поскольку он эффективен в отношении как пневмококка, так и гемофильной палочки. Его используют при неэффективности амоксициллина или при тяжелом течении заболевания, наряду с защищенными пенициллинами, когда целесообразно парентеральное введение препаратов.

Заключение

Результаты проведенного нами лечения у 20 пациентов с внебольничной пневмонией показали хороший клинический эффект препарата Цеф III, цефтриаксон (Santo member of Polpharma group) в виде нормализации клинических, лабораторно-инструментальных показателей к концу срока стационарного лечения.

Правильный выбор антибиотика, основанный на результатах бактериологического исследования мокроты обеспечивает эрадикацию возбудителя заболевания и является гарантом эффективного лечения.

При проведении эмпирической антибиотикотерапии необходимо выбрать препарат с максимально широким спектром действия, оказывающий бактерицидное действие, имеющий подтверждение клинической эффективности по данным доказательной медицины

Список литературы
находится в редакции

Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности препарата АСКОРИЛ Экспекторант в лечении кашля в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан



Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Еремекбаева Б.А.,
Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А., Омаров Е.А.
ЧУ «Центр наук о жизни» Назарбаев Университета, г. Астана
Карагандинский государственный медицинский университет
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия
Медицинский центр «Коктем-3», г. Костанай
Представительство фармацевтической компании «Гленмарк», г. Алматы

Известно, что кашель принадлежит к числу симптомов, наиболее часто встречающихся во врачебной практике. Среди причин, заставляющих пациентов обращаться к врачу, он находится на пятом месте, а среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы, на первом [1]. При этом следует учитывать, что большая часть пациентов проводит самолечение этого симптома и лишь при неудаче обращаются к врачу.

По статистике, к врачу обращаются примерно 20% всех заболевших ОРВИ. Эти обращения обусловлены преимущественно резистентностью кашля к домашним средствам и/или купленным безрецептурным средствам, употребляемым пациентами, а также значительной длительностью кашля, заметно превышающей по времени ожидаемую продолжительность заболевания [2].

В качестве противокашлевых средств используются множество препаратов, влияющих на частоту, интенсивность и характер кашля [3]. При, казалось бы, большом выборе противокашлевых препаратов, ситуация с наличием доказательств их эффективности совершенно неблагоприятна [4]. Подавляющее большинство безрецептурных противокашлевых препаратов по данным Кокрановских систематических обзоров не имеют отличий по клинической эффективности от

плацебо, как у детей, так и у взрослых [5]. Кроме доказанного эффекта группы опиоидных средств, существуют лишь небольшие клинические свидетельства полезности использования гвайфенизина, бромгексина и ацетилцистеина при вариантах кашля, связанных с инфекциями верхних дыхательных путей [6].

Выбор конкретных лекарственных средств зависит от клинических и патогенетических особенностей заболевания, особенно возрастных особенностей формирования кашлевого рефлекса, а также от фармакологических характеристик самих препаратов. Так, целью назначения противокашлевой терапии у детей раннего возраста является преимущественно разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и усиление тем самым эффективности кашля. Таким образом, эффективность противокашлевой терапии заключается, по

сути, в усилении кашля при условии перевода его из сухого непродуктивного во влажный и продуктивный. Это в конечном счёте, и приводит к восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой и выключению кашлевого рефлекса [7]. С увеличением возраста в основе развития кашля значительно большую роль играет бронхоспазм, что естественно должно учитываться при выборе терапии [8]. У взрослых потребность в снижении адгезивности мокроты и снятия гипертонуса бронхов выражена примерно в равной степени [9]. Эти соображения по поводу формирования кашля собственно и лежат в основе многолетней и многовековой традиции использования комбинированных лекарственных противокашлевых средств.

Одним из таких препаратов является АСКОРИЛ Экспекторант (сироп), в состав которого входят

бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол и ментол (в составе сиропа).

Сальбутамол является одним из самых безопасных бронходилататоров – селективным β_2 -агонистом. Помимо этого он стимулирует мукоцилиарный клиренс – секрецию слизи и активность реснитчатого эпителия. Тормозит выброс медиаторов из тучных клеток и базофилов, устраняет антигензависимое подавление мукоцилиарного клиренса и выделение факторов хемотаксиса нейтрофилов [10].

Бромгексин гидрохлорид оказывает муколитическое и отхаркивающее действие посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты. Кроме того стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов, продуцирующих сурфактант, который обеспечивает стабильность альвеол в процессе дыхания, защиту от неблагоприятных факторов, а также улучшение реологических свойств бронхиальной слизи (уменьшение адгезивности, формирование двух фаз бронхиальной слизи – золя и геля), способствующих лучшей ее экспекторации [11].

Гвайфенезин – отхаркивающее средство. Стимулирует секрецию жидких частей бронхиальной слизи (нейтральные мукополисахариды), повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи. Уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, снижает ее вязкость, увеличивает объем мокроты и облегчает эвакуацию из дыхательных путей. Важным дополнительным эффектом гвайфенезина является его мягкое успокаивающее действие [12, 13].

Ментол – местнораздражающее средство. Мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает антисептическими свойствами, восстанавливает функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов. Раздражающий (отвлекающий) эффект способствует понижению болевых ощущений [14].

Все компоненты обладают синергическим действием, улучшая

мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию бронхиальной слизи и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного бронхиального секрета и уменьшение/прекращение кашля [15].

Терапевтические эффекты препарата Аскорил достаточно полно описаны в ряде клинических исследований открытых и рандомизированных, проведенных в России, Индии и других странах. По данным проведенных исследований у пациентов с различными заболеваниями органов дыхания (ОРВИ, острый и хронический бронхит, бронхиальная астма, ХОБЛ, пневмония), была отмечена высокая эффективность препарата (78-96%) [16, 17, 18].

В настоящем сообщении описываются результаты многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности применения комплексного препарата АСКОРИЛ Экспекторант («Гленмарк») для лечения кашля у взрослых пациентов в Республике Казахстан и Республике Узбекистан.

Материал и методы

Неинтервенционное клиническое многоцентровое исследование было проведено в 2011-2012 гг. в поликлиниках и семейных врачебных амбулаториях городов Казахстана: Астана, Алматы, Караганда, Шымкент, Актобе, а также в поликлиниках Узбекистана – г. Ташкент. Клиническое исследование одобрено и зарегистрировано в Регистре клинических исследований КИН РК №006-2011 в Республике Казахстан и проведено среди взрослых; в Республике Узбекистан – взрослые и дети.

Врачи на амбулаторном приеме заполняли специально разработанные для данного исследования анкеты, внося данные дважды – при назначении препарата Аскорил и при его отмене.

Критерии включения в исследование:

- наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании;

- возможность лечения в амбулаторных условиях;
 - обязательное наличие у больного диагноза ОРВИ, острого бронхита, обострения хронического бронхита или ХОБЛ (I-II степени тяжести по классификации ХОБЛ), бронхиальной астмы, внебольничной пневмонии;
 - наличие/усиление кашля с отделением мокроты или без нее.
- Критерии исключения:
- состояние, требующее госпитализации;
 - подтвержденная или предполагаемая непереносимость компонентов препарата Аскорил;
 - диагностированные/установленные ранее заболевания органов дыхания (туберкулез, саркоидоз, рак легкого, аллергические заболевания и др.), декомпенсированный сахарный диабет, тахикардия, тиреотоксикоз, глаукома, выраженная печеночная и почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, период беременности и грудного вскармливания;
 - прием теофиллина, ингибиторов МАО, β -блокаторов, диуретиков, системных глюкокортикостероидов, противокашлевых препаратов.

Были запланированы 2 визита: 1-й – первичный прием у врача (осмотр, обследование, выдача препарата, заполнение анкеты), 2-й – завершающий прием у врача (осмотр, обследование, заполнение анкеты).

Предварительно следует указать, что общепринятые методики оценки эффективности противокашлевых препаратов в значительной степени полагаются на субъективные подходы и используют системы условных единиц оценки кашля [19]. Этому мы и следовали в своей работе. Оценивалось общее состояние, температура тела, интенсивность кашля и объем мокроты у пациентов перед назначением препарата Аскорил и при повторном осмотре. Оценка интенсивности дневного и ночного кашля проводилась по 5-балльной шкале.

Количество мокроты оценивали по следующей шкале: мокроты нет – 0 баллов, умеренное количество (до 5 мл) – 1 балл, большое количество (15 мл и более) – 2 балла.

В Казахстане в исследование были включены 9 312 пациентов: 5349 – мужского пола, 3963 – женского пола в возрасте от 18 до 78 лет. Распределение по нозологическим формам выглядело следующим образом (табл. 1).

ТВ Узбекистане в исследование были также включены 7000 амбулаторных пациентов в возрасте от 3-х до 70 лет: мужчин – 3852 (55,1%), женщин – 3148 (44,9%). Распределение больных по заболеваниям: ОРВИ и ОРЗ – 2140 человек (30,5%), больные с острым бронхитом – 2241 (32%), катар верхних дыхательных путей – 530 (7,5%), больные с трахеобронхитом – 398 (5,6%), другие диагнозы – 480 (6,8%). Среди пациентов было 1 349 детей, из них дети до 7 лет составили 616 (39,4%), 7-16 лет – 733 (46,8%).

Всего в настоящем сообщении анализировались результаты использования препарата Аскорил у 16 312 пациентов.

Дозировка препарата Аскорил для взрослых и детей старше 12 лет составляла по 10 мл сиропа 3 раза в день, для детей в возрасте от 6 до 12 лет сироп Аскорил назначается по 5-10 мл 3 раза в день, до 6 лет сироп Аскорил Экспекторант назначается по 5 мл сиропа 3 раза в день.

Эффективность препарата АСКОРИЛ
Экспекторант при ОРВИ (%)

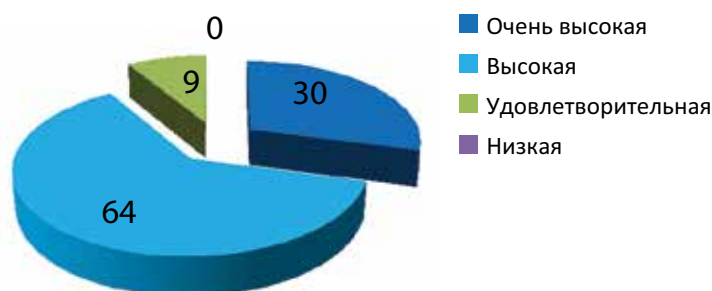


Рисунок 1. Субъективная оценка эффективности препарата Аскорил в лечении кашля при ОРВИ

Результаты и обсуждение

Изменения симптомов ОРВИ (8 587 пациентов) при назначении препарата Аскорил представлены в табл. 2.

Среди пациентов с диагнозом ОРВИ на частый, выраженный кашель (3-4 балла), сопровождающийся выделением умеренного количества мокроты на протяжении дня, жаловались 88,1% больных. В большинстве случаев это сопровождалось субфебрильной температурой и другими типичными для вирусной респираторной инфекции симптомами. Средняя продолжительность приёма Аскорил взрослыми и детьми составила $3,9 \pm 0,3$ дня. При этом облегчение кашля подавляющее большинство пациентов отмечали уже на вторые сутки лечения. При повторном осмотре состояние пациентов принципиально улучшилось,

кашель фактически прекратился. При повторном осмотре только у 10 взрослых пациентов и 9 детей были зафиксированы жалобы на умеренный кашель. Не были установлены нежелательные лекарственные реакции на применение препарата АСКОРИЛ Экспекторант.

Субъективная оценка лечащих врачей эффективности препарата АСКОРИЛ Экспекторант при ОРВИ показана на рис. 1.

Как видно, только 9% врачей оценили эффект АСКОРИЛ Экспекторант как удовлетворительный, не было и одного зафиксированного случая низкой оценки эффективности. Случаев неэффективного использования препарата АСКОРИЛ Экспекторант не было отмечено.

В Узбекистане 3% врачей оценили эффект Аскорил как удовлетворительный, не было ни одного

Таблица 1. Исследуемая группа пациентов

Диагноз	Взрослые 18-78 лет	
	Мужского пола	Женского пола
ОРВИ	3 260	3 085
Острый бронхит	1382	616
Обострение хронического бронхита или ХОБЛ	650	234
Внебольничная пневмония	52	24
Бронхиальная астма	5	4

Таблица 2. Клиническая эффективность препарата Аскорил при ОРВИ

Состояние	Температура	Тяжесть дневного кашля (усл.ед)	Тяжесть ночного кашля (усл.ед)	Объём мокроты (усл. ед)
Исходное, до применения препарата	$36,9 \pm 1,5$	$3,6 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,02$
После завершения лечения	$36,7 \pm 0,9$	$0,2 \pm 0,01$	0	0

Таблица 3. Клиническая эффективность препарата Аскорил при остром бронхите

Состояние	Температура	Тяжесть дневного кашля (усл.ед)	Тяжесть ночного кашля (усл.ед)	Объём мокроты (усл. ед)
Исходное, до применения препарата	37,3±1,9	4,2 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,4 ± 0,2
После завершения лечения	36,7±2,1	0,3 ± 0,06	0,02 ± 0,007	0

Таблица 4. Клиническая эффективность препарата Аскорил у пациентов с обострением хронического бронхита или ХОБЛ

Состояние	Температура	Тяжесть дневного кашля (усл.ед)	Тяжесть ночного кашля (усл.ед)	Объём мокроты (усл. ед)
Исходное, до применения препарата	37,4±1,7	4,2 ± 0,2	4,0 ± 0,1	2,4 ± 0,4
После завершения лечения	36,9 ± 0,1	0,5 ± 0,02	0,3 ± 0,04	0,7 ± 0,08

зафиксированного случая низкой оценки эффективности, 36% врачей оценили эффект препарата как очень высокий и 61%, как высокий. Случаев неэффективного использования препарата Аскорил не было отмечено.

Пациентов с диагнозом острый бронхит было 2 864 человек. Динамика симптоматики в процессе лечения показана в табл. 3.

Средняя продолжительность приёма АСКОРИЛ Экспекторант при остром бронхите составила 5,0±0,2 дня. Положительная динамика наблюдалась со вторых суток приёма препарата. Данные представлены в табл. 3. К моменту повторного осмотра частый кашель оставался у 4 человек, а редкий кашель у 29 пациентов. Нежелательные лекарственные реакции не были отмечены.

Оценка эффекта исследуемого препарата врачами Казахстана и Узбекистана была очень сходна и показана на рис. 2.

Очевидно, что при остром бронхите подавляющее большинство врачей оценивают эффект АСКОРИЛ Экспекторант как «высокий» или «очень высокий».

Обострение хронического бронхита или ХОБЛ также служило поводом для назначения препарата АСКОРИЛ Экспекторант, в исследовании пациентов с таким диагнозом было 884. Характеристика исходного состояния этих пациентов дана в табл. 4.

Как видно, у большинства пациентов обострение основного за-

Эффективность препарата АСКОРИЛ Экспекторант при остром бронхите (%)

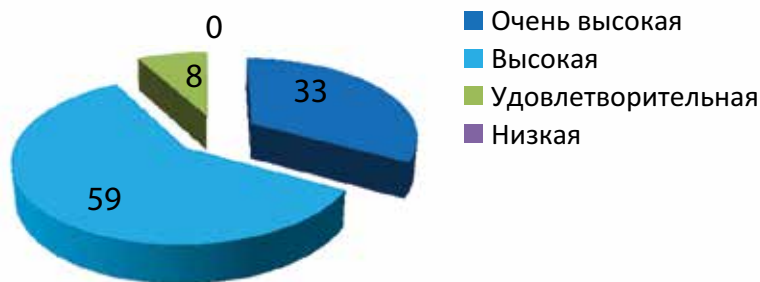


Рисунок 2. Субъективная оценка эффективности препарата АСКОРИЛ Экспекторант в лечении кашля при остром бронхите

болевания сопровождалось частым кашлем, снижающим дневную активность и частым ночным кашлем, мешающим сну, объём отделяемой мокроты был существенным или большим у основной массы пациентов. Продолжительность приёма АСКОРИЛ Экспекторант в этом случае составила 7,3±0,9 дня. В большинстве случаев был получен положительный эффект. Ни в одном случае не было зафиксировано появления нежелательных лекарственных реакций.

Из данных таблицы можно видеть, что использование АСКОРИЛ Экспекторант в комплексной терапии приводит к уменьшению выраженности кашлевого симптома, особенно заметно снижение ночного кашля и уменьшение объёма отделяемой мокроты.

Мнение врачей относительно эффективности АСКОРИЛ Экспекторант показано на рис. 3. Большинство врачей расценивают

АСКОРИЛ Экспекторант как высокоэффективный препарат.

Результаты использования препарата АСКОРИЛ Экспекторант, полученные в Узбекистане, отдельно анализировались по критериям «тяжесть кашля» и «объём мокроты» независимо от возраста пациента и диагноза заболевания. В табл. 5 приведена исходная характеристика синдрома кашля.

Изучение оценки кашля до лечения: до лечения у наибольшего количества больных (57,1%) наблюдалось более чем 2 периода кашля. Частый кашель с сохранением повседневной деятельности днем был у 1255 больных (17,9%). Частый кашель в течение дня наблюдался у 303 больных (4,3%). Что касается ночного кашля, в разной степени тяжести, его регистрировали у 100% больных.

Изменение характера кашля после лечения можно определить по данным табл. 6.

Как видно, применение АСКОРИЛ Экспекторант значительно изменило характер кашля, причём у 84% днем и 82% больных ночью он отсутствовал. Один эпизод кашля днём был у 2,4% больных, а ночью 1,81%, 2 периода кашля наблюдались днём у 1,6% больных, ночью у 1,35% больных. После лечения частый кашель днём наблюдался почти у 11,7% больных, тогда как до лечения частый кашель был у 22,2% больных. Значит эффективность лечения АСКОРИЛ Экспекторант в группе, где наблюдался частый кашель, составила 50%. В группе с кашлем более в 2 периода до лечения кашель наблюдался днём у 77,8% больных, а после лечения эпизоды кашля были у 4% больных, что доказывает эффективность применения АСКОРИЛ Экспекторант при частых эпизодах кашля.

Известно, что оценка объёма выделенной мокроты до лечения характеризует степень воспаления бронхов и обструкцию, значит и тяжесть болезни. Мокрота выделялась у 3674 больных (52,1%), причём значительный объём мокроты выделялся у 922 больных (13,1%). После лечения у 94% больных мокрота отсутствовала, у 6% больных



Рисунок 3. Субъективная оценка эффективности препарата АСКОРИЛ Экспекторант в лечении кашля при остром бронхите

присутствовала в минимальном количестве.

Мнение врачей по поводу эффективности применения препарата АСКОРИЛ Экспекторант в Узбекистане очевидно сходно с таковым в Казахстане. Так, врачи Узбекистана отмечают преимущественно очень высокую эффективность – значительное снижение кашля с 1 дня приема АСКОРИЛ Экспекторант с полным прекращением кашля на 3 день, отсутствие субъективных жалоб, аускультативные данные в норме. Такую оценку дали 80,6% врачей, участвовавших

в исследовании. Высокую оценку исследователя – снижение кашля с 1 дня приема препарата АСКОРИЛ Экспекторант, полное прекращение кашля на 6-8 день терапии дали 16% исследователей. Как видно, эффективность суммарно составила 96%. Оценки «удовлетворительно, низко и без эффекта» – вообще не были отмечены исследователями.

Также интерес представляет и описание эффективности использования препарата АСКОРИЛ Экспекторант при пневмонии и бронхиальной астме. В рамках исследования было 23 случая исполь-

Таблица 5. Общая оценка тяжести кашля до лечения (когорта пациентов в Узбекистане)

	Симптом	День (абс,%)		Ночь (абс,%)	
0	Днем кашель отсутствует	-	-	721	10,3%
1	Короткий период кашля	1450	20%	5208	74,4%
2	Более чем 2 периода кашля	3992	57,1%	616	8,8%
3	Частый кашель с сохранением повседневной деятельности	1255	17,9%	455	6,5%
4	Частый кашель, мешающей повседневной деятельности	303	4,3%	-	-
5	Изматывающий кашель	-	-	-	-

Таблица 6. Общая оценка тяжести кашля после лечения (когорта пациентов в Узбекистане)

	Симптом	День (абс,%)		Ночь (абс,%)	
0	Кашля нет	5907	84,3%	5798	82,8%
1	Короткий период кашля	168	2,4%	127	1,81%
2	Более чем 2 периода кашля	112	1,6%	95	1,35%
3	Частый кашель с сохранением повседневной деятельности	581	8,3%	980	14,0%
4	Частый кашель, мешающей повседневной деятельности	238	3,4 %	-	-
5	Изматывающий кашель	-	-	-	-

зования препарата АСКОРИЛ Экспекторант при бронхиальной астме у детей и 9 случаев у взрослых пациентов. Длительность использования препарата АСКОРИЛ Экспекторант составила 4,2 суток у детей и 4,8 суток у взрослых до получения существенного эффекта прекращения кашля. Эффект оценён в 9 случаях как очень высокий, в 10 – как высокий, в 4 – удовлетворительный. У взрослых пациентов эффект АСКОРИЛ Экспекторант при астме оценён в 6 случаях как очень высокий, в 2 – как высокий.

В 19 случаях использовался АСКОРИЛ Экспекторант при пневмонии у детей. Длительность использования препарата АСКОРИЛ Экспекторант – 6,6 суток. Эффект оценён в 5 случаях как очень высокий, в 12 – как высокий, в 2 – удовлетворительный.

В комплексной терапии внебольничной пневмонии у пациентов после 18 лет, наряду с антибиотиками в 76 случаях (34 и 42, соответственно женщины и мужчины) применяли АСКОРИЛ Экспекторант. Средняя продолжительность приёма АСКОРИЛ Экспекторант – $6,1 \pm 0,3$ дня. В анкетах врачи отметили, что считают противокашлевой эффект высоким или очень высоким в 92% случаев и только в 8% оценивали как «удовлетворительный».

Таким образом, результаты исследования в целом, по двум странам демонстрируют очень высокую эффективность и безопасность использования препарата АСКОРИЛ Экспекторант.

Результаты, полученные в условиях нашего наблюдения, хорошо согласуются с результатами других исследований. Так, результаты достаточно крупного исследования (768 пациентов под контролем 81 врача общей практики или педиатра) продемонстрировали, что АСКОРИЛ Экспекторант является эффективным средством в борьбе с кашлем и одышкой, а также обеспечивает снижением объёма мокроты при хроническом бронхите и ХОБЛ. Никаких серьёзных побочных эффектов отмечено не было. Индийская национальная исследовательская группа заклю-

чает, что АСКОРИЛ Экспекторант является весьма эффективным при лечении кашля, ассоциированного с инфекциями дыхательных путей и ХОБЛ [16].

Было проведено изучение сравнительной эффективности и безопасности АСКОРИЛ Экспекторант и безрецептурных противокашлевых препаратов, включая Амброксол и фитопрепараты. Оценивались интенсивность кашля и одышки, объём мокроты. Врачей просили оценить эффективность терапии, а пациенты оценивали приемлемость терапии. Было отмечено, что улучшение и облегчение симптомов наступало почти немедленно в группе, где использовали АСКОРИЛ Экспекторант. 96% врачей оценили АСКОРИЛ Экспекторант как «очень высокоэффективный, либо высокоэффективный» и только 34% врачей оценили другие противокашлевые препараты, как имеющие «высокую» или «очень высокую эффективность». 96% пациентов оценили приемлемость АСКОРИЛ Экспекторант как «высокую» или «хорошую», в то время как только 24% поставили такую же оценку другим препаратам. Исследователи считают, что АСКОРИЛ Экспекторант превосходит другие противокашлевые препараты при лечении кашля, связанного с респираторными инфекциями [20].

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование с двойным слепым контролем на 426 пациентах с продуктивным кашлем сравнивало в течение 7 дней лечения эффективность фиксированных комбинаций – сальбутамол 2 мг + бромгексин 8 мг + гвайфенезин 100 мг (группа А) или сальбутамол 2 мг + гвайфенезин 100 мг (группа В) или сальбутамол 2 мг + бромгексин 8 мг (группа С). Отличная эффективность (44,4%) зарегистрирована в группе АСКОРИЛ Экспекторант (группа А), более низкая (14,6%) в группе В и ещё ниже (13%) в группе С [21]. Эти данные позволяют говорить об эффекте потенцирования эффекта отдельных компонентов препарата АСКОРИЛ Экспекторант.

Заключение

До настоящего времени медикаментозное лечение кашля невозможно считать оптимальным, предпочтения в выборе противокашлевых препаратов основываются главным образом на субъективных мнениях экспертов, а не на доказательствах [22]. На этом фоне выгодно выделяется препарат АСКОРИЛ Экспекторант, эффективность и безопасность которого подтверждены методами доказательной медицины, а также получили высокую субъективную оценку врачей и пациентов. Есть все основания утверждать, что правильный выбор в пользу АСКОРИЛ Экспекторант и рациональное применение этого лекарственного средства при кашле может существенно повысить эффективность основного лечения.

Таким образом, результаты многоцентрового неинтервенционного клинического исследования, включавшего 16 312 пациентов в городах Казахстана и Узбекистана позволяющие утверждать следующее:

- препарат АСКОРИЛ Экспекторант («Гленмарк») в стандартной дозе является высокоэффективным лекарственным средством с тройным механизмом патогенетического действия для лечения кашля при ОРВИ, остром бронхите у детей после 3 лет и взрослых до 78 лет, а также при обострении хронического бронхита или ХОБЛ (I-II степени тяжести по классификации ХОБЛ) у взрослых. Большинство пациентов отмечают противокашлевый эффект после первых суток применения;
- применение препарата АСКОРИЛ Экспекторант («Гленмарк»), не сопровождается появлением нежелательных лекарственных реакций, пациенты хорошо переносят стандартные дозы;
- 91% врачей, назначавших препарат АСКОРИЛ Экспекторант («Гленмарк»), оценивают этот препарат как высокоэффективный.

Список литературы находится в редакции

АСКОРИЛ® Экспекторант

Инструкция для специалистов



УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 21 января 2013 г. №75

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 бронхо-легочные 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 назначают по

10 мл (2 чайных 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 активным и вспомогательным веществам препарата
- одновременное применение противокашлевых средств, неселективных блокаторов бета-адренорецепторов, ингибиторов МАО
- тахикардия, миокардит, пороки сердца
- сахарный диабет
- язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения)
- желудочное кровотечение
- гипертиреоз
- глаукома
- беременность, период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Другие бета₂-адреномиметические средства и теofilлин 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. Не рекомендуется применять препарат одновременно с такими неселективными блокаторами бета-адренорецепторов, как пропранолол. Входящий в состав препарата Аскорил Экспекторант сальбутамол не рекомендуется пациентам, которые получают ингибиторы моноаминоксидазы. Диуретики и препараты глюкокортикостероидов усиливают гипокалиемический эффект сальбутамола.

Особые указания

С осторожностью назначают при гипертиреозе, 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

Руководство по ведению взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей

European society of clinical microbiology and infectious diseases (Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний)

В 2005 году Европейское респираторное общество (ERS) совместно с Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) опубликовали Руководство по ведению взрослых пациентов с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей [1]. Этот документ основывался на данных из научных источников, опубликованных до конца 2002 года. При создании настоящего руководства мы включили обновленную информацию (публикации с 2002 по май 2010 года). Спонсорами рабочей группы стали ERS и ESCMID. Цель нашей работы – предоставить научно обоснованные рекомендации для решения наиболее часто возникающих вопросов при лечении взрослых пациентов с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей (ИНДП). Следовательно, целевая аудитория – это все, кто сталкивается с лечением взрослых пациентов с ИНДП в своей ежедневной практике.

Настоящий сокращенный вариант Рекомендаций включает только утверждения и собственно рекомендации из полного руководства. Гораздо более подробный документ, включающий не только детальную информацию о каждой рекомендации, но и информацию о каждом процитированном источнике и уровне рекомендации, доступен на веб-сайтах ERS и ESCMID. Оба документа состоят из следующих разделов: этиология (информация о возбудителе, его резистентности к антибиотикотерапии и фармакодинамика), собственно рекомендации (охватывают амбулаторное ведение пациентов, внутрибольничное лечение, включая лечение внебольничной пневмонии, обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и обострения бронхоэктатической болезни) и профилактика. Цель настоящего документа – предоставление информации о лечении ИНДП, что подразумевает предоставление информации о ведении пациентов с точки зрения лечения инфекции. Так, например, применение стероидов или бронходилататоров при лечении ХОЗЛ, не связанное с лечением инфекционной составляющей обострения, в данном Руководстве не рассматривается.

Так как настоящий документ является обновлением исходного, не повторяет его, то при необходимости изучить источники мы рекомендуем читателю обратиться к оригиналу [1].

Терминология

Область применения настоящего Руководства – ведение взрослых пациентов с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей. Как будет видно в ходе дальнейших объяснений, довольно трудно точно дифференцировать болезни из группы заболеваний нижних дыхательных путей. При отсутствии согласованных определений этих синдромов настоящее Руководство должно использоваться в тех случаях, когда, по мнению клинициста, имеет место заболевание нижних дыхательных путей. Все нижеприведенные определения являются ориентирами для практикующего врача при постановке диагноза, а не базой для постановки абсолютно точного диагноза. Приведенные ниже определения прагматичны и основаны на синтезе данных из имеющихся исследований. Их первичная цель – простота применения в клинической практике, что достигнуто за счет научной точности. Однако эти определения не являются взаимоисключающими, а наоборот – объединяют все случаи, которые не подходят под классификацию других нозологических групп. Новых данных, изменяющих терминологию, обнаружено не было, и, следовательно, все термины оставлены в неизменном виде с 2005 года.

Со времени опубликования Руководства в 2005 году термин «внутрибольничная пневмония» охватывает группу пациентов, пневмония кото-

рых вызвана микроорганизмами, как правило, обнаруживаемыми в больницах и других медицинских учреждениях, а не в общественных местах, несмотря на то что больные могли заболеть пневмонией, не находясь в больнице. По мнению членов рабочей группы, отсутствуют научные доказательства, поддерживающие употребление этого термина как клинически правильного в Европе в настоящее время. Поэтому термин «внутрибольничная пневмония» далее в этом документе не рассматривается [2-17].

Инфекция нижних дыхательных путей

Остро развившееся заболевание (≤ 21 день), основным проявлением которого становится кашель в сочетании с еще хотя бы одним симптомом поражения нижних дыхательных путей (мокрота, одышка, хрипы в легких, боль/ощущение дискомфорта в груди) и при отсутствии очевидной диагностической альтернативы (например, синусит или бронхиальная астма).

Острый бронхит. Остро развившееся заболевание у пациента без хронической патологии легких, ведущим клиническим признаком которого является кашель (продуктивный или непродуктивный), сопровождающийся другими симптомами инфекции нижних дыхательных путей при отсутствии подозрения на наличие иного заболевания (например, синусит или бронхиальная астма).

Грипп. Остро развившееся заболевание, характерным симптомом которого является лихорадка в сочетании с как минимум одним из следующих симптомов: головная боль, миалгия, кашель, боль в горле.

Подозреваемая внебольничная пневмония. Острое заболевание, сопровождающееся кашлем в сочетании с одним или несколькими следующими симптомами: новые фокальные симптомы в грудной клетке, лихорадка более 4 дней или одышка/учащенное дыхание, и без других видимых причин.

Подтвержденная внебольничная пневмония. Клиническая картина та же, что описана в предыдущем абзаце, но подтвержденная на рентгенограмме (затемнения в легочных полях, которые, скорее всего, появились недавно). У пожилых людей – затемнения в легочных полях на рентгенограмме, сопровождающиеся острым неспецифическим заболеванием, без другой видимой причины.

Обострение хронического обструктивного заболевания легких. Ухудшение в состоянии пациента с хроническим обструктивным заболеванием легкого (ХОЗЛ), характеризующееся появлением или нарастанием одышки, усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, которые выходят за рамки обычных проявлений имеющегося заболевания и требуют модификации проводимой терапии. Сочетание указанных выше симптомов с очаговыми изменениями в легочной ткани позволяет предположить наличие внебольничной пневмонии.

Обострение бронхоэктаза. Ухудшение в состоя-

нии пациента с бронхоэктазами, характеризующееся нарастанием одышки или усилением кашля, выходящими за рамки обычных проявлений имеющегося заболевания и требующими модификации проводимой терапии. Сочетание указанных выше симптомов с очаговыми изменениями в легочной ткани позволяет предположить наличие внебольничной пневмонии.

Этиология

Какая имеется новая информация об этиологии ИНДП?

Существенных изменений в структуре возбудителей ИНДП за последние годы не выявлено. Больше информации доступно о частоте полимикробных инфекций, включая вирусные инфекции. Недавно выявленной этиологической причиной тяжелой, но довольно редкой внебольничной пневмонии стали PVL-продуцирующие штаммы стафилококков [18-90].

Какая имеется информация о частоте и клинической значимости антибиотикорезистентности в данных случаях?

1. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) эритромицина $>0,5$ мг/л при пневмококковой инфекции является прогностическим фактором неблагоприятного клинического исхода. Распространенность резистентных штаммов во многих странах снижает эффективность применения макролидов в лечении пневмококковой инфекции. Распространение резистентных штаммов приведет к необходимости переоценки действующих рекомендаций по лечению внебольничных пневмоний.

Адекватный выбор и дозировка некоторых антибиотиков из группы β -лактамов до сих пор эффективны при лечении экстраменингеальных пневмококковых инфекций. Не было зафиксировано неудач в лечении пациентов с экстраменингеальными инфекциями с применением адекватных доз пенициллинов и цефалоспоринов третьего поколения из-за наличия резистентных штаммов.

2. Назначение пенициллина в дозе 2 г (3,2 мЕ) внутривенно каждые 4 часа является адекватной дозировкой при минимальной ингибирующей концентрации пенициллина ≤ 8 мг/л (при нарушении функции почек требуется коррекция дозировки); назначение цефтриаксона в дозе 1 г внутривенно или внутримышечно каждые 12 часов или цефотаксима в дозе 2 г внутривенно каждые 6 часов является адекватной дозировкой при минимальной ингибирующей концентрации цефалоспоринов ≤ 8 мг/л. Новая лекарственная форма амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой (2 г/0,125 г каждые 12 часов), по результатам двух рандомизированных контролируемых исследований, позволила уничтожить амоксициллин-резистентные штаммы (МИК 4-8 мг/л). Пероральный прием цефалоспоринов не является адекватным вы-

бором лечения инфекций, вызванных штаммами с МИК >2 мг/л.

3. Фторхинолоны – крайне активные и эффективные средства лечения респираторных инфекционных заболеваний, но они должны применяться только в строго определенных ситуациях. Если распространенность мутаций среди бактерий низкая, то вполне оправданным является применение наиболее сильных фторхинолонов с целью задержки/избежания развития резистентности. Применение фторхинолонов в анамнезе данного пациента заранее исключает назначение препаратов этого класса для лечения внебольничной пневмонии.

4. Макролиды в лучшем случае проявляют умеренную активность в отношении *H. influenzae*. Наличие конститутивной функционирующей системы активного выведения макролидов обуславливает природную резистентность у более чем 98% штаммов.

5. Среди атипичных возбудителей антибиотикорезистентность встречается редко и еще реже становится причиной неудачного лечения.

6. В Японии отмечается повышение уровня резистентности *M. pneumoniae* к макролидам, что требует локального наблюдения европейскими представителями.

7. Роль метициллинустойчивого золотистого стафилококка в развитии внебольничных пневмоний окончательно не выявлена, однако есть зафиксированные случаи в Европе. Метициллинустойчивый золотистый стафилококк, как правило, обладает резистентностью только к бета-лактамам, а не к большинству других классов антибиотиков. Антибактериальное лечение пневмонии, вызванной этим стафилококком, на сегодняшний день неизвестно. Учитывая, что при подавлении выделения токсинов стафилококком отмечается улучшение исхода лечения, ванкомицин не следует назначать как монотерапию. Гораздо лучшие результаты можно получить при комбинированном лечении бактерицидным и токсинподавляющим препаратами (оптимальным вариантом считается сочетание с клиндамицином или линезолидом).

8. Развитие устойчивости микроорганизмов в результате неадекватного назначения антимикробной терапии подчеркивает важность ее адекватного применения [91-128].

Какая имеется новая информация о фармакокинетике и фармакодинамике антимикробных препаратов на сегодняшний день?

При лечении инфекций, вызванных *Pseudomonas* и *Klebsiella*, следует применять высокие дозы левофлоксацина (750 мг 1 раз в день) [129, 130]. Результаты двух других исследований согласуются с действующим Руководством [131, 132].

Рекомендации по ведению амбулаторных пациентов

Введение

Термин «инфекции нижних дыхательных путей» включает в себя широкую группу таких заболеваний, как острый бронхит, пневмония и обострение хронических легочных заболеваний. В условиях первичного звена медицинской помощи довольно трудно дифференцировать эти болезни без проведения дополнительных диагностических тестов. Пациенты могут поступить с жалобами на кашель, одышку, учащенное сердцебиение, лихорадку, боль в грудной клетке, хрипы и другие патологические аускультативные находки. Клинические проявления различных инфекций нижних дыхательных путей крайне схожи, как это показано выше, и нет никакого смысла проводить дорогостоящие исследования для точной диагностики патологии у всех пациентов. Следовательно, следует применять эмпирический и прагматический подход. Утверждения и рекомендации, приведенные ниже, основаны на результатах исследований в рамках первичного звена медицинской помощи, мнении специалистов и согласованном мнении членов рабочей группы.

Диагностика

Когда следует подозревать аспирационную пневмонию? «Аспирационную пневмонию следует подозревать у пациентов с затруднением глотания и признаками инфекции нижних дыхательных путей. Таким пациентам рекомендуется сделать рентгенограмму грудной клетки при возможности» [C3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

Когда следует подозревать левожелудочковую сердечную недостаточность? «Левожелудочковую сердечную недостаточность следует подозревать у пациентов старше 65 лет при наличии одного или нескольких нижеперечисленных симптомов: ортопноэ, смещение верхушечного толчка и/или инфаркт миокарда в анамнезе, гипертензия или фибрилляция предсердий».

«Низкий уровень предсердного натрийуретического пептида (BNP <40 мг/мл или NTproBNP <150 пг/мл) указывает на низкую вероятность развития левожелудочковой недостаточности у данного пациента» [C3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [133-135].

Когда следует подозревать легочную эмболию? «Развитие легочной эмболии следует подозревать у пациентов с тромбозом глубоких вен или легочной эмболией в анамнезе, пациентов, подвергшихся иммобилизации в течение последних 4 недель и/или страдающих от злокачественного новообразования» [C3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

Когда следует подозревать хроническое заболевание дыхательных путей? «У пациентов с длительным кашлем и как минимум двумя из следующих симптомов: сухие свистящие хрипы (либо как жалоба, либо как обнаруженный симптом), обращение за медицинской помощью по поводу свистящих хрипов или кашля в анамнезе, одышка, удлинённый выдох, курение в анамнезе и признаки аллергии. В этом случае следует провести лабораторно-инструментальное обследование функции легких для исключения или подтверждения хронических заболеваний дыхательных путей. У пожилых курящих пациентов с кашлем ХОЗЛ следует включить в дифференциальный диагноз» [B1] [136, 137].

Как дифференцировать пневмонию и другие инфекционные заболевания дыхательных путей? «Пневмонию следует подозревать при наличии одного или нескольких следующих симптомов: вновь возникшие патологические симптомы в грудной клетке, одышка, учащенное дыхание, артериальный пульс >100 уд/мин или лихорадка, длящаяся более 4 дней. При подозрении на наличие пневмонии рекомендуется определить уровень С-реактивного белка. При уровне С-реактивного белка <20 мг/л и развитии симптомов >24 часов назад вероятность развития пневмонии низкая; если же уровень С-реактивного белка >100 мг/л, вероятность пневмонии высокая».

«Если результаты определения С-реактивного белка сомнительные или не соответствуют клинической картине, то для уточнения диагноза необходима рентгенография грудной клетки» [B1] [138-143].

Следует ли врачу общей практики проводить микробиологическое исследование для определения этиологической причины? «Микробиологические исследования (например, выделение культуры или окрашивание по Грамму) в условиях первичного звена медицинской помощи являются необязательными методами исследований» [B1].

«Определение биомаркеров в условиях первичного звена здравоохранения с целью оценки этиологии заболевания является необязательным» [A1] [141, 142, 144].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

Прогноз заболевания

Как следует проводить оценку осложнений у пациентов с инфекционным заболеванием нижних дыхательных путей в условиях первичного звена здравоохранения? «Наблюдение за пациентами с повышенной вероятностью развития осложнений должно быть более тщательным; следует рассмотреть вероятность направления их к узкому специалисту. Выделяют следующие факторы риска осложненного течения заболевания: возраст старше 65 лет; сопутствующие заболевания (ХОЗЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность); госпитализация в предшествующие 12 месяцев; прием глюкокортикостероидов per os; при-

ем антибиотиков в предшествующий месяц; общая слабость; отсутствие симптомов поражения верхних дыхательных путей; нарушение сознания; артериальный пульс >100 уд/мин; температура тела $>38^{\circ}\text{C}$; частота дыхания 30 в минуту; артериальное давление $<90/60$ мм рт.ст.; диагноз «пневмония», выставленный врачом общей практики. Также особое внимание следует уделять пациентам из всех возрастных групп при наличии таких заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом, как злокачественные новообразования, заболевания почек и печени, так как в этих случаях вероятность развития осложнений действительно повышается. Хотя подобные пациенты в практике врача первичного звена встречаются редко» [C3] [145-150].

Лечение

Следует ли лечить острый симптоматический кашель? «Противокашлевые препараты, экспекторанты, муколитики, антигистаминные, ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры не рекомендуют для лечения острых инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в условиях первичного звена здравоохранения» [A1] [151-153].

Когда следует инициировать антибиотикотерапию у пациентов с ИНДП? «Антибиотикотерапия ИНДП в амбулаторных условиях целесообразна при подозрении на пневмонию или при подтвержденной пневмонии (см. раздел «Как провести дифференциальную диагностику между пневмонией и другими инфекционными заболеваниями воздухоносных путей»)» [C1].

Антибактериальная терапия рекомендуется при ИНДП в сочетании со следующими заболеваниями:

- Некоторые варианты обострения ХОЗЛ (далее, в соответствующем разделе приведены показания для назначения антибактериальной терапии при ХОЗЛ).
- Сердечная недостаточность.
- Инсулинозависимый сахарный диабет.
- Выраженные нарушения неврологического статуса (инсульт и т.д.) [C3] [154, 155].

Какие существуют показания к назначению антибиотиков при обострении ХОЗЛ у амбулаторных пациентов? «При наличии всех трех основных критериев обострения ХОЗЛ (усиление одышки, увеличение объема мокроты и появление гнойной мокроты) и/или при обострении ХОЗЛ у пациентов с тяжелым течением заболевания следует назначать антибиотики» [C1].

Новая информация отсутствует. Рекомендации остаются без изменений [156].

Какие антибиотики следует назначать амбулаторным пациентам с ИНДП? «Основываясь на наименьшем вреде и широком применении в клинической практике, препаратами выбора считают амоксициллин или тетрациклин. При непереносимости тетрациклина в странах с низкой распростра-

ненностью макролидорезистентных штаммов пневмококка могут быть использованы азитромицин, кларитромицин, эритромицин или рокситромицин. Выбор антибактериальных средств должен осуществляться в соответствии с региональными данными о чувствительности микроорганизмов. При широкой распространенности бактерий, устойчивых ко всем антибиотикам первого выбора, можно назначать левофлоксацин или моксифлоксацин» [C1] [157, 158].

Нужно ли назначать противовирусное лечение амбулаторным пациентам с ИНДП? «Эмпирическое назначение противовирусных препаратов у пациентов с подозрением на грипп не рекомендуется [B1]. Назначение этих препаратов целесообразно только при высокой вероятности гриппа, то есть при наличии у пациента типичных проявлений гриппа (лихорадка, мышечные боли, симптомы поражения дыхательных путей, общая слабость) на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации в первые 2 суток заболевания». [A1].

Новая информация отсутствует. Рекомендации остаются без изменений [159, 160].

Как следует наблюдать амбулаторных пациентов с ИНДП? «Повторный прием назначается, только если в течение 3 недель не наступает выздоровление».

«При антибиотикотерапии улучшение должно наступить в течение первых 3 дней. В противном случае пациентам назначается повторный прием. Повторный осмотр пациентов с тяжелым течением заболевания и подозрением на пневмонию, а также пожилых больных с сопутствующей патологией проводится через 2 дня после первичного».

«Если лихорадка длится более 4 дней, одышка усиливается, пациент отказывается от питья жидкости и развивается спутанность сознания, то самому пациенту и людям из его окружения рекомендуется прийти на повторный осмотр» [C3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация перефразирована.

Когда пациентов с ИНДП следует направлять на госпитализацию? Выделяют следующие показания для госпитализации:

Тяжелое течение ИНДП при подозрении на пневмонию (в первую очередь следует оценить такие симптомы, как тахипноэ, тахикардия, гипотензия и нарушение сознания).

Неэффективность антибактериальной терапии у пациентов с пневмонией.

Пневмония у лиц пожилого возраста и с повышенной вероятностью развития осложнений, в частности пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, сердечная недостаточность, ХОЗЛ умеренной и тяжелой степени, патология печени, патология почек, злокачественные новообразования).

Подозрение на наличие легочной эмболии.

Подозрение на наличие злокачественного новообразования в легком [C3].

Приведенные рекомендации основаны не на результатах клинических исследований, а на согласованном мнении членов рабочей группы.

Рекомендации по ведению больных в условиях стационара

Внебольничная пневмония

Какие критерии состояния пациента служат показанием к госпитализации? «При принятии решения о госпитализации следует учитывать не только клиническую картину заболевания, но и результаты объективной оценки риска по клинко-лабораторным шкалам. Наиболее простой и доступной для практического использования является шкала CRB-65. Пациентам, набравшим ≥ 1 балла по этой шкале (исключая возраст ≥ 65 лет как единственный критерий), необходимо лечение в стационаре» [A3]. «Биомаркеры (например, С-реактивный белок или прокальцитонин) потенциально также могут использоваться для оценки тяжести состояния, но научно обоснованных данных об их применении при решении о госпитализации нет» [A3] [141, 145, 161-191].

Кто подлежит госпитализации в отделение интенсивной терапии? «Неотложная госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии требуется при развитии острой дыхательной недостаточности, тяжелого сепсиса или септического шока, при быстром прогрессировании очагово-инфильтративных изменений в легких по данным рентгенологического исследования и при наличии тяжелых декомпенсированных сопутствующих заболеваний» [A3].

«Прием пациентов в отделение интенсивной терапии зависит от возможностей местной больницы, что предполагает тщательное отграничение больных, состояние которых требует неотложной медицинской помощи, от больных, лечение которых может быть осуществлено в условиях стационара».

«Выделяют следующие признаки тяжелого течения заболевания, требующего неотложной терапии (требуется наличие как минимум двух симптомов): систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.; тяжелая дыхательная недостаточность ($PaO_2/F_iO_2 < 250$), вовлечение более двух долей по данным рентгенограммы (многодолевая инфильтрация), проведение механической вентиляции легких или необходимость введения вазопрессоров > 4 часов (септический шок). Также наличие нескольких малых критериев из последнего обновления IDSA/ATS может указывать на тяжелую форму внебольничной пневмонии» [A3].

«Оба правила должны повысить бдительность врачей в выявлении пациентов с тяжелым течением пневмонии с целью их своевременного перевода в отделение интенсивной терапии» [192-200].

Какова диагностическая ценность посева крови при внебольничной пневмонии? «Пациентам с внебольничной пневмонией, состояние которых требует

госпитализации, проводится двукратный посев крови» [A3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [61, 201-205].

Какие еще инвазивные методики забора стерильного в норме материала для исследования можно применять с целью лабораторной диагностики пневмонии?

А. Торакоцентез: с диагностической целью проводится в условиях стационара пациентам с внебольничной пневмонией при подозрении на значительный плевральный выпот [A3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

В. Трансторакальная тонкоигльная аспирационная биопсия: с учетом возможных тяжелых осложнений это исследование проводится строго по индивидуальным показаниям (как правило, при тяжелом состоянии больного с фокальным инфильтратом) в случае неинформативности менее инвазивных диагностических процедур с обязательным учетом тяжести состояния больного [A3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

С. Бронхоскопический защищенный щеточный соскоб, бронхоальвеолярный лаваж и количественная эндотрахеальная аспирация (доступ в трахею осуществляется через гортань – прим. перев.) – это диагностические процедуры выбора в случае трудно поддающихся лечению пневмоний [A3].

«Проведение бронхоскопического соскоба из нижних дыхательных путей возможно интубированным пациентам или неинтубированным пациентам при благоприятном состоянии газов крови» [A3].

Новая информация отсутствует. Рекомендации остаются без изменений [206].

Какова ценность лабораторного исследования мокроты?

Окраска по Граму: проводится как можно скорее при получении гнойной мокроты от пациента с внебольничной пневмонией. Выявление доминирующего типа бактерий может указывать на этиологическую причину и позволяет лучше интерпретировать результаты посева мокроты [A3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [207-213].

Посев мокроты: результаты посева гнойной мокроты, сходные с результатом окрашивания мокроты по Граму (при правильном выполнении окрашивания), следует рассматривать как подтверждение этиологической причины пневмонии и теста на чувствительность бактерий к антибиотикам [B3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

Какую информацию можно получить из тестов на наличие антигенов при диагностике внебольничной пневмонии? «Иммунохроматографический тест с определением в моче пневмококкового антигена ре-

комендуется проводить при поступлении больного в стационар с целью определения тяжести заболевания. Тест также рекомендуется проводить больным с внелегочным выпотом параллельно с забором плевральной жидкости на анализ» [A3].

«Анализ мочи на наличие антигенов *L. pneumophila* (серогруппы I) рекомендуется проводить пациентам при поступлении в стационар с целью определения тяжести заболевания, а также всем пациентам с подозрением на инфекцию на основе клинических или эпидемиологических данных [A3]. Выявление *L. pneumophila* (серогруппы I) в моче – это наиболее быстрый метод подтверждения или исключения этой инфекции. Отрицательный результат теста не исключает диагноза легионеллезной пневмонии, но делает его маловероятным» [A3] [209, 214-242].

Какую информацию можно получить из результатов серологических тестов при диагностике пневмонии? «Серологическая диагностика инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella*, имеет большее значение в эпидемиологических исследованиях, чем в ежедневной клинической практике. При подозрении на атипичную пневмонию (например, нет улучшения после приема антибиотиков бета-лактама ряда) одновременное определение IgM и выполнение ПЦР является наиболее чувствительным диагностическим подходом в данной ситуации. А серологические анализы не относятся к ряду обязательных методов исследования в данном случае» [A3] [243-250].

Какие амплификационные тесты могут быть полезными при диагностике ИНДП?

«Проведение количественных молекулярных анализов для выявления *S. pneumoniae* в моче и в крови пациентов с внебольничной пневмонией после начала антибиотикотерапии может с успехом применяться для определения тяжести заболевания. Проведение молекулярных тестов выявления вируса гриппа и респираторно-синцитиального вируса рекомендуется в зимнее время или для определения атипичных возбудителей при условии, что анализы проводятся корректно, а результаты предоставляются достаточно быстро с целью сохранности их клинической значимости» [A3] [18, 246-249, 251-266].

Как рекомендуется классифицировать пациентов при выборе антибактериальной терапии? «Антибактериальная терапия является эмпирической, и ее выбор зависит от вероятности летального исхода у данного больного. Определение тяжести заболевания (легкая, умеренная или тяжелая степень) позволяет определить, в каком отделении следует лечить данного больного (амбулаторно, в стационаре или в отделении интенсивной терапии) [A4]. Антимикробная терапия должна быть начата как можно скорее» [A3].

Какой интервал рекомендуется выдерживать между назначением антибиотиков и постановкой диагноза пневмонии? «Антибактериальное лечение назначается сразу после постановки диагноза

«внебольничная пневмония» [A3]. Для пациентов с внебольничной пневмонией и септическим шоком задержка в назначении антибиотиков не должна составлять более 1 часа от постановки диагноза» [A3] [267-273].

Какие варианты эмпирической лечебной тактики рекомендуется применять в начале лечения?

Варианты лечения госпитализированных пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» (без необходимости в неотложной терапии) [C4]:

1. Аминопенициллин ± макролид^{1,2}.
2. Ингибиторзащищенный аминопенициллин¹ ± макролид².
3. Цефалоспорины, не оказывающие влияния на *P. aeruginosa* (Цефалоспорины I и II поколений – прим. переводчика).
4. Цефотаксим или цефтриаксон ± макролид².
5. Левофлоксацин¹.
6. Моксифлоксацин^{1,3}.
7. Пенициллин G ± макролид.

При наличии факторов риска инфекции, вызванной грамотрицательными энтеробактериями, особенно штаммами, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра, и при отсутствии факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции возможно использование энтрапенема [100, 158, 274-304].

Таблица 1.

Патоген	Рекомендуемые антибиотики
Пенициллинрезистентный <i>S.pneumoniae</i> (МИК> 8мг/дл)	Левофлоксацин, моксифлоксацин, ванкомицин, тейкопланин, линезолид
Метициллинчувствительный золотистый стафилококк (MSSA)	Флуклоксациллин, цефалоспорин II поколения, клиндамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин
Метициллинустойчивый золотистый стафилококк (MRSA)	Ванкомицин, тейкопланин ± рифампицин, линезолид (клиндамицин – если возбудитель чувствителен)
Ампициллинрезистентные штаммы <i>H. influenza</i>	Защищенный аминопенициллин, левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	Доксициклин, макролид, левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>Chlamyophila pneumonia</i>	Доксициклин, макролид, левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин, моксифлоксацин (имеется больше информации о левофлоксацине), макролид (предпочтительнее азитромицин) ± рифампицин
<i>Coxiella burnetii</i>	Доксициклин, левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Цефалоспорин III поколения + аминогликозиды, ампициллин/сульбактам
Данных о назначении тигециклина при пневмонии нет [99, 316-322]	

¹Можно использовать для ступенчатой терапии.

²Новые макролиды предпочтительнее, чем эритромицин.

³В группе фторхинолонов моксифлоксацин обладает наиболее выраженной противопневмококковой активностью.

⁴Новые макролиды предпочтительнее, чем эритромицин.

⁵Цефтазидим рекомендуется назначать вместе с пенициллином G (он обладает активностью в отношении *S. pneumoniae*).

⁶Левофлоксацин в дозе 750 мг/сутки или 500 мг 2 раза в день – альтернативный препарат, также обладающий активностью в отношении грамположительных бактерий, при назначении эмпирического лечения [301, 305–315].

Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии [C4] (отделение интенсивной терапии):

1. Без факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции:
 - цефалоспорин III поколения (без антисинегнойной активности) + макролид⁴ или моксифлоксацин или левофлоксацин ± цефалоспорин III поколения (без антисинегнойной активности).
2. Есть факторы риска *P. aeruginosa*-инфекции:
 - цефалоспорины с антисинегнойной активностью⁵, или защищенный ацилуреидопенициллин, или карбапенем (предпочтительнее меропенем, в дозе до 6,0 г/сут, распределенной на 2 трехчасовые инфузии) + ципрофлоксацин⁶ или + макролид⁴ + аминогликозид (гентамицин, тобрамицин или амикацин).

Рекомендации по антибактериальной терапии внебольничной пневмонии с известной этиологией представлены в табл. 1.

Какова рекомендуемая длительность лечения? «При нормальном течении длительность лечения не должна превышать 8 дней [C2]. Сывороточный уровень биомаркеров, в частности прокальцитонина, может служить критерием, позволяющим уменьшить продолжительность терапии» [323-331].

Когда применяется внутривенное введение анти-

Таблица 2. [6, 44, 351, 352, 356-361]

Больничная палата, больной поступил из дома	Отделение интенсивной терапии или больной поступил из центра сестринского ухода (заведение, в котором находятся больные, требующие постоянного медсестринского ухода – Прим. переводчика)
Перорально или внутривенно: защищенный β -лактамный антибиотик, или клиндамицин, или внутривенно цефалоспорины + метронидазол перорально, или моксифлоксацин	Клиндамицин + цефалоспорины или цефалоспорины + метронидазол

биотиков и когда следует переходить на пероральный прием? «В амбулаторных условиях антибиотик можно назначать перорально с самого начала лечения [A3]. Назначение антибиотиков внутрь без предшествующего парентерального введения возможно и у некоторых госпитализированных пациентов».

«Возможность проведения ступенчатой терапии следует рассматривать у всех пациентов, за исключением наиболее тяжелых. Оптимальное время перехода на пероральный прием антибиотиков также неизвестно; решение о переходе на пероральный прием препарата возможно при стабилизации состояния пациента [A2] и улучшении клинической картины заболевания [A3] [332-338]. В большинстве случаев нет необходимости наблюдать за пациентами в стационаре после перехода на пероральный прием антибиотиков» [A3].

Какие существуют варианты неантимикробной терапии внебольничной пневмонии? «Ранняя мобилизация рекомендуется всем пациентам» [A3].

«Пациентам с острой дыхательной недостаточностью целесообразно назначить низкомолекулярный гепарин [A3]. Некоторым пациентам с ХОЗЛ [B3] и острым респираторным дистресс-синдромом рекомендуется проводить неинвазивную вентиляцию легких [A3]».

«Лечение тяжелого сепсиса и септического шока преимущественно поддерживающее» [A3].

«Применение стероидов при лечении пневмонии считается нецелесообразным» [A3] [339-347].

Когда следует подозревать аспирационную пневмонию? Окончательного ответа на настоящее время не существует. Однако аспирационную пневмонию следует подозревать в следующих случаях:

Пневмония развивается после засвидетельствованной аспирации.

Пневмония развивается на фоне факторов риска аспирации, включая пониженный уровень сознания, и дисфагии из-за механического или неврологического расстройства верхних дыхательных путей [C3] [6, 44, 348-355].

Какое эмпирическое лечение рекомендуется назначать в случае аспирационной пневмонии?

Как оценивается эффективность лечения и когда проводить повторную рентгенографию легких? «Эффективность лечения оценивается по таким клини-

ческим критериям, как снижение температуры тела, уменьшение дыхательной недостаточности, стабилизация гемодинамических показателей. Решение о выписке пациента из стационара принимается на основе этих параметров [A3] и стабильности его состояния [A3]. Необходимо учитывать, что рентгенологические признаки пневмонии сохраняются более длительное время, чем клинические симптомы заболевания. Повторное определение С-реактивного белка следует проводить на третий/четвертый день (первое исследование проводится в день поступления в стационар) после начала терапии. Это особенно важно при ведении пациентов с неблагоприятной клинической картиной. Решение о выписке пациента из стационара должно основываться на четких признаках стабилизации его состояния» [A3] [176, 199, 362-365].

Как оценивать состояние пациента, если оно не улучшается на фоне лечения? «Выделяют две возможные причины неэффективности лечения: неразрешающаяся пневмония либо медленно разрешающаяся пневмония [A3]. Неразрешающаяся пневмония проявляется в первые 72 часа после начала лечения и может быть результатом устойчивости микроорганизма, его необычайной вирулентности, дефекта в иммунной системе больного или ошибочного диагноза. Отсутствие ответа на лечение в течение 72 часов, как правило, является признаком развившегося осложнения. Оценка неразрешающейся пневмонии зависит от клинического состояния больного. На настоящее время не было проведено исследований по применению различных тактик в данной ситуации для подкрепления этой рекомендации научно обоснованными доказательствами, поэтому приведенные ниже рекомендации являются согласованным мнением специалистов и членов рабочей группы. При нестабильном состоянии пациента следует провести полное повторное обследование, после которого назначить повторный курс эмпирической антибиотикотерапии. При стабильном состоянии пациента можно воздержаться от антибиотикотерапии. При медленно разрешающейся пневмонии следует провести повторное исследование в зависимости от клинической картины, состояния пациента и наличия индивидуальных факторов риска» [C3].

Обострение ХОЗЛ

Что является показанием к назначению антибиотиков при обострении ХОЗЛ?

Наличие всех трех критериев обострения: нарастание одышки, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление ее гнойности (обострение ХОЗЛ I типа по Anthonisen) [A2].

Наличие двух из трех основных симптомов, причем преобладающим является усиление гнойности мокроты (обострение ХОЗЛ II типа по Anthonisen) [A2].

Обострение ХОЗЛ, требующее проведения неинвазивной или искусственной вентиляции легких [A2].

Нецелесообразно назначать антибиотикотерапию при обострении ХОЗЛ II типа без гнойной мокроты и при обострении ХОЗЛ III типа по Anthonisen (имеется только один из основных критериев) [A2].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [366-373].

Как рекомендуется классифицировать пациентов с обострением ХОЗЛ с клинической точки зрения?

- госпитализированные пациенты без факторов риска группа А: *P. aeruginosa*-инфекции [A3].
- госпитализированные пациенты с факторами риска группа В: *P. aeruginosa*-инфекции [A3].

Новая информация отсутствует. Рекомендации перефразированы, суть осталась неизменной [374-378].

*Что является фактором риска *P. aeruginosa*-инфекции?*

Инфицирование *P. aeruginosa* можно заподозрить при наличии как минимум двух из нижеследующих признаков:

1. Недавняя госпитализация [A3].
2. Более 4 курсов антибиотикотерапии за год или прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца [A3].
3. Тяжелое течение заболевания (объем форсированного выдоха <30% от должного) [A3].
4. Прием глюкокортикостероидов внутрь (>10 мг преднизолонa ежедневно за последние 2 недели) [A3] [83, 379-381].

Какие микробиологические анализы рекомендуется проводить госпитализированным пациентам с обострением ХОЗЛ? «Микробиологическое исследование мокроты (эндотрахеального аспирата – в случае искусственной вентиляции легких) рекомендуется всем госпитализированным пациентам с ХОЗЛ. Это исследование является хорошей альтернативой бронхоскопическим манипуляциям с целью оценки обсемененности дыхательных путей бактериями» [A3].

Рекомендация модифицирована [84, 367, 382-388].

Какую тактику антимикробного лечения следует выбрать как первичную при лечении госпитализированных пациентов с обострением ХОЗЛ?

1. Выбор антибиотика при лечении пациентов группы А (то есть пациенты без факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции) зависит от тяжести обострения, резистентности местных микробов, толерантности пациента к лечению, стоимости и потенциального согласия пациента на продолжение лечения. Препаратом выбора является коамоксиклав (амоксциллин/клавуланат), альтернативные препараты – левофлоксацин и моксифлоксацин [A2].

2. Антибиотиком выбора при лечении пациентов группы В (то есть пациенты с факторами риска *P. aeruginosa*-инфекции) при возможности приема лекарства внутрь является ципрофлоксацин (или левофлоксацин 750 мг/24 часа или 500 мг два раза в день). При необходимости парентерального введения альтернативными вариантами являются ципрофлоксацин или бета-лактамы с антисинегнойной активностью. Возможно добавление аминогликозидов в схему лечения [A2].

3. Решение о пути введения лекарства должно основываться на стабильности состояния пациента и тяжести обострения заболевания. Переход с внутривенного введения антибиотика на пероральный прием проводится при стабилизации состояния, как правило на третий день терапии [A3] [389-391].

Как оценивать состояние пациента с обострением ХОЗЛ при отсутствии эффекта от лечения?

После тщательного повторного обследования пациента на предмет выявления неинфекционной природы обострения (например, неадекватная терапия основного заболевания, эмболия, сердечная недостаточность и другое) следует провести тщательное микробиологическое повторное обследование пациента, руководствуясь принципами из раздела «Микробиологическая диагностика» [C3].

4. Смена антибиотика на антибиотик, активный в отношении синегнойной палочки и устойчивый *S. pneumoniae*, с последующим изменением антибиотикотерапии в зависимости от результатов микробиологического исследования [C3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [392].

Обострение бронхоэктатической болезни

Общие рекомендации по ведению больных с обострением бронхоэктатической болезни:

Рекомендуется проводить периодическое обследование на предмет колонизации дыхательных путей [B2].

При обострении основного заболевания рекомендуется назначать антибиотикотерапию [B3].

Всем пациентам до начала антибиотикотерапии, в особенности пациентам, подлежащим госпитализации, рекомендуется проводить посев мокроты для идентификации возбудителя [B3].

Таблица 3. [88, 393, 394]

	Пероральный прием	Парентеральное введение
Риск инфицирования синегнойной палочкой отсутствует	Амоксициллин/клавуланат, моксифлоксацин, левофлоксацин	
Есть вероятность инфицирования синегнойной палочкой ¹	Ципрофлоксацин ²	Цефтазидим, или карбапенем, или пиперациллин/тазобактам

Примечание: ¹- применяются те же критерии, что и при обострении ХОЗЛ;

²- альтернативный выбор – левофлоксацин в дозе 750 мг/24 часа или 500 мг дважды в день.

Рекомендуется определить вероятность инфицирования синегнойной палочкой до назначения эмпирической антибиотикотерапии [B3] (см. раздел «Факторы риска инфицирования *P. aeruginosa*» выше). Рекомендуемые антибиотики приведены в табл. 3.

Коррекция эмпирически выбранной антибиотикотерапии должна проводиться в зависимости от результатов посева мокроты [A3].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [393, 394].

Профилактика

Другие профилактические мероприятия, кроме вакцинации

Предотвращает ли пероральная иммунизация с бактериальными экстрактами развитие ИНДП? «Пациентам с хроническим бронхитом или ХОЗЛ не рекомендуется давать пероральные вакцины против *H. influenzae* [B1] или бактериальные экстракты (ОМ-85 BV)» [B2].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [395-398].

Какова роль профилактической антибиотикотерапии при хроническом бронхите или ХОЗЛ? «Пациентам с хроническим бронхитом или ХОЗЛ не рекомендуется назначать прием антибиотиков профилактически» [A1].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [399-401].

Какова роль профилактической антибиотикотерапии при ведении пациентов с ХОЗЛ или бронхоэктазами?

А. ХОЗЛ: ингаляционное введение антибиотиков (например, введение через небулайзер) и периодическое длительное использование макролидов для профилактики обострений ХОЗЛ не рекомендуется [C4] [402].

В. Бронхоэктазы: не получено достаточно доказательств обоснованности ингаляционного введения антибиотиков (например, тобрамицин через небулайзер) при некистозных фиброзных бронхоэктазах [C2] [403, 404].

С. Бронхоэктазы – макролиды: не получено достаточно данных, подтверждающих обоснованность периодической длительной терапии макро-

лидами при некистозных фиброзных бронхоэктазах [C2] [405, 406].

Предотвращает ли антибиотикотерапия инфекций верхних дыхательных путей развитие ИНДП? «Не рекомендуется назначать антибиотики при инфекциях верхних дыхательных путей с целью профилактики инфекции нижних дыхательных путей» [A1].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

Предотвращает ли прием ингаляционных глюкокортикоидов, длительно действующих бета-агонистов второго типа или длительно действующих антимускариновых препаратов развитие ИНДП? «Не следует применять ингаляционные стероиды [B1], или длительно действующие бета-агонисты второго типа [C4], или длительно действующие антимускариновые препараты [C4] с целью профилактики ИНДП (однако это не означает, что их не надо применять с целью профилактики обострений, что не входит в цель данного руководства)».

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

Предотвращает ли регулярная физиотерапия ИНДП? Не рекомендуется применять физиотерапевтические методы лечения для профилактики ИНДП» [C4].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений.

Предотвращают ли противовирусные препараты инфицирование вирусом гриппа? «Применение противовирусных препаратов показано только в особых ситуациях (например, при сезонных вспышках гриппа в закрытых обществах) [A1]. Для общей популяции рекомендуется руководствоваться национальными рекомендациями».

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [407].

Способны ли пероральные муколитики предотвратить развитие ИНДП? «Не рекомендуется назначение пероральных муколитиков при бронхоэктазах с целью предотвращения ИНДП [B1]. Однако рекомендуется прием муколитиков внутрь в зимние месяцы пациентам с частыми или длительными обострениями, пациентам, которых постоянно госпитализируют в стационар из-за обострения

ХОЗЛ, и пациентам, не принимающим ингаляционные глюкокортикостероиды» [B1] [408].

Есть ли доказательства эффективности гомеопатических средств при профилактике ИНДП? «Не рекомендуется применять гомеопатические средства для профилактики ИНДП» [C4].

Новая информация отсутствует. Рекомендация остается без изменений [409-411].

Гигиена полости рта в центрах медсестринского ухода. Интенсивная гигиена полости рта в центрах медсестринского ухода рассматривается как профилактическое мероприятие по снижению уровня заболеваемости пневмонией и летальных исходов от пневмоний [B1] [412-414].

Существуют ли часто применяемые медикаменты, которые способствуют уменьшению риска развития ИНДП или внебольничной пневмонии? Со времени последнего издания Рекомендаций был проведен ряд исследований лекарств с учетом их потенциала в снижении вероятности развития ИНДП или внебольничной пневмонии. К ним относятся: ингаляционные глюкокортикоиды при ХОЗЛ и АПФ-ингибиторы или статины в общей популяции.

Ингаляционные глюкокортикостероиды у пациентов с ХОЗЛ. Согласно имеющимся данным, применение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с ХОЗЛ, снижая частоту развития обострений заболевания, тем не менее не уменьшает риск возникновения ИНДП. Более того, они, по-видимому, повышают вероятность инфицирования нижних дыхательных путей и развития внебольничной пневмонии у больных с ХОЗЛ [415-419].

Прием статинов в общей популяции и вероятность развития внебольничной пневмонии и летального исхода. Согласно имеющимся данным, прием статинов и/или АПФ-ингибиторов в общей популяции уменьшает риск развития внебольничной пневмонии, а также летального исхода при данном заболевании, что также проявляется и на уровне популяции. Имеется гораздо больше данных о статинах, чем об АПФ-ингибиторах [420-425].

Рекомендации по проведению вакцинации против гриппа

Следует ли проводить противогриппозную вакцинацию с целью предотвращения развития ИНДП?

Рекомендуется проводить ежегодную вакцинацию при высоком риске возникновения осложнений гриппа [A2]. Вакцинация показана иммунокомпетентным взрослым лицам при наличии одного или более из нижеперечисленных признаков: возраст старше 65 лет; проживание в учреждении закрытого типа (хоспис, дом престарелых и т.п. – прим. переводчика); страдающие хроническим заболеванием бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы;

пациенты с сахарным диабетом, хроническим заболеванием почек, гемоглобинопатиями; женщины, которые будут находиться во 2-м или 3-м триместре беременности во время сезонного подъема заболеваемости [8].

Повторная вакцинация безопасна и не сопровождается снижением иммунного ответа [B1].

Для вакцинации взрослых использование инактивированной вакцины предпочтительнее живой аттенуированной [A1].

Рекомендуется проводить ежегодную вакцинацию медицинских работников, особенно обслуживающих пожилое население или группы высокого риска [B2].

Не рекомендуется проводить всеобщую вакцинацию здоровых взрослых при отсутствии четких данных о ее экономической целесообразности [B1] [426-441].

Рекомендации по введению пневмококковой вакцины

Следует ли применять пневмококковую вакцину с целью предотвращения ИНДП?

23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина предотвращает инфицирование пневмококком пожилых пациентов и людей из групп риска. Вакцинацию проводят всем взрослым пациентам из группы риска [A1].

Факторы риска инфицирования пневмококком: возраст старше 65 лет; нахождение в закрытом учреждении; деменция; заболевания с судорожным синдромом; застойная сердечная недостаточность; цереброваскулярные заболевания; ХОЗЛ; пневмония в анамнезе; хронические заболевания печени; сахарный диабет; функциональная или анатомическая аспления; хроническая утечка ликвора [B3]. Несмотря на то, что курение также представляет собой серьезный фактор риска у здоровых взрослых, меры, направленные на снижение активного и пассивного курения, предпочтительнее вакцинирования.

Повторная вакцинация проводится один раз и не ранее чем через 5 лет после первичной вакцинации пациентам с аспенией, пожилым больным и при наличии других факторов риска [B3].

Отсутствует достаточное количество данных для обоснования рекомендаций по применению конъюгированной пневмококковой вакцины у взрослых [442-473].

Рекомендации по введению в практику. Для достижения адекватного покрытия населения вакцинацией необходимо активно работать либо с одной, либо с обеими вакцинами [A1] [474-477].

Оригинал руководства опубликован в журнале Clinical Microbiology and Infection, vol. 7, suppl. 6, 2011

Перевод Ольги Сушински

Опубликована в газете «Новости медицины и фармации», 20-22, 2012

Современные подходы в комплексном лечении простудных заболеваний



Пиминов А.Ф., Зайченко А.В., Квитчатая А.И.
Институт повышения квалификации специалистов фармации,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Лихорадка

В подавляющем большинстве случаев простуда – это вирусное инфекционное заболевание верхних дыхательных путей, которое приводит к воспалению слизистой оболочки, выстилающей верхнюю часть дыхательных путей. Наиболее частыми симптомами, с которыми посетители аптек обращаются за помощью к провизору/фармацевту, являются лихорадка, кашель, плохое общее самочувствие. Сегодня более сотни лекарственных препаратов разрешены к безрецептурному отпуску при простуде. Для того чтобы обеспечить эффективность, а главное – безопасность фармакотерапии такой болезни – простуды, фармацевтическим работникам нужны и знания, и опыт, и... огромное желание НЕ НАВРЕДИТЬ! Для этого мы предлагаем Вам, дорогие коллеги, повторить азбуку ОРЗ (очень распространенных заболеваний).

Повышение температуры тела или лихорадка (*febris, pyrexia*) представляет собой типовую неспецифическую реакцию организма, возникающую в результате возбуждения центра терморегуляции избытком пирогенов (термостабильных высокомолекулярных веществ, образуемых микроорганизмами или тканями организма человека). Повышенной принято считать температуру выше 37°C. В зависимости

от степени лихорадочной реакции различают: субфебрильную лихорадку (повышение температуры тела не выше 38°C), умеренную лихорадку (повышение температуры тела в пределах 38-39°C), высокую лихорадку (39-41°C) и чрезмерную, гиперпиретическую лихорадку (повышение температуры тела выше 41°C). Умеренное повышение температуры при инфекционных заболеваниях способствует мобилизации защитных сил организма, активизирует иммунную систему. В то же время чрезмерное повышение температуры значительно ухудшает общее самочувствие, способствует развитию в организме больного ряда неблагоприятных сдвигов: повышение тонуса симпатической нервной системы, тахикардия, повышение возбудимости дыхательного центра. На этом фоне возрастает потребность органов в кислороде, интенсифицируется основной обмен, происходит задержка в организме натрия и хлоридов с развитием отеков, сужаются сосуды кожи (бледность внешних покровов) и внутренних органов. При этом возникает спазм прекапиллярных сфинктеров. Нарушается нормальный ток крови, происходит централизация кровообращения, что в конечном итоге приводит к гипоксии органов и тканей. Гипоксия миокарда влечет за собой снижение его сократительной способности, гипоксия мозга приводит к его отеку,

нарушению сознания, судорогам. Особенно выражен ответ внутренних органов и систем организма на повышение температуры тела у детей. Симптом повышения температуры тела очень «многолик» и может отмечаться при абсолютном большинстве заболеваний различных органов.

Наиболее частые причины лихорадки у взрослых

Инфекционная лихорадка: вирусные инфекции; бактериальные инфекции; грибковые (микозные) инфекции.

Неинфекционная лихорадка: обширные кровоизлияния в головном мозгу; аутоиммунные заболевания; аллергические реакции; некроз тканей; злокачественные новообразования.

Психогенная лихорадка: заболевания центральной нервной системы; психогенная реакция на тяжелый психоэмоциональный стресс.

Если у взрослых лихорадочную реакцию в первую очередь отмечают при инфекционных процессах, то у детей гипертермия довольно часто не имеет инфекционного характера. В отличие от взрослых, дети значительно чаще реагируют повышением температуры на любые неспецифические раздражители, в том числе и на стресс.

1/012/KZ/27.02.2013

Наиболее частые причины лихорадки у детей

Инфекционная лихорадка: вирусные инфекции; бактериальные инфекции; грибковые инфекции.

Неинфекционная лихорадка: перегревание; психоэмоциональный стресс; прорезывание зубов; аллергические реакции; внутричерепные кровоизлияния; нарушение водно-электролитного обмена (обезвоживание детского организма).

Во всех случаях повышенная температура является сигналом о неблагополучии в организме. Поэтому при обращении пациента с жалобами на повышение температуры тела следует обязательно расспросить его о наличии других симптомов.

На первом месте среди заболеваний, сопровождаемых лихорадкой, стоят острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Как правило, в этом случае повышению температуры тела предшествует переохлаждение, а лихорадка сопровождается другими характерными жалобами, свидетельствующими о патологическом процессе в бронхолегочной системе и носоглотке (ринит, боль в горле, кашель, одышка). При субфебрильной температуре, сопровождающейся указанными жалобами в течение первых 2-3 дней от начала заболевания, возможно самолечение с помощью безрецептурных препаратов. В остальных случаях следует обязательно обращаться к врачу.

Уместно еще раз напомнить, что любой, на первый взгляд незначительный, симптом может быть началом серьезного заболевания или признаком обострения хронического заболевания. **К «угрожающим» симптомам, позволяющим заподозрить наличие у больного серьезного заболевания и требующим обязательного направления пациентов к врачу, относятся следующие признаки:**

- ! Повышение температуры тела выше 39,0 °C (высокая лихорадка).
- ! Повышение температуры тела

сопровождается сильной болью, одышкой, расстройством сознания, судорогами.

- ! При симптомах острого респираторного заболевания температура тела выше 38,0°C сохраняется в течение 3 дней и более.
- ! Температура тела выше 37,5°C сохраняется 2 нед и более.

Особую угрозу повышенная температура тела представляет в случае, если она сопровождается спазмом сосудов кожи, нарушающим отдачу тепла (злокачественная гипертермия). Ее признаки:

- ! Температура тела выше 40,0°C.
- ! Пестрая, «мраморная» окраска кожи.
- ! На фоне жара, холодные на ощупь конечности.

Согласно современным воззрениям, если повышение температуры тела не сопровождается выраженным нарушением общего состояния, при ОРВИ следует снижать температуру 38°C и выше. Стремление при ОРВИ нормализовать любую температуру тела не оправдано, так как это снижает выработку иммунитета к данному возбудителю. В такой ситуации целесообразны меры по лечению насморка, боли в горле, кашля. Следует особо подчеркнуть, что безрецептурные жаропонижающие средства в силу своего механизма действия не снижают незначительно повышенную температуру – 37,2–37,3°C.

Общие рекомендации для пациентов

1. При повышенной температуре тела следует снизить физическую активность, при высокой — рекомендуется соблюдать постельный режим.
2. Следует регулярно проветривать помещение, чтобы поддерживать в нем невысокую температуру (температуру комфорта).
3. В период повышения температуры тела, когда больной ощущает дрожь, необходимо согреться, лечь под теплое одеяло.
4. На пике температуры тела, после того, как она перестала подниматься, охлаждение приносит субъективное ощущение облегчения состояния, поэтому можно рас-

крыться и/или обтереться водой комнатной температуры.

5. Снижение температуры тела направлено на улучшение общего самочувствия больного и не является самоцелью, так как не влияет на причину заболевания.

6. Целесообразно снижать лишь чрезмерно высокую (свыше 38,5–39°C) температуру тела.

7. Жаропонижающие препараты не следует принимать регулярно с целью профилактики нового повышения температуры тела.

8. Повторную дозу жаропонижающего препарата следует принимать только при повторном повышении температуры тела.

9. Длительность самостоятельного применения жаропонижающих средств не должна превышать 3 дней.

10. Прием жаропонижающих средств целесообразно сочетать с приемом препаратов для симптоматического лечения кашля, насморка, боли в горле.

11. Не следует самостоятельно применять жаропонижающие средства при одновременном приеме антибиотиков (так как жаропонижающие препараты могут маскировать отсутствие эффекта антибактериальной терапии).

12. При повышенной температуре тела следует употреблять много жидкости (3–4 л в день).

13. Следует обеспечить повышенное поступление витаминов с пищей, исключить из рациона питания жирные продукты.

14. Для устранения мышечной или головной боли при простудных заболеваниях применяются те же лекарственные средства, что и для снижения температуры тела.

Советы для родителей

1. Соблюдение постельного режима.
2. Снижение повышенной температуры тела у детей следует начинать с физических методов охлаждения (обтирание водой комнатной температуры, проветривание помещения): этого часто бывает достаточно для ее снижения.
3. Наиболее надежным и безопасным жаропонижающим средством

для детей является высокоочищенный парацетамол в детских лекарственных формах.

4. Детям парацетамол лучше давать в виде перорального раствора, так как он действует через 30-60 мин, а в свечах – через 1-2 ч.

5. У детей при ОРВИ назначение жаропонижающих препаратов принципиально необходимо при температуре тела выше 39°C, и/или при мышечной ломоте, и/или при головной боли.

6. Детям первых 3 лет жизни жаропонижающие средства назначают при температуре тела выше 38°C, если у них раньше отмечались судороги.

7. Жаропонижающие препараты не следует принимать регулярно, с целью профилактики нового повышения температуры тела.

8. Повторную дозу жаропонижающего средства необходимо принять только в случае повторного повышения температуры тела.

9. Длительность самостоятельного применения жаропонижающего препарата, без консультации с врачом, не должна превышать 2 дня.

10. Прием жаропонижающих средств целесообразно сочетать с применением препаратов для симптоматического лечения кашля, насморка, боли в горле.

11. Не следует самостоятельно применять жаропонижающие средства при одновременном приеме ан-

тибиотиков, так как эти препараты могут маскировать отсутствие эффекта антибактериальной терапии.

12. Не принимать парацетамол без консультации с врачом более 3 дней из-за опасности развития инфекционного процесса и несвоевременного назначения антимикробных средств.

13. При развитии гипертермии со спазмом периферических сосудов (холодные, бледные кисти и стопы, «мраморная» окраска кожи) после введения жаропонижающего препарата следует энергично растереть кожу ребенка до ее покраснения и срочно вызвать врача.

14. При повышении температуры тела у детей младше 2 лет следует порекомендовать обратиться к врачу.

Представляем характеристику трех основных действующих веществ, входящих в состав безрецептурных жаропонижающих препаратов (табл. 1). Для симптоматического лечения лихорадки наряду с традиционными таблетками разработаны различные усовершенствованные лекарственные формы, как твердые, так и жидкие (табл. 2).

Фармацевтическая опека при применении жаропонижающих препаратов

Жаропонижающие средства применяются только при высокой температуре тела (38°C и выше). Незна-

чительно повышенную температуру тела (37,5°C и ниже) такие препараты не снижают.

Парацетамол – жаропонижающее и обезболивающее средство с минимальными побочными эффектами, – по этой причине его можно назначать детям, лицам пожилого возраста, беременным, пациентам с высоким риском развития патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с бронхиальной астмой и патологией почек, с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты.

Высокая степень очистки позволяет повысить разовую дозу парацетамола до 1 г, суточную – до 4 г.

Ацетилсалициловая кислота:

- ! может снижать агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, способствуя развитию кровотечений и геморрагического синдрома;
- ! характеризуется ulcerогенным (повреждающим слизистую оболочку желудка) действием;
- ! снижает диуретический эффект петлевых диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты).
- ! ацетилсалициловой кислоты:
- ! не назначают больным с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагическими диатезами, бронхиальной астмой;

Таблица 1. Основные средства для симптоматического лечения лихорадки

Активный ингредиент	Фармакологическая характеристика
Парацетамол (ацетаминофен)	Оказывает жаропонижающее, анальгезирующее, слабое противовоспалительное действие. Не оказывает повреждающего действия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Не влияет на агрегацию тромбоцитов
Ацетилсалициловая кислота	Оказывает жаропонижающее, анальгезирующее, слабое противовоспалительное действие. Снижает агрегацию тромбоцитов. Применяется после еды. При приеме следует воздержаться от употребления алкоголя. Противопоказан при беременности, заболеваниях ЖКТ, бронхиальной астме, у детей в возрасте до 15 лет. Не рекомендуется сочетать с приемом антикоагулянтов, пероральных гипогликемических средств, диуретиков, кортикостероидов. При приеме возможны боль в эпигастрии, шум в ушах, головокружение. Прием в дозе свыше 10 г может вызвать летальный исход у взрослых, у детей — свыше 3 г
Ибупрофен	Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, слабое жаропонижающее действие. Повышает неспецифическую резистентность организма, обладает иммуностимулирующим эффектом. Значительно слабее ацетилсалициловой кислоты влияет на ЖКТ. Не рекомендуется при гастрите, язвенной болезни желудка, колите, энтерите, гепатите. Не рекомендуется применять у детей в возрасте до 12 лет, в период беременности. Не рекомендуется сочетанное назначение с ацетилсалициловой кислотой, НПВП, алкоголем, гормональными контрацептивами

! не рекомендуется применять у детей в возрасте до 15 лет.

В период беременности запрещается использовать препараты ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена, мефенамовой кислоты.

Ибупрофен следует с осторожностью сочетать с антикоагулянтами, антигипертензивными препаратами,

тиазидными диуретиками.

При использовании ибупрофена возможно головокружение, поэтому его не рекомендуется применять водителям и лицам других профессий, требующих повышенного внимания.

Все жаропонижающие средства, особенно препараты ацетилсалициловой кислоты:

! следует принимать после еды;

! с особой осторожностью назначают больным бронхиальной астмой, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, склонностью к кровотечениям, с заболеваниями печени, нарушением функции почек;

! не следует сочетать с алкоголем

Таблица 2. Клинико-фармацевтическая характеристика лекарственных форм жаропонижающих препаратов

Преимущества	Недостатки
Таблетки	
<ul style="list-style-type: none"> • Удобство и простота применения • Точность дозировки • Регулирование всасывания активных веществ по месту (желудок, кишечник) и времени • Возможность сочетания нескольких активных веществ • Возможность коррекции неприятного вкуса и запаха 	<ul style="list-style-type: none"> • Не все больные, особенно дети, могут легко проглатывать таблетки • Относительно медленное развитие эффекта (25–30 мин) • В зоне растворения возможно создание высокой концентрации действующего вещества и развитие раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ • Балластные вещества, не имеющие терапевтической ценности, могут вызывать побочные явления (например аллергию)
Быстрорастворимые шипучие таблетки — сольвеллы	
<ul style="list-style-type: none"> • Легкость приема различными контингентами больных, включая детей • Быстрое всасывание и быстрое наступление эффекта (до 10 мин) • Меньшее влияние пищи на всасывание препарата • Значительное снижение раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Более высокая цена по сравнению с обычными таблетками
Капсулы с микрогранулами, спансулы	
<ul style="list-style-type: none"> • Лучшая растворимость и всасываемость активных веществ по сравнению с таблетками • Возможность сочетания нескольких активных веществ • Возможность коррекции неприятного вкуса и запаха • Минимальное раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ • Пролонгированное действие 	<ul style="list-style-type: none"> • Более высокая цена по сравнению с обычными таблетками • Не все больные, особенно дети, могут легко проглатывать капсулы
Гранулы/порошки для приготовления раствора для орального применения	
<ul style="list-style-type: none"> • Легкость приема различными контингентами больных, включая детей • Быстрое всасывание и быстрое наступление эффекта (до 10 мин.) • Приятный запах и вкус • Меньшее влияние пищи на всасывание препарата • Высокая точность дозирования 	—
Сиропы или суспензии	
<ul style="list-style-type: none"> • Легкость приема различными контингентами больных, включая детей • Быстрое всасывание и быстрое наступление эффекта (до 10 мин) • Приятный запах и вкус • Меньшее влияние пищи на всасывание препарата 	<ul style="list-style-type: none"> • Меньшая точность дозирования
Свечи/суппозитории	
<ul style="list-style-type: none"> • Удобство применения у детей, лежащих больных, стариков • Возможность использования при нарушении процесса глотания • Относительно высокая скорость всасывания и наступления эффекта (10–15 мин) • Отсутствие влияния пищи на всасывание препарата • Отсутствие влияния желудочных ферментов на активные вещества лекарства • Возможность назначения веществ, неприятных на вкус • Существенное снижение влияния активных веществ на функцию печени 	<ul style="list-style-type: none"> • Незначительное раздражающее действие на слизистую оболочку прямой кишки (у ряда лиц вследствие этого действия возможно стимулирование опорожнения кишечника) • Психологический дискомфорт (у некоторых пациентов) • Всасывание из прямой кишки НПВП может составлять 65–90% вследствие чего возможно снижение фармакологического эффекта • У детей возможно развитие диареи, поэтому применение суппозиториев может оказаться затруднительным и недостаточно эффективным

(резко возрастает опасность ulcerогенного действия, желудочно-кровотечения).

Необходимо учитывать аргументы против обязательного назначения жаропонижающих средств при любом повышении температуры тела:

! лихорадка может служить единственным диагностическим индикатором заболевания;

! жаропонижающая терапия затушевывает клиническую картину заболевания, обеспечивая ощущение ложной безопасности;

! лихорадочная реакция — защитная, усиливающая иммунный ответ;

! жаропонижающая терапия несет в себе и определенный риск, включающий побочные эффекты препаратов.

Скорость снижения температуры тела должна составлять 1-1,5°C за 30-60 мин.

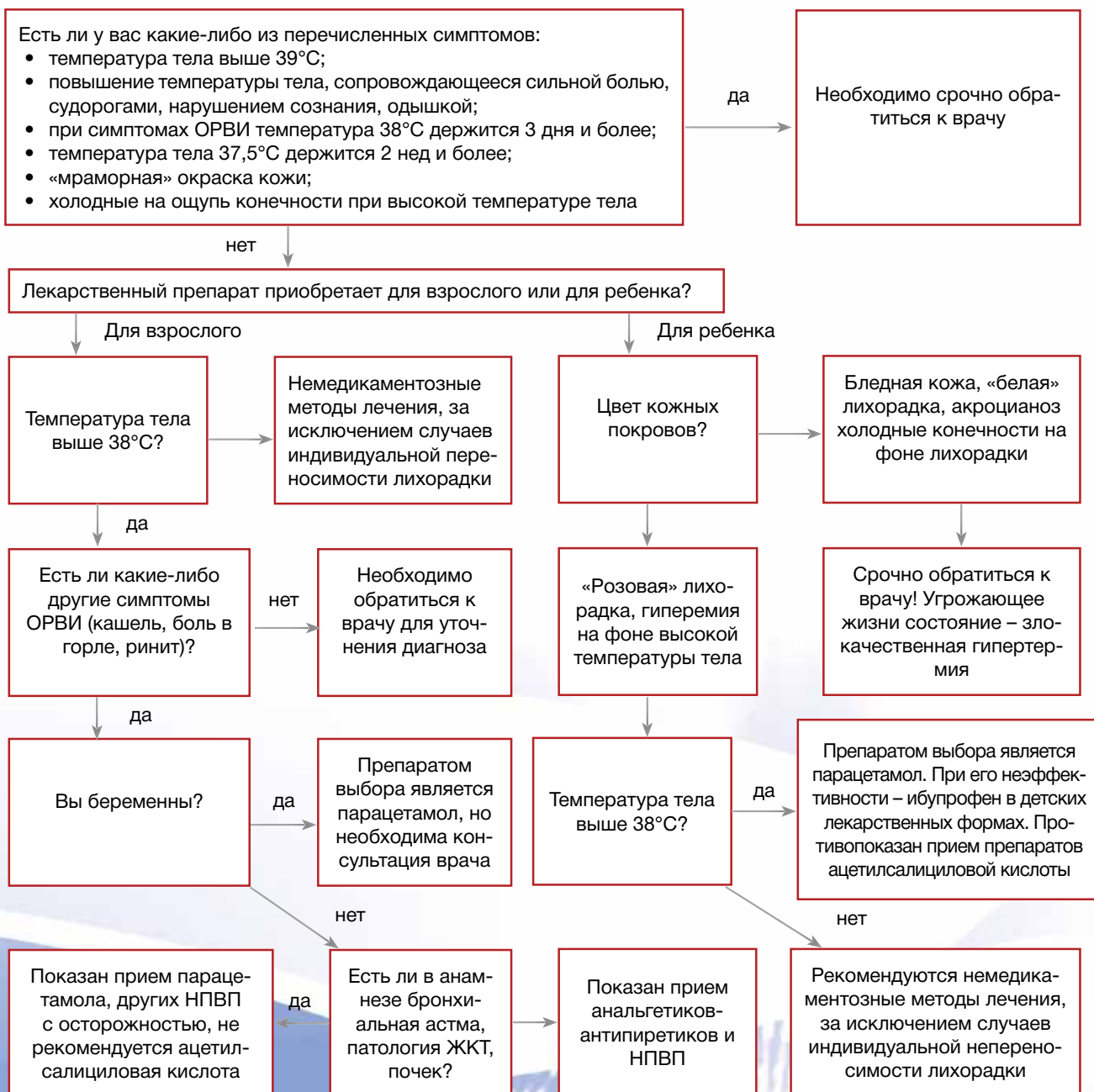
Длительность применения жаропонижающих препаратов — не более 3 сут, анальгетиков — до 5 сут.

Парацетамол

Парацетамол (ацетаминофен,

тайленол и др.) в большей степени угнетает церебральный синтез простагландинов, чем периферический, потому он не обладает (или обладает в минимальной степени) антитромбоцитарным эффектом (то есть не нарушает функцию тромбоцитов), не вызывает и не усиливает кровоточивость. Минимальный периферический эффект парацетамола создает еще одно важное преимущество его перед другими НПВП: парацетамол не уменьшает диурез, что при лихорадке у детей раннего возраста со склонностью к отеку мозга, токсикозам, судорогам — очень важное

Алгоритм беседы провизора и пациента с лихорадкой



преимущество. Он обладает антипиретическим и анальгезирующим эффектом, но не оказывает противовоспалительного действия. Парацетамол является препаратом первого выбора в период беременности [2]. Обычная жаропонижающая и обезболивающая доза парацетамола составляет 10-15 мг/кг массы тела, ее можно назначать 3-4 раза в сутки. Суточная доза парацетамола у детей не должна превышать 60 мг/кг массы тела.

В настоящее время наиболее эффективными и безопасными средствами для лечения лихорадки признаны комбинированные препараты, содержащие парацетамол и аскорбиновую кислоту. Это обусловлено, с одной стороны, высокой эффективностью парацетамола как анальгетика-антипиретика, что подтверждено результатами многочисленных исследований, а с другой – антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами аскорбиновой кислоты, которая не только нивелирует гепатотоксическое действие парацетамола, но и оказывает положительное влияние на состояние иммунитета, что также было подтверждено результатами клинических исследований. Аскорбиновая кислота действует как кофактор во многих ферментативных процессах, увеличивает абсорбцию железа в кишечнике, принимает участие в образовании коллагена – важной соединительной ткани, которая входит в состав костей, хрящей, кожи, помогает поддерживать целостность эндотелия сосудов. Увеличение потребности в витамине С при повышенной температуре тела, воспалении и в период беременности связано с основным антиоксидантным свойством этого витамина, то есть с его способностью уменьшать количество свободных радикалов в организме. Доклинические исследования показали, что аскорбиновая кислота оказывает иммуномодулирующее влияние на гуморальный и неспецифичный иммунитет во время воспалительных процессов [3, 4].

Одним из таких препаратов является Лекадол плюс С, который содержит парацетамол 500 мг и аскор-

биновую кислоту 300 мг. Препарат имеет форму теплого напитка, что наиболее показано пациентам с воспалением слизистой оболочки рта и глотки. Данная лекарственная форма обладает преимуществом перед таблетками и капсулами, поскольку их сложнее проглотить; применение препарата в жидкой лекарственной форме также рекомендуется больным с простудой или гриппом, которым показано обильное теплое питье.

Кашель

Кашель – это сложный рефлекторный акт, который возникает как защитная реакция при скоплении в воздухоносных путях слизи, мокроты, попадании инородного тела и направлен на обеспечение проходимость дыхательных путей.

Непродуктивный (сухой) – кашель, который не сопровождается выделением мокроты. Наиболее частые причины сухого кашля: кашель курильщиков; плеврит; сдавление бронхов новообразованием, инородное тело в дыхательных путях; коклюш; острый бронхит (в начале заболевания); туберкулез; рак легкого (в начале заболевания); острая пневмония (в начале заболевания); абсцесс легкого (в начале заболевания); ложный круп; эмфизема легких; ларингит; трахеит; бронхиальная астма (в начале заболевания); вдыхание раздражающих веществ [5].

«Угрожающие» симптомы, требующие обязательной консультации врача:

- ! кашель, продолжающийся более недели (особенно в тех случаях, когда с течением времени отмечается его усиление);
- ! кашель, сопровождающийся длительно (неделями) температурой тела 37,5-38°C;
- ! кашель, сопровождающийся высокой (выше 38°C) температурой тела в течение 3 и более дней;
- ! кашель, сопровождающийся одышкой, болью в грудной клетке при дыхании;
- ! кашель, сопровождающийся отделением густой зеленоватой мокроты;

- ! кашель, сопровождающийся отделением мокроты с прожилками крови;
- ! кашель с приступами удушья;
- ! сопутствующая кашлю слабость, уменьшение массы тела;
- ! обильное потоотделение (особенно по ночам), озноб;
- ! внезапный приступ сильного кашля;
- ! сильный кашель в течение часа без перерыва;
- ! обильное отделение мокроты;
- ! изменение голоса [6, 7].

Продуктивный (влажный) – кашель, который сопровождается выделением мокроты. Наиболее частые причины влажного кашля: острые респираторные заболевания; пневмония; бронхоэктатическая болезнь; бронхиальная астма в период обострения; хронический бронхит; туберкулез легких; опухоли легкого [5].

Если сухой кашель, в подавляющем большинстве случаев, требует лечебно-диагностических вмешательств со стороны врача, то продуктивный, напротив, представляет собой обширное поле для фармацевтической опеки.

Фармацевтическая опека пациентов с кашлем

Не все препараты для лечения кашля действуют одинаково (табл. 3, 4 [8, 9]). Муколитики – препараты выбора, средства первой линии терапии при лечении продуктивного кашля. Муколитики прямого действия начинают оказывать влияние на бронхиальный секрет сразу после попадания в кровь (прямое действие на мокроту). Поэтому их эффект развивается быстрее, чем у отхаркивающих препаратов, проявляющих свое действие лишь на 2-3-й день приема.

1. Противокашлевые средства центрального и периферического действия не назначаются при продуктивном кашле!

2. Противокашлевые средства, содержащие кодеин, декстрометорфан, бутамират не назначают в период беременности и кормления грудью, а также детям в возрасте до 2 лет. Муколитики амброксол и бром-

Таблица 3. Основные группы препаратов для применения при непродуктивном кашле

Активный ингредиент	Фармакологическая характеристика
Противокашлевые средства центрального действия (наркотические)	
Метилморфин (кодеин)	Угнетает кашлевой и дыхательный центры. Противопоказан в период беременности и детям в возрасте до 2 лет. Вызывает привыкание и лекарственную зависимость. Может вызывать сонливость, запор. Противопоказан одновременный прием с алкоголем, снотворными, анальгетиками, психотропными средствами
Декстрометорфан	Синтетический аналог кодеина. В меньшей степени выражены побочные эффекты и способность угнетать дыхательный центр. Противопоказан в период беременности и детям в возрасте до 2 лет. Противопоказан одновременный прием с алкоголем, снотворными, анальгетиками, психотропными препаратами, амиодароном
Противокашлевые средства центрального действия (ненаркотические)	
Глауцина гидрохлорид	Угнетает кашлевой центр, при этом не угнетает дыхания. Не вызывает привыкания и пристрастия. Оказывает гипотензивное и спазмолитическое действие. Противопоказан гипотоникам
Окселадин	Синтетическое противокашлевое средство, угнетает кашлевой центр. Переносится хорошо. Редко возникают тошнота, рвота, сонливость
Бутамина цитрат	Синтетическое противокашлевое средство, угнетает кашлевой центр. Дополнительное отхаркивающее и противовоспалительное действие. Не рекомендуется в I триместр беременности, в период кормления грудью. Противопоказан детям в возрасте до 3 лет
Противокашлевые средства периферического действия (ненаркотические)	
Преноксдиазин	Синтетический противокашлевой препарат комбинированного действия. Уменьшает возбудимость кашлевого центра, не угнетает дыхания. Оказывает местноанестезирующее действие, снижает возбудимость периферических рецепторов, препятствует развитию бронхоспазма. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая (в противном случае возможны онемение, нечувствительность слизистой оболочки полости рта). В период беременности следует назначать с особой осторожностью

Таблица 4. Муколитики – препараты первой линии терапии при продуктивном кашле

Активный ингредиент	Фармакологическая характеристика
Ацетилцистеин	Действует непосредственно на структуру мокроты, разрывает дисульфидные связи в гликозаминогликанах бронхиального секрета. Не увеличивает объем мокроты, облегчает ее отхождение. Уменьшает выраженность воспалительных явлений в бронхах. Обладает антиоксидантными и пневмопротекторными свойствами.
Карбоцистеин	Действие обусловлено активацией сиаловой трансферазы (фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов). Нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета: уменьшает количество нейтральных гликопептидов, увеличивает количество гидроксисиалогликопептидов. Снижает вязкость бронхиального секрета, облегчает отхождение мокроты и слизи, уменьшает кашель
Бромгексин	Бромгексин метаболизируется в печени с образованием активного вещества – амброксола. Фрагментируют гликопротеины и гликозаминогликаны бронхиального секрета, изменяют реологические свойства мокроты. проявляют дополнительный отхаркивающий эффект. Стимулируют синтез сурфактанта
Амброксола гидрохлорид	

гексин противопоказаны в I триместр беременности [2].

3. Противокашлевые препараты центрального действия способны угнетать центральную нервную систему, вызывать вялость, сонливость, головокружение, что необходимо учитывать людям, чья работа требует концентрации внимания, водителям транспортных средств.

4. Противокашлевые препараты центрального действия категори-

чески нельзя применять вместе с алкоголем и другими препаратами, которые угнетают дыхательный центр, ввиду возможной остановки дыхания.

5. Противокашлевые препараты нельзя применять одновременно с экспекторальными и муколитическими средствами.

6. Таблетки либексина необходимо проглатывать не разжевывая, так как возможно онемение слизистой

оболочки рта и глотки. Либексин противопоказан гипотоникам.

7. Бромгексин не рекомендуется применять пациентам с патологией печени — возможно нарушение метаболизма препарата. По этой же причине не назначают детям в возрасте до 3 лет [1].

8. Экспекторальные препараты рефлекторного действия противопоказаны при заболеваниях ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь желудка).

9. Ацетилцистеин (для форм выпуска в порошках) может провоцировать бронхоспазм у больных с бронхиальной астмой.

10. При применении экспекторальных и муколитических средств необходимо употреблять большое количество жидкости для облегчения отхождения мокроты [6, 7, 10, 11].

Ацетилцистеин

Ацетилцистеин – муколитическое, отхаркивающее средство, которое применяется для разжижения мокроты при заболеваниях дыхательной системы, сопровождающихся образованием густой слизи. Ацетилцистеин является производным

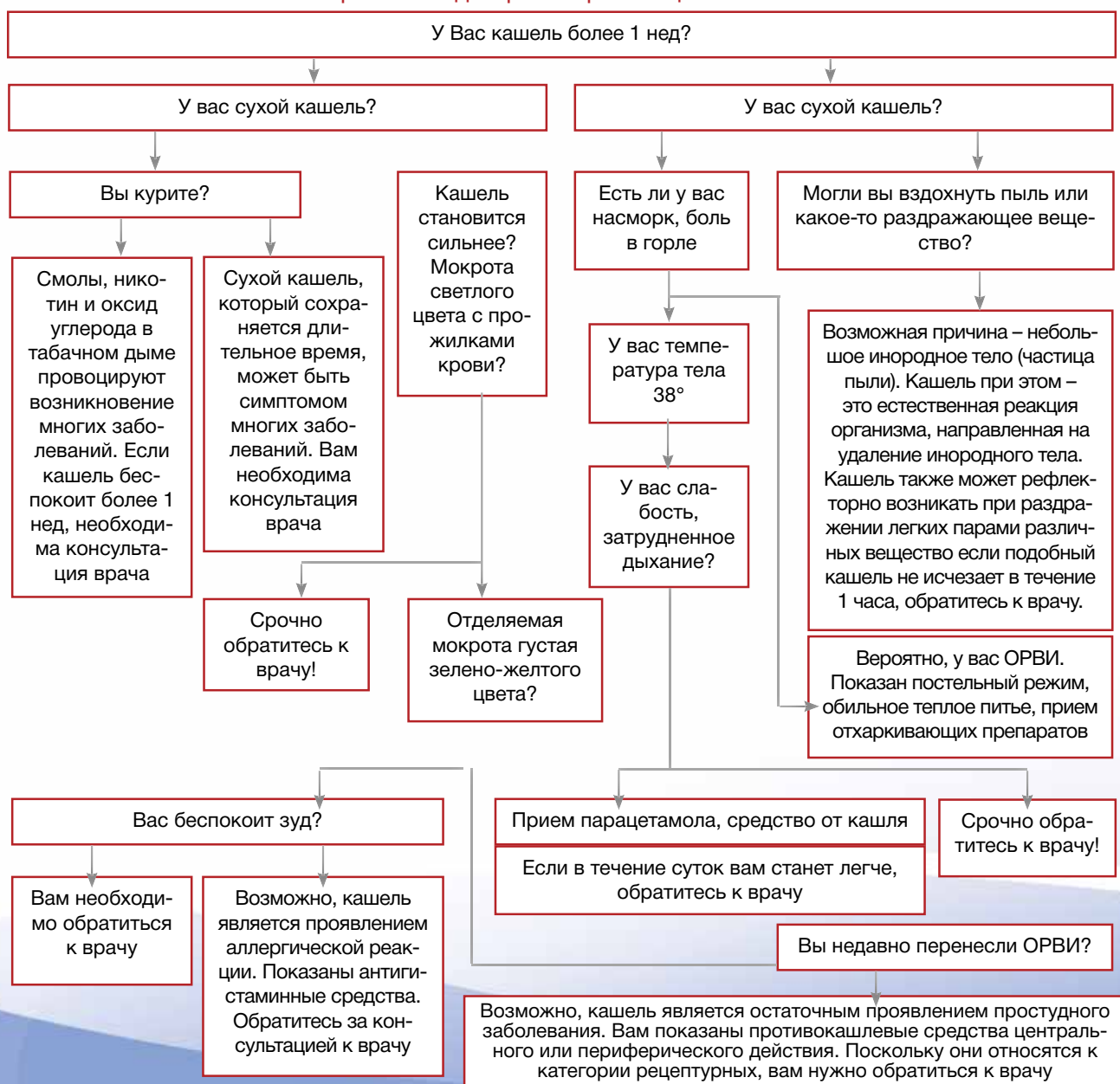
аминокислоты цистеин. Действует секретолитически и повышает моторику респираторного тракта. Муколитический эффект препарата имеет химическую природу. За счет наличия свободной сульфгидрильной группы ацетилцистеин разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов, что приводит к деполимеризации мукопротеидов гнойной мокроты. В результате этого вязкость мокроты уменьшается. Обладает также антиоксидантными свойствами, обусловленными связыванием и обезвреживанием химических радикалов его сульфгидрильными группами. Кроме того, препарат

способствует повышению синтеза глутатиона – важного фактора химической детоксикации. Эти особенности ацетилцистеина делают его эффективным антидотом при передозировке парацетамола и острых отравлениях некоторыми токсическими веществами (альдегидами, фенолами).

Показания. Лечение острой и хронической патологии бронхолегочной системы при заболеваниях, сопровождающихся повышенным образованием мокроты с ухудшением отхаркивания.

Противопоказания. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обостре-

Алгоритм беседы провизора и пациента с кашлем



ния, кровохарканье, легочное кровотечение.

Формы выпуска. Препарат АЦЦ представлен в широком многообразии лекарственных форм: производитель позаботился о максимальной оптимизации доставки, предусмотрев наиболее важные аспекты — различную силу действия и пролонгированный эффект, затруднения глотания, удобство приготовления, самый ранний возраст пациента.

! АЦЦ 100, 200 – шипучие таблетки по 20 штук.

! АЦЦ горячий напиток – порошок для приготовления горячего напитка для внутреннего применения – 200 мг (20 пакетиков) и 600 мг (6 пакетиков).

! АЦЦ-лонг – шипучие таблетки (600 мг), 10 штук в тубе.

! АЦЦ порошок для приготовления раствора для перорального приема – 100, 200 мг по 2 штуки в упаковке.

! АЦЦ детский – порошок для приготовления раствора для внутреннего приема 30 г во флаконе на 75 мл (по 20 мг/мл) и 60 г во флаконе на 150 мл (по 20 мг/мл) [11].

Особые указания

Осторожно применяют АЦЦ при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.

Для лучшего муколитического эффекта при лечении ацетилцистеином следует употреблять большое количество жидкости.

! 10 мл готового перорального раствора содержат 0,31 углеводную единицу, что необходимо принять к сведению больным с сахарным диабетом.

! Новорожденным и детям до 1 года жизни ацетилцистеин применяют исключительно по жизненным показаниям под строгим врачебным контролем. Рекомендуемую дозировку (10 мг/кг массы тела) изменять нельзя.

! АЦЦ 200 не используют у детей в возрасте до 2 лет.

! АЦЦ лонг не рекомендуется детям в возрасте до 14 лет.

! Быстрота реакции при вождении автомобиля и работе с тех-

никой не изменяется при приеме ацетилцистеина.

Профилактика простуды

Ввиду того, что специфическая профилактика простудных заболеваний возможна только в случае гриппа (вакцинация), то наиболее безопасным и предпочтительным способом коррекции этой группы заболеваний является неспецифическая профилактика, которая осуществляется с помощью иммуномодуляторов [12-15]. Иммуностропные препараты должны назначаться только врачом после изучения иммунологического статуса пациента. Однако стоит остановиться отдельно на таком классе иммуностропных препаратов, как иммуномодуляторы. Их отличительной особенностью является то, что они не действуют на неповрежденные звенья иммунной системы, однако восстанавливают ее «поврежденные» звенья. Это единственная категория иммуностропных препаратов, которая может назначаться без предварительной консультации с врачом.

В этой группе есть безрецептурный препарат, который может рекомендовать провизор, особенно в ситуации, когда эпидемиологическая обстановка привлекает в аптеку огромное количество посетителей. К числу немногих препаратов с оптимальным соотношением эффективности и безопасности, доступности (физической, так как всегда есть в наличии, и экономической, так как невысока стоимость) относят фитопрепараты, содержащие экстракт эхинацеи. Наиболее хорошо изученным среди препаратов растительного происхождения является экстракт эхинацеи пурпурной, который проявил удовлетворительную клиническую эффективность при высоком профиле безопасности. Это дает возможность широко применять препараты эхинацеи для лечения и профилактики простудных заболеваний у взрослых и детей. Все основные свойства экстракта эхинацеи пурпурной могут быть рассмотрены на примере препарата Иммунал, который является хорошо изученным и положительно зарекомендовавшим себя иммуномодулирующим средством.

Иммунал

Иммунал – растительный лекарственный препарат, полученный из свежесобранных цветущих частей растения эхинацеи пурпурной. Эхинацея пурпурная содержит биологически активные вещества, стимулирующие неспецифическую иммунную систему, усиливая защитные силы организма. Основными активными ингредиентами эхинацеи пурпурной являются производные кофейной кислоты (цикориевая кислота и ее эфиры), алкалоиды и полисахариды, которые проявляют иммуностимулирующую активность. Неспецифическая иммунная стимуляция проявляется в основном в повышении фагоцитарной активности гранулоцитов и макрофагов. Повышается высвобождение цитокинов, которые стимулируют другие клетки иммунной системы. Установлена также противовирусная активность эхинацеи пурпурной в отношении вирусов гриппа и герпеса. В связи с иммуностимулирующей активностью препарата Иммунал у человека повышается устойчивость к инфекциям дыхательной системы. Препарат имеет высокий профиль безопасности. Среди других средств на основе эхинацеи Иммунал выделяется принципиальными особенностями: это один из немногих препаратов эхинацеи, для приготовления которого используется не настой или экстракт травы, а вытяжка из свежего сока цветущего растения, позволяющая получить максимум полезных веществ и не изменить при этом ни свойства, ни качества натурального сырья.

Показания. Для повышения защитных сил организма с целью профилактики простуды и гриппа; при первых признаках ОРВИ; в составе комплексной терапии хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний дыхательной системы; при длительной антибиотикотерапии инфекционных заболеваний.

Клинически доказанная эффективность. Препараты эхинацеи – самые широко применяемые в мире. Не менее 234 клинических исследований посвящены изучению эффективности и безопасности пре-

паратов эхинаеи в качестве средств профилактики и лечения простуды и ОРВИ. Препарат Иммунал изучался в России, проведенные клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность его применения у взрослых и детей.

Профилактика. Натуральный иммуностимулятор Иммунал повышает защитные силы организма, помогая не заболеть. Исследования НИИ гриппа РАМН показали, что назначение препарата Иммунал с целью профилактики гриппа и ОРВИ эффективно у взрослых и детей. Иммунал способствует укреплению иммунитета, снижая риск заболеть простудными заболеваниями в 2–3 раза. С профилактической целью рекомендуется принимать Иммунал не менее 7 дней (продолжительность непрерывного курса лечения не должна превышать 8 нед). Поскольку эффект

препарата Иммунал начинает развиваться через 1 нед, курс лечения перед сезонными и эпидемическими подъемами заболеваемости инфекционными респираторными заболеваниями необходимо начинать заблаговременно.

Лечение. Применение препарата Иммунал в первые часы заболевания позволяет сократить длительность заболевания на 3 дня, а также уменьшить выраженность основных симптомов. По данным кафедры инфекционных болезней Российского государственного медицинского университета, Иммунал эффективен в составе комплексной терапии при острых респираторных заболеваниях у часто болеющих детей. По данным Волгоградского ГМУ, у детей, получающих Иммунал, отмечали более легкую форму течения заболевания. При лечении инфекционного заболевания в со-

ставе комбинированной терапии Иммунал рекомендуется принимать курсом не менее 7 дней.

Восстановление. После перенесенного заболевания иммунная система может быть истощена и ослаблена. Для предотвращения повторных заболеваний и восстановления работы иммунной системы целесообразно применение мягких иммуностимулирующих средств. При склонности к частым респираторным заболеваниям и затяжному течению хронических инфекционных заболеваний, при длительном назначении антибактериальной терапии иммунной системе необходима дополнительная поддержка. При применении препарата Иммунал иммунная система активизируется, восстанавливая свои защитные свойства. Применение Иммунала разрешено в детском возрасте с 6 лет.

Список использованной литературы

1. Клиническая фармакология в педиатрии: Учебное пособие/ В.П. Булатов и др. — 2-е изд. — Ростов н/Д: Феникс, 2006. — 240 с.
2. Лекарственная терапия в период беременности и лактации [Текст]/ К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер; пер. с нем.; под ред. Б.К. Романова. — М.: Логосфера, 2010. — 768 с.
3. Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам/Перевод с английского.— М.: Медицина и питание, 1997.— С. 66–69, 161.
4. Ковлер М.А. Витамины в повседневной врачебной практике//Medical Market.— 1998.— № 30.— С. 33–39.
5. Фармацевтическая опека: атлас / И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др./ Под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черных. — К.: Фармацевт Практик, 2004. — 192 с.
6. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др. / Под ред В.П. Черных, И.А. Зупанца. — Х.:Фармитэк, 2006. — 536 с.
7. Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. учеб. завед.: В 2 т. Т. 2 / С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева, В.И. Мальцев и др.; Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. — Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. — 400 с.
8. Вилковийский Ф.А., Верткин А.Л., Городецкий В.В. и др. Клиническая фармакология кашля // Международный медицинский журнал.— 1997.— № 3.— С. 41–45.
9. Феценко Ю.І., Яшина Л.А. Вирішення основних терапевтичних проблем у фтизіопульмонології за допомогою засобів, зареєстрованих в Україні // Ліки — 1995.— № 5.— С. 27–32.
10. Клиническая фармакология: учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.
11. Компендиум 2011 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2011. — 2270 с.
12. Лесков В.П. Иммуностимуляторы. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 1999. — № 4. — С. 1225.
13. Hadden J.W. Immunostimulants. Immunol.Today, 1993. — V. 14. — P. 275–280.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б. В., Латышева Т.В. Методические указания по испытанию новых иммуномодулирующих лекарственных средств. Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, 2002. — № 1. — С. 11–21.
15. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. — М.: Медицина, 1998.
16. Наказ МОЗ України від 16.05.2011 № 284 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)»
17. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підруч. для студ. вищ. мед. (фармац) навч. закл. /І.А. Зупанець, В.П. Черних, Т.С. Сахарова та ін.; за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. — Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2011. — 704 с.
18. Таточенко В.К. Профилактика ОРВИ у детей с аллергией. Справ. педиатра. 2008; 10: 21–5.

1-10-СНД-ОТС-09-12

АЦЦ®



ҚАҚЫРЫҚ ПЕН ЖӨТЕЛГЕ ЖОЛ ЖОҚ!

НЕТ МОКРОТЕ, НЕТ КАШЛЮ!



Қолданылуы: қақырық түзілуі мен тасымалдануының бұзылулары қатар жүретін бронх пен өкпенің жедеп ауруларында секретолитикалық ем жүргізгенде.

Қолдану тәсілі мен дозалары: ересектер мен 14 жастағы және олардан үлкен жасөспірімдер тәулігіне екі рет $\frac{1}{2}$ көпіршітін таблетка немесе тәулігіне бір рет бір көпіршітін таблетка. Көпіршітін таблеткаларды алдын ала бір стақан суда ерітіп, тамақтан кейін қабылдайды.

Маңыздысы: жеткілікті сұйықтықпен ішу қажет.

Жағымсыз әсерлері: құсу, қақып мен жүрек айнуы

Жүктілік пен лактация кезінде және 14 жасқа дейінгі балаларға қарсы көрсетілімдері бар. Қолданар алдында медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен мұқият танысып шығыңыз.

Показания к применению: секретолитическая терапия при острых и хронических заболеваниях бронхов и лёгких, сопровождающиеся нарушением образования и транспортировки мокроты.

Способ применения и дозировка: взрослые и подростки в возрасте 14 лет и старше: $\frac{1}{2}$ шипучей таблетки два раза в сутки или 1 шипучую таблетку один раз в сутки. Шипучие таблетки предварительно растворяют в стакане воды, принимают после еды.

Важно: обязателен достаточный приём жидкости.

Побочные эффекты: рвота, изжога, тошнота.

Противопоказан беременным, кормящим и детям до 14 лет.

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

05.09.2008 ж. ҚР-ДЗ-5 №012367

13.12.2013 ж. №3874 рұқсаттама

«Новартис Фарма Сервиссз АГ» филиалы,

Алматы қ., Жамақаев к-сі, 155А

Тел.: +7 (727) 258 33 03

1/012/KZ/27.02.2013

РК-ЛС-5 № 012367 от 05.09.2008г.

Разрешение №3874 от 13.12.2013 г.

Филиал «Новартис Фарма Сервиссз АГ»,

050059, г. Алматы, ул. Жамакаева, 155А.

Тел.: +7 (727) 258 33 03

1/012/KZ/27.02.2013

Тема: **ХОБЛ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ**

Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ



Пронина Е.Ю.

Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ,
г. Казань

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание, являющееся одной из основных причин болезненности и смертности населения, и, кроме того, причиной ранней инвалидизации и значительных медицинских расходов.

Традиционно ХОБЛ объединяла понятия «хронический бронхит» и «эмфизема легких». Но долгое время раскрытию сущности заболевания и, как следствие, определению истинных размеров проблемы мешала терминологическая неоднородность и неопределенность понятия «ХОБЛ». Существовавший более ста лет (первое упоминание в 1810 г.) термин «хроническая пневмония» до середины XX в. уверенно занимал лидирующую позицию в качестве обобщающего практически всю хроническую неспецифическую легочную патологию. Эпидемиологические исследования, которые были проведены зарубежными и отечественными исследователями, не позволяли получать объективные данные ввиду трудностей определения патологии. Привлечение внимания мировой медицинской науки к этой проблеме привело к появлению понятия «хронические обструктивные болезни легких» и созданию классификации (Американское торакальное общество, 1962 г.), основанной, в первую очередь, на принципах функциональной диагностики. Сложностей от этого не стало меньше. На протяжении десятилетий как за рубежом, так и в нашей стране в этот термин вкладывался разный смысл в зависимости

от того, в каком числе (единственном или множественном) его применяли. Если понятие «ХОБЛ» использовалось в единственном числе, то оно обозначало далеко зашедшую стадию нарушения бронхиальной проходимости ($ОФВ_1 < 1,5$ л, т.е. менее 50% д.в.). Толкование же ХОБЛ во множественном числе включало в себя целый ряд совершенно разнородных как по патогенезу, так и по клиническим проявлениям заболеваний, объединенных лишь присутствием частично обратимой и прогрессирующей обструкции дыхательных путей. В «группу ХОБЛ», по классификации Американского торакального общества (ATS) входили: хронический бронхит, эмфизема легких, тяжелые формы бронхиальной астмы, облитерирующий бронхолит (болезнь мелких бронхов), бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз [30]. Такой обобщенный подход затруднял эпидемиологические исследования, разработку диагностических критериев и терапевтических подходов, так как в каждом конкретном случае они были разными [9]. Синонимом «ХОБЛ» во множественном числе были и так называемые «ХНЗЛ» – хронические неспецифические заболевания легких, включавшие в себя хронический бронхит (в т.ч. обструктивный и

«астматический»), эмфизему легких, пневмосклероз (в т.ч. посттуберкулезный), бронхиальную астму (как правило, тяжелого течения), реже – бронхоэктатическую болезнь и облитерирующий бронхолит [13, 14].

К середине 80-х гг. XX в. в большинстве западных стран ввиду эпидемиологической бесполезности определения хронического бронхита были предприняты попытки поиска термина, более четкого в определении сущности заболевания. Это позволило бы проводить адекватные эпидемиологические исследования и соответственно получать максимально приближенные к действительности данные, которые позволили бы проводить профилактику, диагностику и лечение заболевания на качественно новом, эффективном уровне. В то время появилось много всевозможных определений: «болезнь мелких дыхательных путей», «генерализованная обструкция болезней легких», «обструктивный бронхолит», «облитерирующий бронхолит», «ХОБЛ COPD» [13]. Последний термин нашел широкое применение в мире и благодаря работе экспертов GOLD, по-видимому, окончательное определение ХОБЛ (COPD) предстало этиопатогенетическим, т.е. достаточно четко очертило



границы этиологии и собственно патогенеза заболевания. Из определения исчезли первичная эмфизема легких, причиной которой является дефицит альфа-1-антипротеаз, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, муковисцидоз, облитерирующий бронхолит. Благодаря такому подходу определение ХОБЛ приобрело нозологическую строгость, что, несомненно, должно положительно повлиять на проведение новых эпидемиологических исследований, а также на качество диагностики и ведения больных с этой патологией, хотя в течение ряда лет «новая» формулировка ХОБЛ вызывала немало вопросов у практических врачей [29].

При оценке данных отечественных эпидемиологических исследований наиболее часто приходится встречать термины «хронический бронхит» и «хронический обструктивный бронхит», «ХНЗЛ», а не ХОБЛ, что весьма затрудняет анализ полученных данных, тем более, нередко в понятие «хронический бронхит» исследователи вкладывают совершенно различный смысл, исходя из собственного понимания значения этого термина. Еще более сложной и практически невыполнимой задачей представляется сравнение данных отечественных ученых с зарубежными, так как в разных странах предусмотрена «своя» система учета больных с хронической респираторной патологией. К сожалению, существующая терминологическая неопределенность понятия ХОБЛ практически полностью исключает возможность адекватного ретроспективного анализа эпидемиологии ХОБЛ. Рассуждая о распространенности, смертности при ХОБЛ, все чаще приходится говорить о «хроническом бронхите» или «хроническом обструктивном бронхите», сущность и эпидемиологическая характеристика которых, несмотря на сложность интерпретации, наиболее полно отражают положение с ХОБЛ в нашей стране за последние десятилетия.

Распространенность и заболеваемость ХОБЛ

ХОБЛ является глобальной проблемой мирового здравоохранения.

По данным разных ученых, эта болезнь поражает от 4-6% до 10-25% взрослого населения и отличается устойчивым ростом распространенности как в развитых, так и развивающихся странах [35].

Данные по распространенности ХОБЛ обычно получают путем анализа части популяции, имеющей респираторные симптомы и/или ограничение скорости воздушного потока, у которой врачом установлен диагноз ХОБЛ, хронического бронхита или эмфиземы. Популяционные исследования, необходимые для получения точных данных о распространенности ХОБЛ, являются дорогостоящими, поэтому не могут быть проведены во многих странах. Данные об истинном количестве больных ХОБЛ в мире крайне противоречивы: разные эксперты предлагают данные, отличающиеся друг от друга на несколько порядков: от 44 млн до 600 млн [40].

Распространенность ХОБЛ в странах с развитой рыночной экономикой в 1990 г. была 6,98/3,79 на 1000 мужчин/женщин, в бывших социалистических странах Европы – 7,35/3,45 на 1 000 мужчин/женщин; а например, в странах Латинской Америки распространенность ХОБЛ в 1990 г. была 3,36/2,83; в регионе «Средний Восток и Северная Африка» – 2,69/2,83 на 1000 мужчин/женщин соответственно [3]. Прослеживается неуклонный рост распространенности ХОБЛ в мире; кроме того, меняющаяся ситуация по табакокурению среди мужчин и женщин, а также возросшая роль влияния бытовых поллютантов приводят к значительному опережению темпов роста распространенности ХОБЛ среди женщин по сравнению с мужчинами [25, 36].

Рядом исследований показано, что в настоящее время в США около 10-16 млн людей больны ХОБЛ, причем только 2,4-7,0 млн случаев ХОБЛ правильно и своевременно диагностируют [18, 23, 29].

На специальном симпозиуме по проблеме «Хронические неспецифические заболевания легких», прошедшем в Москве под эгидой ВОЗ в 1962 г., определены значительные ко-

лебания распространенности ХНЗЛ в странах Европы. Значения распространенности находились в диапазоне от 1,48% (Франция) до 17% (Англия) [14]. Надо отметить, что врачи Соединенного Королевства всегда уделяли особое внимание легочным болезням, в том числе – хроническому бронхиту («английская болезнь»); Англия, Уэльс и Шотландия всегда отличались высоким уровнем заболеваемости и распространенности этой патологии среди населения. Причиной этому явилось как активное развитие промышленности и связанное с этим загрязнение атмосферы, так и историческая приверженность населения к курению [30, 50].

В настоящее время распространенность клинически выявляемой ХОБЛ в странах Европы составляет 4-10% взрослого населения [40, 46]. В Шотландии, где отмечен наивысший уровень табакокурения в Соединенном Королевстве, распространенность ХОБЛ в 2004 г. составила 1,8% населения [50].

Целенаправленное исследование распространенности ХОБЛ в крупных польских городах (Варшава, Забже) показало, что распространенность заболевания составила 10,7% от исследуемой популяции (общая выборка – 57% всего населения) [46].

При проведении популяционного исследования эпидемиологии ХОБЛ в Дании были получены следующие результаты: показатель распространенности за период 2000-2005 гг. увеличился с 5,1 до 11 на 1 000 населения среди ХОБЛ легкого течения, с 11 до 14 на 1 000 среди ХОБЛ среднетяжелого течения, с 3,0 до 3,9 на 1 000 среди ХОБЛ тяжелого течения и с 0,5 до 1,3 на 1 000 среди ХОБЛ крайне тяжелого течения [32].

Сведения о распространенности ХОБЛ в развивающихся странах (страны Азии, Африки, Латинской Америки, островные страны Тихоокеанского региона) практически отсутствуют, в первую очередь, в связи с тем, что проведение крупных эпидемиологических исследований в этих странах весьма затруднительно ввиду их высокой стоимости и сложности выполнения.

Результаты же существующих исследований показывают низкие значения, которые отражают в большей степени уровень активности здравоохранения той или иной страны в отношении заболевания, а не истинное положение дел.

При обследовании жителей индийских городов Дели, Бангалор, Канпур и Чандигарх получены следующие данные: ХОБЛ была диагностирована у 4,1% среди 35 295 обследованных, причем соотношение между мужчинами и женщинами было 1,56 к 1,0; а между курящими и некурящими – 2,65 к 1,0 [33].

В Корее была обследована выборка из 9 243 лиц старше 18 лет. Распространенность ХОБЛ среди людей старше 45 лет составила 17,2% (25,8% – мужчины, 9,6% – женщины). При оценке всей выборки признаки обструкции дыхательных путей обнаружены у 7,8% (10,9% – мужчины, 4,9% – женщины) [44].

Распространенность ХОБЛ при целенаправленном проведении диагностики по критериям GOLD в Конак-Измир (Турция) в 2004 г. была 10,2% (13,3% – мужчины, 7,3% – женщины) [45].

До настоящего времени Россия не участвовала ни в одном крупном международном эпидемиологическом исследовании по изучению распространенности ХОБЛ. Это связано, в первую очередь, с существенным отличием официальных данных медицинской статистики России от общепринятых международных стандартов и отсутствием серьезных эпидемиологических исследований внутри страны. Данные распространенности ХОБЛ в России и за рубежом чрезвычайно противоречивы и представляют весьма пеструю картину [2, 28, 29].

За период 1985-1996 гг. динамика распространенности ХОБЛ в России была следующей: 1985 г. – на 100 тыс. населения; 1989 г. – 1705,0; 1993 г. – 1891,4; 1996 г. – 1849,2 на 100 тыс. населения [28].

В начале 1990-х гг. распространенность хронического бронхита среди взрослого населения страны составляла около 16%, в том числе 13% в городе и 20% в сельской местности, а общее

число больных достигало 3,5 млн [19]. По более поздним данным, в 2002 г. в России насчитывалось 1 610,8 больных ХОБЛ на 100 тыс. населения [28]. Еще в 1998 г. примерное количество людей с признаками хронического обструктивного бронхита составляло 8 млн [28, 29], а в 2003 г. – 11 млн. Эти данные расходятся с официальной медицинской статистикой, согласно которой в России насчитывается только 0,5 млн таких больных [18]. Подобное несоответствие отражает качество и своевременность оказания медицинской помощи больным ХОБЛ, а именно – диагностика заболевания в поздних стадиях не может быть принята за истинные значения распространенности.

Показатели распространенности ХОБЛ в регионах России очень неоднородны. Это связано как с различиями в климатической и экологической обстановке, разной распространенностью табакокурения, так и разными уровнями развития пульмонологической помощи в регионах, а также отсутствием современных стандартизированных методов эпидемиологического исследования.

В Алтайском крае в 1990-х гг. показатель распространенности ХОБЛ был 45 на 1 000 населения, а по данным официальной статистики, к 2002 г. он достиг 62,49 на 1 000. Надо отметить, что Алтайский край отличается хорошо развитой системой оказания пульмонологической помощи населению [17, 21]. Можно предположить, что эти эпидемиологические данные недалеки от истины. В Приволжском федеральном округе показатели распространенности ХОБЛ в 2002 г. были немного выше средних по России – 1754,8 на 100 тыс. Высокие значения распространенности в начале 2000-х гг. были и в Западно-Сибирском регионе: 23,07 на 1 000 населения (2002 г.). Северо-Западный федеральный округ, Уральский и Дальневосточный федеральные округа отличаются, напротив, низкими показателями распространенности [22, 28] – 12,98; 12,73 и 11,12 на 1 000 населения (2002 г.). Эти данные близки к показателям официальной статистики: 19,18 на 1 000 в 2000 г. со снижением до 15,94 на 1 000 в 2002 г. [28].

В Республике Саха (Якутия) хронический бронхит в структуре всей респираторной патологии составляет 9-13% [24], распространенность его увеличилась за период 1995-1998 гг. и составила 2002,5 на 100 тыс. населения в 1998 г. (по данным МЗ РФ – 1 760,3 на 100 тыс.) [24, 28].

Выделяются низкой распространенностью ХОБЛ в 2002 г. Псковская область (10,31), Костромская область (10,95), Приморский край (9,97). В 1998 г. самая низкая распространенность была в Ингушетии – 4,87 на 1 000 населения (к 2002 г. произошло удвоение показателя – 11,81) [28].

По результатам исследования Ю.Н. Красновой и соавт. (2005 г.), ХОБЛ является распространенным заболеванием среди мужчин в возрасте 50 лет и старше, проживающих в сельских районах Иркутской области. Максимальные значения распространенности были зарегистрированы в возрастной группе старше 70 лет – 20,6% [20]. Отмечена высокая распространенность ХОБЛ в Таймырском автономном округе – 14,8% в 1991 г., а в 2004 г. распространенность заболевания среди взрослого населения Таймыра и Эвенкии составила 21,9%, причем среди сельских жителей хронический бронхит занимал ведущую роль в структуре всей хронической легочной патологии [11]. В промышленных районах Европейской части России данные о распространенности ХОБЛ таковы: распространенность хронического бронхита в Нижнем Новгороде в 2002 г. составила 9,5 на 1 000 населения [1], а в г. Кирове в 1993 г. – 17,1% [10].

ХОБЛ широко распространена как в индустриальных городах, так и в сельских районах. Данные ряда исследований подтверждают преобладание хронического бронхита в структуре респираторной патологии у сельских жителей [4, 8]. Распространенность ХОБЛ в России значительно выше среди лиц старше 40 лет, причем темп роста показателя ускоряется с возрастом. В 90-х г. в России контингенты взрослых больных ХОБЛ состояли преимущественно из лиц старше 50 лет: 66% в городах и 78% в сельской местности; подобную картину можно наблюдать и в настоящее время. ХОБЛ занимает



существенное место в структуре болезней пожилого и старческого возраста [12, 13].

Первой ласточкой «серьезного» изучения эпидемиологической ситуации с ХОБЛ в России стал проект GARD (2010-2011 г., проводимый по инициативе Всемирной организации здравоохранения и под руководством Российского НИИ пульмонологии, г. Москва).

Заболеваемость ХОБЛ

Заболеваемость ХОБЛ в настоящее время недостаточно изучена. Известно, что болезнь поражает наиболее трудоспособную часть населения, формируясь, как правило, в возрасте 29-39 лет. Заболеваемость ХОБЛ, так же как и распространенность и смертность, может заметно различаться как в разных странах, так и в разных регионах одной страны и может быть напрямую связана с распространенностью табакокурения на территории [18]. За последние 15-20 лет отмечен значительный рост заболеваемости хроническим бронхитом в различных странах: в среднем ежегодно на каждые 30-45 случаев ХОБЛ выявляются 5-7 новых [18].

В общей структуре болезней органов дыхания в России в 1996 г. ХОБЛ занимали 13-е место, заболеваемость тогда составляла 1 849,2 на 100 тыс. Прослеживается неуклонный рост заболеваемости ХОБЛ (строка «хронический бронхит, эмфизема») начиная с 1985 г.: 92,5; 132,7; 139,4; 136,1 случаев заболевания на 100 тыс. населения в 1985, 1989, 1993 и 1996 гг. соответственно. По разным данным, в последние годы ХОБЛ (хронический бронхит) в структуре заболеваемости респираторными болезнями составляет до 29,0% [28, 29, 30].

Изучение эпидемиологии бронхита в суровых климатических условиях (Западная и Восточная Сибирь) показало, что заболеваемость ХОБЛ в различных регионах существенно различается: от 1,39 до 16,4 на 1000 населения [15, 26].

На Европейской территории России, на Урале и в Алтайском крае в последние годы прослеживается рост заболеваемости ХОБЛ [3, 17, 21, 22].

Смертность от ХОБЛ

Из всех эпидемиологических показателей, относящихся к ХОБЛ, смертность является наиболее информативным и, возможно, наиболее надежным параметром. ВОЗ ежегодно публикует статистику по причинам смерти по всем курируемым регионам, а дополнительная информация представлена в Департаменте доказательств для политики здравоохранения. Однако путаница в терминологии, связанная с ХОБЛ, вносит определенные трудности.

В 70-80-х гг. хронические обструктивные болезни легких (вся группа) занимали в общей структуре смертности 4-5-е место и были наиболее быстро растущей причиной смерти в развитых странах [16]. В 1990 г. ХОБЛ занимала 12-е место среди причин смерти в мире [25]. В 2000 г. в мире от ХОБЛ умерло примерно 2,7 млн человек, половина – в Западном Тихоокеанском регионе, большинство из них – в Китае [37, 42]. Согласно докладу ВОЗ, посвященному состоянию здоровья (2000 г.), 5 заболеваний легких (инфекции дыхательных путей, ХОБЛ, туберкулез, бронхиальная астма, рак легкого) в 17,4% случаев являются причиной смертельных исходов. ХОБЛ здесь находится на 2-м месте после инфекций дыхательных путей – 4,8% [28]. В 2002 г. ХОБЛ стала причиной смерти 2 млн 740 тыс. человек [25]. Среди всех случаев преждевременной смерти, причиной которой стало курение (4,83 млн), смерть от ХОБЛ унесла 0,97 млн человек и находилась на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний, опережая смертность от рака легких [41]. Сейчас ХОБЛ находится на 6-м месте среди ведущих причин смерти в мире, на 4-м месте – в США и на 5-м – в развитых странах Европы [31].

ХОБЛ является единственным заболеванием, смертность от которого продолжает увеличиваться [23]. Смертность от ХОБЛ во всем мире за период с 1960 по 1996 г. возросла в 3,3 раза среди мужчин и в 15 раз среди женщин [25]; прогрессирование темпа смертности особенно заметно у женщин в возрасте старше 55 лет, а у мужчин старше 75 лет [40], что отра-

жает кумулятивный эффект курения и большую восприимчивость к его негативному воздействию женского организма на фоне возрастания распространенности табакокурения среди женской части населения мира. По прогнозам, к 2020 г. в мире будет ежегодно регистрироваться более 6 млн смертей от ХОБЛ, и прогнозируется перемещение заболевания с 6-го на 5-е или даже 3-е место среди всех причин смерти [25, 40].

В США в 1979-1993 гг. смертность от ХОБЛ составляла примерно 8% от всех смертей [40]. В 1990-е гг. в США ХОБЛ ежегодно уносили из жизни 60 тыс. человек [23], а в 2000 г. в стране от ХОБЛ умерли 59 936 женщин и 59 118 мужчин [36].

Смертность от ХОБЛ в разных европейских странах существенно различается, и в последние годы показатель находится в диапазоне от 2,3 (Греция) до 41,4 (Венгрия) на 100 тыс. населения. К странам с высокой смертностью от ХОБЛ среди мужчин (более 80 на 100 тыс.) относятся Украина, Казахстан, Румыния; среди женщин (более 30 на 100 тыс.) – Румыния, Ирландия, Казахстан, Дания. Наименьшие показатели смертности от ХОБЛ среди мужчин (менее 20 на 100 тыс.) были зарегистрированы в Греции, Швеции, Исландии, Норвегии; среди женщин (менее 10 на 100 тыс.) – Греция, Финляндия, Швейцария, Швеция [40].

В Великобритании хронический бронхит является третьей по частоте причиной смерти среди взрослых мужчин, уступая лишь смертности от инфаркта миокарда и рака легких [34].

В Чехии в 2002 г. смертность от ХОБЛ среди мужского населения была 21,1 на 100 тыс., в Словакии – 18,0 на 100 тыс. [49]. Смертность в указанных странах имела тенденцию к росту и наибольших значений показатели достигали среди мужчин пожилого возраста.

В России уже сегодня ХОБЛ занимает 4-5-е место среди всех причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, травм [25]. По данным Ю.В. Лешуковича (1994), больные хроническим обструктивным бронхитом в нашей стране умирают

значительно раньше своих сверстников, не страдающих этим заболеванием [12]. А разница в продолжительности жизни у больных ХОБЛ в России и в ряде стран Западной Европы (Швеция, Норвегия, Франция) составляет 9-15 лет [28]. ХОБЛ является основной (первоначальной) причиной смерти у 60% умерших больных с этим диагнозом [12].

К сожалению, не представляется возможным привести точные статистические данные по смертности от ХОБЛ в России, так как сложившаяся в регионах практика учета случаев смертности от ХОБЛ не отражает реальной ситуации. Различные показатели смертности могут свидетельствовать только о качестве диагностики, оказания медицинской помощи, образе жизни населения регионов [7, 25, 28]. По результатам работ ряда ученых, уровень смертности от ХОБЛ в нашей стране в 1989 г. был 31,9 на 100 тыс. населения, а к 2000 г. снизился до 18,6 на 100 тыс. [27]. В 1995 г., по данным официальной статистики, показатель смертности от ХОБЛ среди мужчин составил 141,7 на 100 тыс. населения [18].

Данные по смертности от ХОБЛ в нашей стране представляют весьма пеструю картину, составить определенное суждение по которой весьма затруднительно – разница в показателях составляет порой несколько порядков. К регионам России с высокой смертностью от хронических заболеваний дыхательных путей (2001 г.) относятся Алтайский край (67,9 на 100 тыс. населения), Республика Марий Эл (87,5 на 100 тыс.), Курская область (86,6 на 100 тыс.). Низкие показатели характеризуют Северо-Западный федеральный округ (19,5 на 100 тыс.) и Дальневосточный федеральный округ (13,1 на 100 тыс.). Представленные данные по смертности лишний раз убеждают в необходимости улучшить методическую работу по ХОБЛ [28].

Экономический и социальный ущерб от ХОБЛ

В настоящее время в мире суще-

ствует очень мало сведений об экономическом и социальном бремени ХОБЛ. Однако это не должно снижать внимания к проблеме. ХОБЛ является одним из десяти заболеваний, экономические расходы на которые весьма велики [6, 37].

В 1970 г. ущерб от «эмфиземы» в США составил 1,5 млрд долларов [47], а в 1993 г. годовой экономический ущерб от ХОБЛ был оценен в 23,9 млрд долларов и находился на 2-м месте в структуре ущерба, связанного с заболеваниями легких, уступая только расходам, связанным с раком легких. Прямые медицинские расходы на оказание медицинской помощи составили 14,7 млрд долларов, а не прямые расходы, связанные со смертностью и болезненностью, составили 9,2 млрд долларов. Затраты на госпитальный этап лечения больных ХОБЛ превышают таковые на амбулаторное лечение в 5,5 раза [43].

По данным Национального института сердца, легких и крови, в 2001 г. общие расходы на ХОБЛ составили уже 34,4 млрд долларов, а в последнее время на заболевание ежегодно тратится 32 млрд долларов США [3, 35].

В Великобритании в 1996 г. прямые расходы на ХОБЛ составили примерно 846 млн фунтов стерлингов (около 1,393 млрд долларов США), что равно примерно 1154 фунтов стерлингов (около 1900\$ США) на человека в год. Потеря трудоспособных дней из-за ХОБЛ в результате снижения производительности труда, инвалидизации и преждевременной смертности составила 24 млн/дней. Непрямые расходы (затраты на уход и пенсионные пособия) составили 600 млн фунтов стерлингов, а для работодателей – 1,5 млрд фунтов стерлингов вследствие пропусков работы и снижения производительности труда [3, 40].

Исследование, проведенное в Швеции и оценивавшее экономический ущерб от астмы и ХОБЛ, показало, что за исследуемый период (1980-1991 гг.) произошло снижение стоимости стационарного лечения

больных с астмой и повышение – больных с ХОБЛ [48]. В 1991 г. прямые расходы, связанные с оказанием медицинской помощи при ХОБЛ, в Швеции составили 1,085 млрд крон; не прямые расходы составили 1,699 млрд крон. Основную часть расходов составили траты на лекарства (40%) и госпитализацию (37%) [3, 40].

Немногочисленные сведения о прямых медицинских расходах при ХОБЛ свидетельствуют о том, что более 80% материальных средств приходится на стационарную помощь больным, и менее 20% – на амбулаторную. Установлено также, что 73% расходов при ХОБЛ приходится на 10% больных с тяжелым течением заболевания [18].

В Японии общие расходы на каждую госпитализацию больного ХОБЛ составили 5 771 доллар США. Факторами, коррелирующими с большими расходами на лечение, были тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания [38].

В России основные материальные затраты (81,8%) при лечении ХОБЛ связаны со стационарным этапом: количество расходов на госпитализацию превышает аналогичные амбулаторные почти в 30 раз [5].

Таким образом, все наши знания об эпидемиологии ХОБЛ – всего лишь «верхушка айсберга», так как, несмотря на огромное количество существующих исследований, зарубежная и отечественная литература содержит очень мало данных, позволяющих объективно оценить распространенность, заболеваемость, смертность и экономический ущерб от ХОБЛ как в мире, так и в нашей стране. Это вызвано сложностью определения патологии в течение целого ряда десятилетий, проблемами выполнения и высокой стоимостью популяционных исследований. Тем не менее все эти трудности не должны снижать внимания к существующей проблеме, а, напротив, подвигать исследователей на поиски истины.

Список литературы находится в редакции



Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких



Авдеев С.Н.

ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных повреждающих факторов (главным из которых является курение) [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [2, 3]. В Российской Федерации ХОБЛ страдают около 16 млн. человек [3]. ХОБЛ является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, это обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в том числе среди трудоспособного населения [1].

Современная терапия ХОБЛ

Современный уровень развития клинической медицины дает возможность эффективно воздействовать на течение ХОБЛ. Спектр лекарственных средств (ЛС), которые рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, включает: короткодействующие (КДБД) и длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительно действующие β_2 -агонисты – ДДБА), антиоксиданты (N-ацетилцистеин) и вакцины [1, 4]. Особое место среди ЛС, используемых для терапии стабильного периода ХОБЛ, занимают ДДБД. Согласно руководству GOLD ДДБД более эффективны и удобны, чем КДБД (уровень доказательности А) [1]. В настоящее время к ДДБД относятся всего три препарата: формотерол и салметерол (которые являются ДДБА) и тиотропия бромид (длительно действующий антихолинер-

гический препарат – ДДАХП).

Достоинством тиотропия (Спиривы) является его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительная продолжительность его действия [5, 6]. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинэргических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 ч, что делает возможным его назначение 1 раз в сутки. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают комплаенс больных к терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения, и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии [7]. Тиотропий оказался первым препаратом, у которого положительное влияние на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизирован-

ных контролируемых исследованиях (РКИ) [8]. Улучшение функциональных параметров на фоне терапии тиотропием сопровождалось улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема КДБД [6]. У больных, принимавших тиотропий, было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до первого обострения, уменьшалось число госпитализаций больных [6].

Согласно современным международным и национальным рекомендациям по лечению ХОБЛ любой из ДДБД – тиотропий, или формотерол, или салметерол – должен назначаться всем больным ХОБЛ, начиная со средней степени тяжести заболевания (II стадия по классификации GOLD) [1]. Есть ли различия между данными препаратами?

На сегодня тиотропий является единственным препаратом 24-часового действия, и он также является,

пожалуй, наиболее изученным ЛС при ХОБЛ [1]. Однако в течение ближайших лет в нашем арсенале ЛС лечения ХОБЛ появятся новые препараты ультрадлительного действия (не менее 24 ч) – как ДДБА (индакатерол, кармотерол, милветерол и др.), так и ДДАХП (аклидиниума бромид, даротропиума бромид, гликопирролиума бромид и др.) [9]. Первые исследования, посвященные новому ДДБА индакатеролу, продемонстрировали, что новый препарат, так же как и тиотропий, улучшает функциональные легочные показатели, симптомы, физическую работоспособность, качество жизни больных ХОБЛ, уменьшает число обострений заболевания [10-19]. Тем не менее только терапия тиотропием продемонстрировала те преимущества, которые пока не были показаны при изучении всех других известных ДДБД:

- замедление прогрессирования ХОБЛ;
- уменьшение летальности больных ХОБЛ;
- снижение риска сердечно-сосудистых событий;
- высокая эффективность при всех изученных фенотипах ХОБЛ.

Терапия тиотропием замедляет прогрессирование ХОБЛ

Прогрессирование обструктивных заболеваний легких обычно оценивается по скорости снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), у здоровых она равна около 20-30 мл/год, а у больных ХОБЛ – 40-80 мл/год [20, 21]. Для оценки скорости прогрессирования заболевания необходимо исследование большого количества больных (обычно более 100 человек) в течение довольно продолжительного срока (несколько лет) [22].

Долгое время единственным мероприятием, способным приостановить прогрессирование ХОБЛ, являлся ранний отказ от курения [23, 24]. Изучению влияния длительной поддерживающей терапии тиотропием на клиническое течение ХОБЛ – ежегодное снижение функциональ-

ных показателей, качество жизни, частоту обострений и летальность больных – было посвящено международное исследование с глобальным охватом UPLIFT [25]. Исследование UPLIFT имело рандомизированный контролируемый двойной слепой дизайн, продолжалось 4 года, в нем участвовали 490 исследовательских центров из 37 стран мира, и в общей сложности в него было включено 5993 больных ХОБЛ. В данном исследовании все больные были рандомизированы в две группы терапии – прием тиотропия 18 мкг 1 раз в сутки (2986 больных) или плацебо (3006 больных). Дизайн исследования был максимально приближен к условиям «реальной жизни», так как больным, принимающим участие в исследовании, разрешался прием любых препаратов (включая ИГКС, ДДБА и теofilлинов) за исключением АХП.

Несмотря на то что в нескольких годичных исследованиях были получены обнадеживающие результаты о замедлении прогрессирования ХОБЛ на фоне приема тиотропия по сравнению с приемом ипратропия [26] или плацебо [27], в исследовании UPLIFT при оценке всей когорты пациентов ХОБЛ не было выявлено различий между группами по скорости ежегодного изменения $ОФВ_1$. В то же время обращает на себя внимание, что ежегодное снижение постбронходилатационного показателя $ОФВ_1$ (42 мл/год) даже в группе плацебо оказалось меньшим [25], чем в других известных исследованиях (47-69 мл/год) (см. табл.) [28-33]. Как можно объяснить полученные результаты?

Почти «нормальные физиологические» ежегодные изменения функциональных показателей в исследовании UPLIFT можно объяснить с точки зрения дизайна исследования, приближенного к «реальной жизни». Как уже говорилось, в данном исследовании разрешался прием любых лекарственных препаратов (кроме АХП), и в итоге более 70% больных ХОБЛ принимали и ИГКС, и ДДБА [25]. Возможно, такая комплексная терапия, а также активная терапия обострений заболевания сама по себе могла замедлить прогрессирова-

ние ХОБЛ, и дальнейшее добавление других препаратов (тиотропия) не привело к дальнейшему замедлению снижения $ОФВ_1$, так как этот показатель уже не отличался от «нормы», – так называемый «эффект потолка». Справедливость данного положения подтверждает субгрупповой анализ, показавший достоверные отличия между группами тиотропия и плацебо по скорости ежегодного снижения $ОФВ_1$ у больных, которые не получали ни ИГКС, ни ДДБА (40 мл/год vs 47 мл/год, $p=0,046$) [25].

Кроме того, в исследовании UPLIFT доля актуальных курильщиков составляла всего 30%, что намного меньше по сравнению с другими исследованиями (38-90%), и в ходе самого исследования еще 26% больных изменили свой статус курения (большинство бросили курить). Еще одним объяснением отсутствия различий между группами по скорости изменения функциональных показателей является более высокий риск выбывания из исследования больных, принимавших плацебо [25].

Исследование UPLIFT, благодаря большому объему выборки больных, позволило также оценить эффективность терапии тиотропием в отдельных группах пациентов ХОБЛ: у больных с ранними стадиями ХОБЛ, у «наивных» больных (т.е. никогда не получавших никакой терапии по поводу ХОБЛ), у больных моложе 50 лет. Оказалось, что именно в данных субтипах (фенотипах) ХОБЛ терапия тиотропием демонстрирует достоверное с точки зрения методов статистики замедление скорости ежегодного снижения $ОФВ_1$ [34-36].

У больных ХОБЛ II стадии GOLD скорость снижения постбронходилататорного $ОФВ_1$ была достоверно ниже в группе тиотропия по сравнению с контрольной группой (43 мл/год vs 49 мл/год, $p=0,024$) (рис. 1) [34].

У больных, никогда не получавших никакой терапии по поводу ХОБЛ, ежегодное снижение постбронходилатационного показателя $ОФВ_1$ оказалось более медленным у больных, получавших тиотропий (42 мл/год vs 53 мл/год, $p=0,026$) по сравнению с больными группы контроля [35].



Скорость ежегодного снижения ОФВ₁ у больных ХОБЛ

Исследование	Размер и длительность исследования	Исследуемый препарат	Снижение ОФВ ₁ в группе приема препарата, мл/год	Снижение ОФВ ₁ в группе приема плацебо, мл/год
LHS I	n=3926, 5 лет	Отказ от курения	31	62
EUROSCOP	n=1277, 3 года	Будесонид	57	69
ISOLDE	n=751, 3 года	Флутиказон	50	59
LHS II	n=1116, 4 года	Триамцинолон	44	47
BRONCUS	n=573, 3 года	N-Ацетилцистеин	56	47
TORCH	n=6112, 3 года	Флутиказон/сальметерол Флутиказон Сальметерол	39 42 42	55 55 55
UPLIFT	n=5993, 4 года	Тиотропий	40	42

Еще более впечатляющие результаты были получены у больных ХОБЛ моложе 50 лет: скорость снижения постбронходилатационного ОФВ₁ в группах тиотропия и контроля составили 38 и 58 мл/год соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2) [36].

Таким образом, субгрупповые анализы исследования UPLIFT показали, что у больных со II стадией ХОБЛ, у «наивных» больных и у больных моложе 50 лет прием тиотропия уменьшает скорость снижения постбронходилатационного ОФВ₁, т.е. замедляет прогрессирование ХОБЛ.

Терапия тиотропием уменьшает летальность больных ХОБЛ

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества, летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции [37]. Кроме того, летальность от ХОБЛ постоянно растет [38]. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди всех причин летальности и на 1-е – среди всех причин инвалидности у взрослых [38, 39].

К терапии, способной снизить летальность больных ХОБЛ, относятся: длительная кислородотерапия (для тяжелых больных с гипоксемией) [40, 41], отказ от курения (на ранних стадиях ХОБЛ) [42], хирургическая редукция объема легких (у больных с преимущественной локализацией эмфиземы в верхних отделах и низкой толерантностью к физическим нагрузкам) [43] и неинвазивная вентиляция легких (при тяжелом обострении ХОБЛ) [44]. Что касается ЛС, есть определенные основания предполагать, что современные препараты, используемые для лечения ХОБЛ (и способные улучшить функциональные параметры, снизить число обострений,

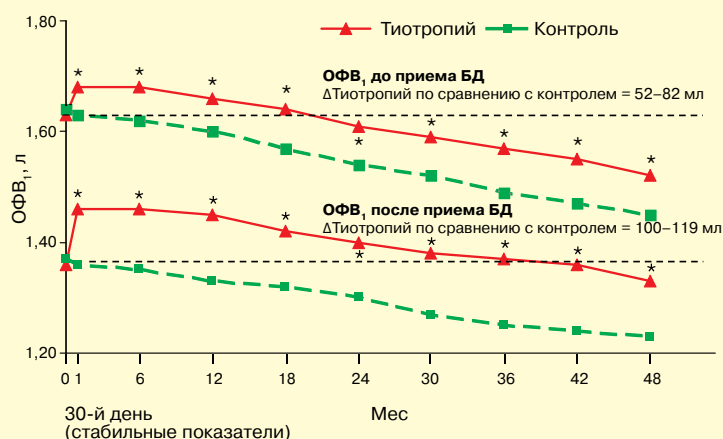


Рисунок 1. Устойчивое улучшение функции легких и замедление прогрессирования заболевания при терапии тиотропием у больных ХОБЛ II стадии GOLD [34].

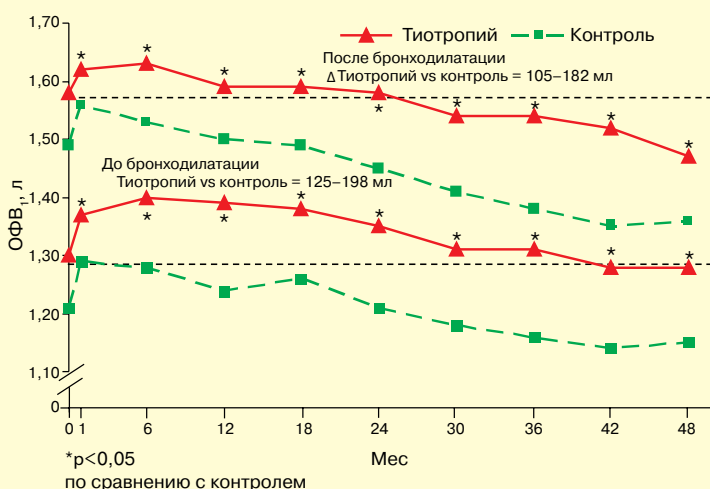


Рисунок 2. Устойчивое улучшение функции легких и замедление прогрессирования заболевания при терапии тиотропием у больных ХОБЛ моложе 50 лет [Celli et al., 2009].

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ

замедлить прогрессирование заболевания), могут уменьшить и летальность больных.

Важным достижением исследования UPLIFT явилось доказательство уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне приема тиотропия. При назначении тиотропия во время лечения у больных ХОБЛ было отмечено достоверное снижение относительного риска смерти на 16% ($p<0,05$). Этот эффект сохранялся до конца определенного протоколом периода лечения (день 1440) – в анализе intention-to-treat отмечено достоверное снижение риска смерти на 13% ($p<0,05$). Но данный эффект стал статистически не значимым – снижение относительного риска смерти на 11% ($p=0,09$) – в течение периода наблюдения после окончания исследования длительностью 30 дней (день 1470), когда в соответствии с протоколом пациенты прекращали прием исследуемого препарата.

Примечательно, что возможность снижения летальности больных ХОБЛ во время приема тиотропия показана и в других недавно выполненных исследованиях.

Мета-анализ Salpeter и соавт., объединивший результаты 22 РКИ с участием больных ХОБЛ, показывал, что АХП (ипратропий и тиотропий) уменьшают частоту тяжелых обострений ХОБЛ на 33%, а респираторную смертность – на 73% по сравнению с плацебо [45]. Абсолютное снижение риска респираторной смерти при применении АХП составило 0,36% в год.

В популяционном когортном исследовании, основанном на базе данных здравоохранения Дании и включавшем 2870 больных ХОБЛ, принимавших тиотропий, и 7773 больных ХОБЛ группы контроля, были проанализированы все причины смерти больных за 6 лет [46]. Оказалось, что прием тиотропия был ассоциирован с достоверным снижением риска смерти больных ХОБЛ от всех причин (относительный риск – ОР 0,77; 95% доверительный интервал – ДИ 0,65-0,91) и при этом не было отмечено повышения риска смерти больных от сердечной недостаточности (ОР 0,84; 95% ДИ 0,41-1,75) или острого инфаркта миокарда – ОИМ (ОР 1,25; 95% ДИ 0,49-3,17).

Терапия тиотропием приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не только дыхательная недостаточность, как традиционно было принято считать, но и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ишемическая болезнь сердца (ИБС)

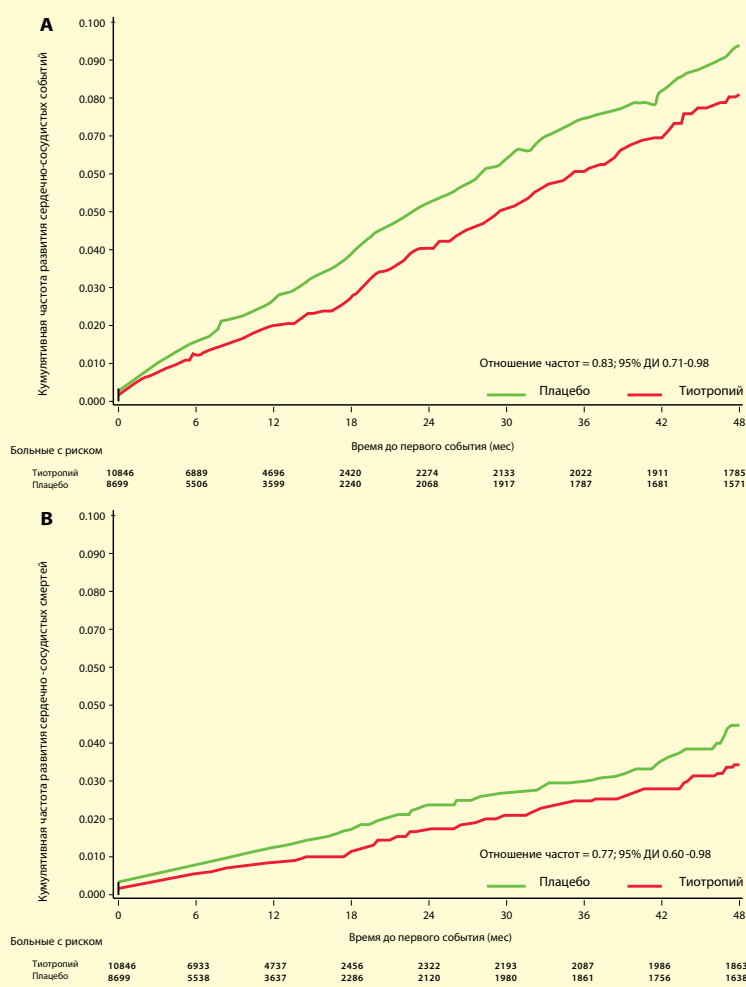


Рисунок 3. Кривые Каплана–Мейера развития сердечно-сосудистых событий (А) и сердечно-сосудистых смертей (Б) у больных, получавших тиотропий и плацебо в 30 РКИ [53]

и сердечная недостаточность (СН) [47, 48]. Согласно данным популяционных исследований у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [49, 50].

АХП (ипратропий и тиотропий) обладают минимальными сердечно-сосудистыми эффектами, они не абсорбируются со слизистых дыхательных путей и поэтому не вызывают системных побочных эффектов, присущих атропину (тахикардия, аритмии). В отличие от β_2 -агонистов АХП у больных ХОБЛ не индуцируют тахикардию или повышение сердечного выброса, не ухуд-

шают вентиляционно-перфузионный баланс и не усугубляют гипоксемию [51].

Относительно недавно было опубликовано исследование, в котором были поставлены под сомнения общепринятые представления о сердечно-сосудистой безопасности АХП. В мета-анализе Singh и соавт., включавшем в общей сложности 17 РКИ (14 783 больных ХОБЛ), авторы пришли к выводу, что прием АХП (ипратропия или тиотропия) приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий (ОР 1,58; 95% ДИ 1,21-2,06), ОИМ (ОР 1,53; 95% ДИ 1,05-2,23) и сердечно-сосудистой летальности больных ХОБЛ (ОР 1,80; 95% ДИ



1,17-2,77) [52]. Несмотря на то что данный мета-анализ имел серьезные недостатки в дизайне и обоснованность его выводов была поставлена под сомнение, тем не менее требовались данные, полученные из более хорошо спланированных исследований, позволяющие подтвердить или опровергнуть положение о повышенном сердечно-сосудистом риске при приеме ДДАХП.

Появление результатов исследований UPLIFT пришлось как нельзя кстати, так как данные этого исследования продемонстрировали, что тиотропий не только не повышает риск сердечно-сосудистых событий и смертности, а, наоборот, снижает риск летальности от ССЗ (на 27%) и число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных реакций (на 16%). ОИМ развился у 67 больных, принимавших тиотропий, и у 85 пациентов, принимавших плацебо (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53-1,00), инсульт был отмечен у 82 больных группы тиотропия и у 80 пациентов группы плацебо (ОР 0,95; 95% ДИ 0,70-1,29). Необходимо отметить, что прием тиотропия позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52-0,92).

Самым полным на сегодня является недавно выполненный мета-анализ Celli и соавт., основанный на всех РКИ (n=30), посвященных применению тиотропия у больных ХОБЛ (n=19 545) [53]. Частота развития всех летальных случаев для терапии тиотропием составила 3,44, для плацебо – 4,10 на 100 пациенто-лет (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77-0,999). У больных, принимавших тиотропий, достоверно реже развивались сердечно-сосудистые события: 2,15 против 2,67 (плацебо) на 100 пациенто-лет (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71-0,98) – и фатальные сердечно-сосудистые события: 0,91 против 1,24 (плацебо) на 100 пациенто-лет (ОР 0,77, 95% ДИ 0,60-0,98) (рис. 3). Для всех случаев ОИМ, СН и инсульта ОР (95% ДИ) составили: 0,78 (0,59-1,02), 0,82 (0,69-0,98) и 1,03 (0,79-1,35) соответственно.

Таким образом, терапия тиотропием приводит к снижению риска

развития сердечно-сосудистых событий, летальности от всех причин и летальности от сердечно-сосудистых причин у больных ХОБЛ.

Терапия тиотропием высокоэффективна при всех изученных фенотипах ХОБЛ

Сегодня многие эксперты и практические врачи разделяют мнение, согласно которому ХОБЛ – синдром, включающий группу обструктивных заболеваний, которые имеют сходные признаки, например ингаляционный источник повреждения, и определенные различия, например механизмы развития заболевания и ответ на терапию [54].

Дискуссия о необходимости выделения различных субтипов или фенотипов ХОБЛ ведется уже достаточно давно [55], но лишь в течение последних двух лет наметились существенные сдвиги в определении проблемы гетерогенности заболевания [56].

Следует признать, что для ХОБЛ понятие «фенотип» является относительно новым, и общепринятого определения фенотипа ХОБЛ еще нет. Относительно недавно группой экспертов было предложено определение фенотипа ХОБЛ: «Характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть)...» [57]. В идеале индивидуумы, включенные в один фенотип и демонстрирующие сходные клинические исходы, должны также демонстрировать и сходный профиль терапевтического ответа вследствие сходных биологических или патофизиологических механизмов. Идентификация и последующая группировка ключевых элементов синдрома ХОБЛ в клинические значимые и полезные подгруппы (фенотипы) позволит проводить более эффективную терапию у больных ХОБЛ [57].

В недавно проведенном исследовании Lee и соавт. было выявлено, что при ХОБЛ терапия ИГКС/

ДДБА была наиболее эффективной у больных с преимущественно обструктивным (бронхитическим) вариантом ХОБЛ – у них наблюдался наибольший прирост ОФВ₁ и более выраженное уменьшение диспноэ, но малоэффективной – при преимущественно эмфизематозном варианте ХОБЛ [58]. В то же время, в исследовании Gelb и соавт. было показано, что эффективность терапии тиотропием у больных ХОБЛ не зависит от выраженности у них эмфиземы [59].

Субгрупповые анализы исследования UPLIFT позволили изучить эффективность терапии тиотропием в отдельных субтипах (фенотипах) больных ХОБЛ [35, 36, 60, 61]. Как уже говорилось, прием тиотропия замедлил прогрессирование ХОБЛ у «наивных» больных и у больных моложе 50 лет [35, 36]. Кроме того, независимо от фенотипа ХОБЛ («наивные» больные, больные моложе 50 лет, курильщики, бывшие курильщики, мужчины и женщины) терапия тиотропием приводила к заметному стойкому улучшению показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких, снижению числа обострений и улучшению качества жизни [35, 36, 60, 61].

Заключение

Тиотропий относится к базисным препаратам для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ. Тиотропий улучшает функциональные легочные показатели, симптомы, физическую работоспособность, качество жизни больных ХОБЛ, уменьшает число обострений заболевания. В настоящее время только терапия тиотропием продемонстрировала те преимущества, которые пока не были показаны при изучении всех других известных ДДБД: замедление прогрессирования ХОБЛ, уменьшение летальности больных ХОБЛ, снижение риска сердечно-сосудистых событий и высокая эффективность препарата при всех изученных фенотипах ХОБЛ.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Consilium Medicum», том 13/№3, 2011

Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких



Айсанов З.Р., Новиков Ю.К.

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

Представлены новые данные о механизмах действия и эффективности антихолинергических препаратов (тиотропия и ипратропия) в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких в свете новой классификации болезни.

Одной из основных целей лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является воздействие на повышенное бронхиальное сопротивление в результате сужения просвета бронхов, в основе которого лежат воспалительные изменения слизистой дыхательных путей, бронхоконстрикция, как следствие сокращения гладких мышц, присутствие мокроты в просвете дыхательных путей и ремоделирование легочной ткани.

Среди сегодняшних возможностей в лечении больных ХОБЛ наиболее важной остается бронходилатационная терапия, которая последние годы непрерывно совершенствуется. Появляются новые более удобные медленно высвобождающиеся лекарственные формы, средства доставки ингаляционных продуктов, комбинированные препараты. Тем не менее, на сегодня нет абсолютно убедительных доказательств того, что какое-либо терапевтическое вмешательство (за исключением отказа от курения), способно кардинально повлиять на один из основных признаков ХОБЛ, определяющий прогрессирование

заболевания – повышенную скорость снижения легочной функции [1].

Руководства по бронходилатационной терапии рекомендуют антихолинергические препараты (АХЭ) – ипратропия бромид и тиотропия бромид как поддерживающую терапию первого ряда для пациентов с постоянными симптомами ХОБЛ (GOLD-2011) [1]. Положительные эффекты антихолинергиков, наиболее долго применяемым и изученным из которых является ипратропия бромид, объясняются их влиянием на повышенный холинергический тонус дыхательных путей у пациентов ХОБЛ, который приводит к сужению их просвета. Холинергический тонус оказывает большее влияние на сопротивление дыхательных путей и является важным компонентом обратимости бронхиальной обструкции при ХОБЛ, а антихолинергические препараты обладают мощным бронхорасширяющим эффектом. Преимуществом АХЭ являются также их минимальные побочные кардиостимулирующие эффекты по сравнению с β_2 -агонистами.

Механизмы действия антихолинергиков

Основной точкой приложения АХЭ группы препаратов является их влияние на холинергическую иннервацию бронхов, определяющую бронхомоторный тонус в покое у больных ХОБЛ. Холинергические пути могут быть активированы как внешними раздражителями (табачный дым и загрязняющие вещества окружающей среды), так и медиаторами воспаления (рис. 1).

Афферентные сигналы при этой активации передаются от гортани, пищевода и легких, а эфферентные – по блуждающему нерву. Холинергические волокна блуждающего нерва передают сигналы в парасимпатические ганглии, находящиеся в стенках бронхов, вследствие чего постганглионарные пути высвобождают ацетилхолин (АцХ). Высвобождение АцХ в клетки гладкой мускулатуры бронхов и подслизистых желез вызывает сужение просвета бронхов и секрецию слизи [2].

В бронхах человека идентифицировано три отдельных подтипа мускариновых рецепторов (M_1 , M_2 и M_3), которые играют разную функциональную роль (рис. 2) [3]:

- M_1 -рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях и ответственны за холинергическую нейротрансмиссию и пе-



редачу импульса в ганглии, тем самым усиливая влияние холинэргического рефлекса в бронхах. Блокада M_1 -рецепторов вызывает бронходилатацию и снижает рефлекторную бронхоконстрикцию. M_1 -рецепторы выявлены также в разных экзокринных железах.

- M_2 -рецепторы присутствуют в миокарде и гладкой мускулатуре и расположены на постганглионарных холинэргических нервных волокнах. Их действие построено на принципе отрицательной биологической обратной связи. Стимуляция M_2 -рецепторов тормозит высвобождение ацетилхолина, а блокада – приводит к усилению высвобождения ацетилхолина и бронхоконстрикции.
- M_3 -рецепторы, локализованные в гладкой мускулатуре дыхательных путей и слизистых железах, отвечают за бронхоконстрикцию и секрецию слизи. Их стимуляция опосредуют бронхоконстрикторные и секреторные эффекты ацетилхолина на бронхи. Блокада M_3 -рецепторов оказывает бронхорасширяющее действие.

Ипратропия бромид

Самым широко и длительно применяемым АХЭ препаратом в лечении ХОБ является ипратропия бромид (ИБ), который используется во врачебной практике с 1987 г. – в форме дозируемого ингалятора. В отличие от первого АХЭ препарата – атропина ИБ не оказывает значимого воздействия на ЦНС, слабо абсорбируется из легких и ЖКТ и не угнетает мукоцилиарный клиренс [4, 5].

Считается, что степень бронходилатации после применения ИБ отражает парасимпатический тонус. У здоровых лиц ингаляция ИБ оказывает протективный эффект и предотвращает бронхоконстрикцию, вызванную ингаляцией различных раздражающих веществ, таких как диоксид серы, озон, сигаретный дым и др. ИБ также обладает способ-

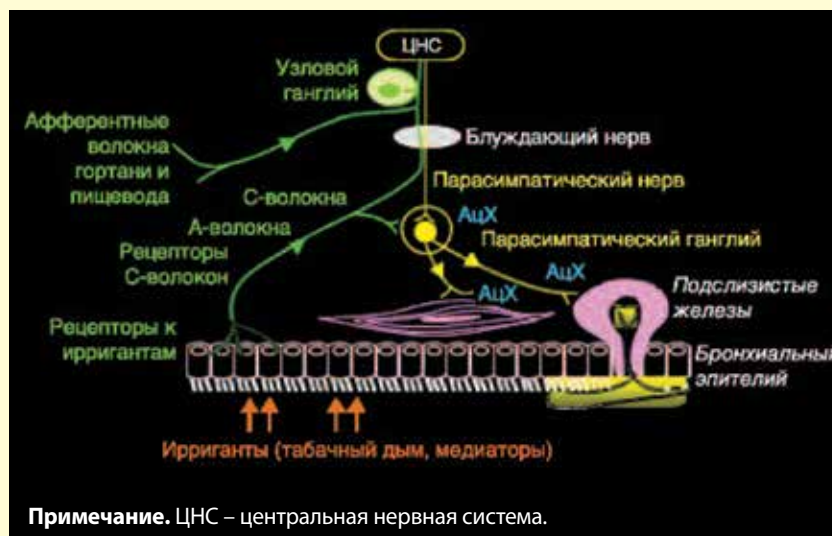


Рисунок 1. Парасимпатическая нервная система при ХОБЛ [2]

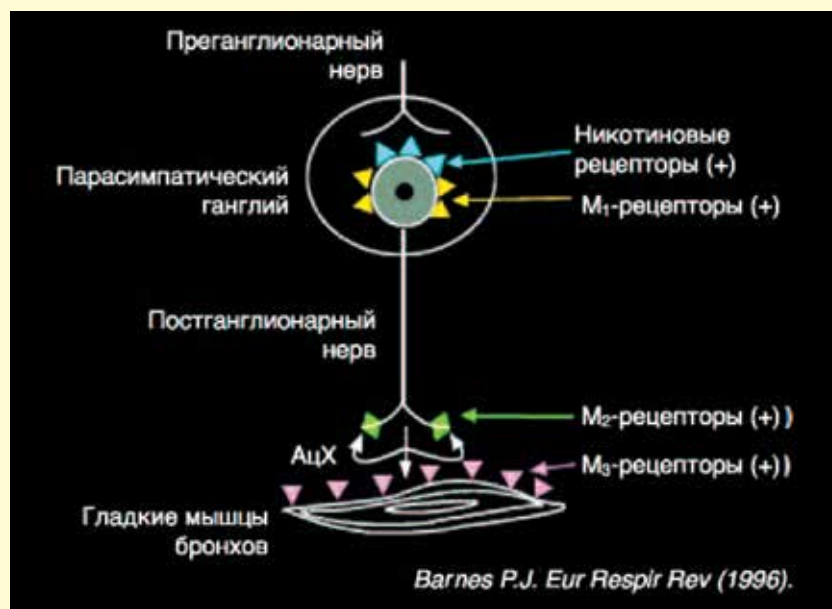


Рисунок 2. Подтипы мускариновых рецепторов бронхов [3]

ностью снижать чувствительность дыхательных путей к метахолину, гистамину и брадикинину [4, 5]. Тахифилаксии к ИБ не отмечалось, а его эффективность не уменьшалась при регулярном использовании в течение нескольких лет [5].

Препарат также показал свою способность снижать степень выраженности одышки, повышать переносимость физической нагрузки и улучшать газообмен у больных ХОБЛ [6].

В одном из наиболее крупных исследований – Lung Health Study [7], в котором исследовалась эффективность влияния отказа от курения на

скорость снижения легочной функции у 5887 курильщиков с применением ИБ и без него было показано, что препарат вызывал повышение показателя $ОФВ_1$ в течение первого года. После этого группа, принимавшая ИБ, демонстрировала ту же скорость снижения легочной функции, что и пациенты группы сравнения в течение 4 лет.

Таким образом, препарат продемонстрировал кратковременное изменение легочной функции, обусловленное бронходилатационным эффектом.

Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что ИБ

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ

обладает более мощным и продолжительным бронхорасширяющим эффектом, чем бета-агонист метапротеренол [8], и вызывает выраженную бронходилатацию у пациентов, не отвечающих на симпатомиметики [9].

В 12-недельном рандомизированном исследовании у 223 пациентов с ХОБЛ при сравнении эффективности небулизированных препаратов ИБ (500 мкг 3 раза в сутки) и альбутерола (2500 мкг 3 раза в сутки) было показано, что оба препарата вызывали клиническое улучшение. Однако в группе ИБ были отмечены достоверно большие положительные изменения количественных показателей симптоматики и качества жизни [10].

ИБ и β -адренергические препараты короткого действия не являются альтернативными, так как имеют физиологические различия в механизмах действия (влияние на дыхательные пути разного калибра, разные точки приложения). Именно это послужило основанием к созданию эффективных комбинаций этих препаратов, например, таких как Беродуал.

Тиотропия бромид

Тиотропия бромид или тиотропий на сегодняшний день единственный зарегистрированный ингаляционный антихолинэргический препарат, назначаемый один раз в сутки, который действует за счет длительной блокады M_3 -рецепторов.

Химическая структура тиотропия бромид обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гемато-энцефалический барьер, а также определяет более высокую безопасность по сравнению с более ранними антихолинэргическими препаратами, такими как атропин, который обладает побочными реакциями со стороны ЦНС.

Однако уникальная селективность препарата в отношении подтипов холинорецепторов не может быть полностью объяснена только особенностями химической структуры препарата.

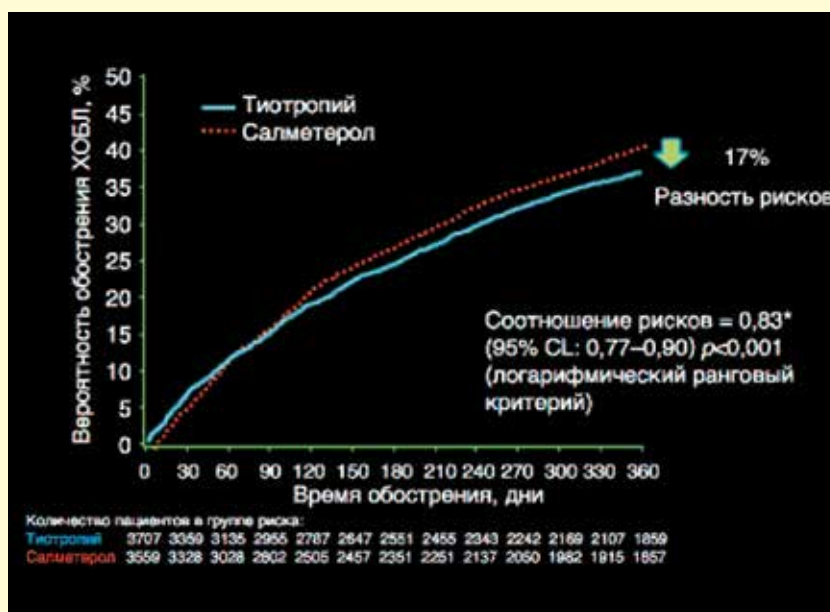


Рисунок 3. Время до первого обострения под влиянием тиотропия и салметерола [15]

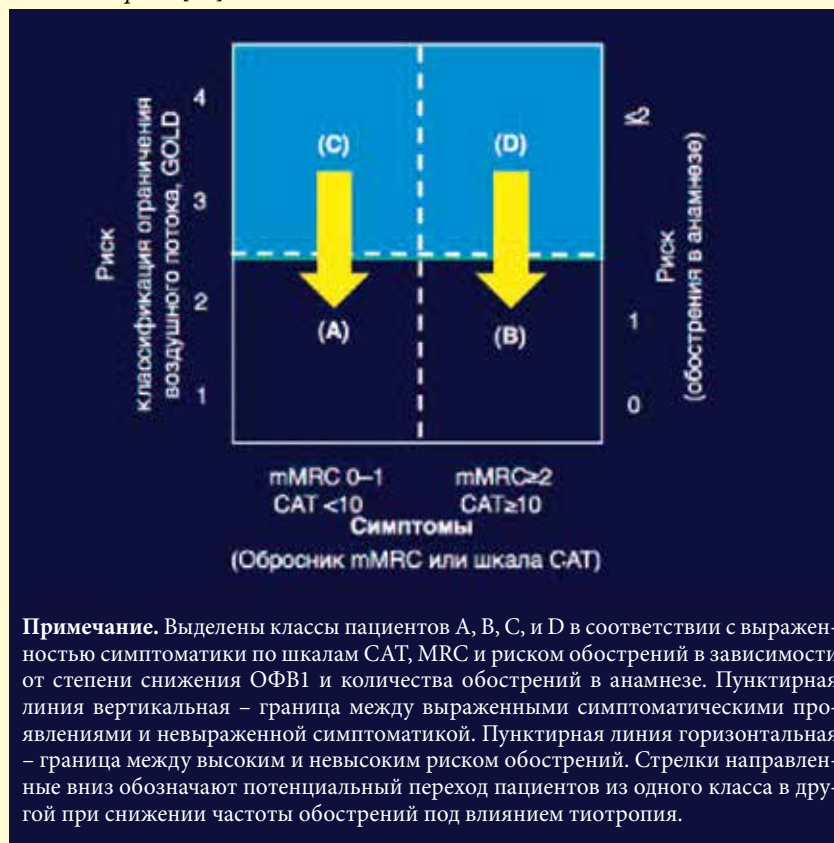


Рисунок 4. Классификация ХОБЛ в соответствии с новыми рекомендациями GOLD 2011 г.

Кинетическая селективность тиотропия в отношении подтипов рецепторов была показана в исследованиях, в которых неодинаковые периоды полудиссоциации (время, за которое половина препарата отделяется от рецептора) тиотропия и ипратропия бромид от различных

типов мускариновых рецепторов свидетельствовали о кинетической селективности тиотропия. Показано, что тиотропия бромид примерно в 100 раз медленнее отделяется от M_1 - и M_3 -рецепторов, чем ипратропия бромид. Кроме того, отделение как тиотропия, так и ипратропия



от M_2 -рецепторов происходит быстрее, чем от M_1 - и M_3 -рецепторов [11].

Для обоих препаратов периоды полудиссоциации распределяются следующим образом в порядке убывания: $M_3 > M_1 > M_2$. Более длительное действие тиотропия связано с его более медленным отделением от M_3 -рецепторов.

Тиотропия бромид является единственным на сегодняшний день зарегистрированным антихолинэргическим препаратом сверхдлительного действия для лечения ХОБЛ, препарат создает устойчивый бронходилатационный эффект вследствие длительного взаимодействия с M_3 -рецепторами и имеет более удобный режим дозирования, чем ИБ [12]. Исследования с назначением однократных и множественных доз с использованием 18 мкг тиотропия в сутки продемонстрировали по меньшей мере 24-часовую продолжительность действия, подтвержденную спирометрическими данными [13, 14].

В последние годы проводятся интенсивные исследования различных аспектов действия тиотропия, среди которых обострения являются наиболее важным фактором прогрессирования ХОБЛ и в последней редакции GOLD признаны одним из критериев оценки тяжести заболевания [1]. Именно поэтому, обострения являлись одной из важнейших изучаемых конечных точек в крупных исследованиях с использованием тиотропия бромида, проведенных в последние годы.

В одном из них – исследовании POET (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) с участием 7376 пациентов с ХОБЛ изучалась способность тиотропия бромида предотвращать среднетяжелые и тяжелые обострения в сравнении с другим длительно действующим бронходилататором – салметеролом в течение 1 года [15].

Тиотропий показал способность значительно увеличивать время до первого обострения (первичная конечная точка) на 42 дня (187 и 145 дней в первой четверти пациентов) по сравнению с салметеролом. От-

мечалось также достоверное снижение риска развития обострения на 17% при проведении АХЭ терапии по сравнению с салметеролом (HR 0,83; 95% CI 0,77-0,90; $p < 0,001$) (рис. 3).

Учитывая, что обострение наблюдалось менее чем у половины пациентов, было невозможно определить средний период до первого обострения для всех пациентов. Поэтому определялось время до первого обострения у первых 25% пациентов, перенесших обострения. Риск развития тяжелого обострения в течение одного года при использовании тиотропия бромида был на 28% ниже, чем при применении салметерола. Следует отметить, что разница между двумя исследуемыми группами была статистически значимой уже через 30 дней после начала и сохранялась в течение всего лечебного периода.

В соответствии с существующими рекомендациями GOLD около 40% пациентов во время исследования получали сопутствующую терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). При проведении дополнительного ретроспективного анализа было показано, что применение тиотропия бромида снижало риск развития обострений в большей степени, чем применение салметерола как у пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, так и в субпопуляции свободной от применения стероидов. Это свидетельствует о том, что в данном случае эффективность тиотропия бромида не зависела от применения сопутствующей ингаляционной стероидной терапии.

Более того, частота обострений у пациентов из группы тиотропия бромида, получавших исходно ИГКС, но прекративших их прием во время исследования, была не выше, чем частота обострений у больных, которые продолжили прием стероидов во время лечебного периода.

Таким образом, у пациентов ХОБЛ с частыми обострениями терапия тиотропия бромидом показала себя более эффективной по предотвращению среднетяжелых и

тяжелых обострений, чем терапия салметеролом.

Способность предотвращать обострения на сегодняшний день представляется более важной, чем это казалось ранее в связи с появлением новой классификации тяжести ХОБЛ, представленной в GOLD 2011 г.

В соответствии с ней (рис. 4) интегральная оценка больного ХОБЛ определяется двумя основными характеристиками: 1) выраженность симптоматики (по горизонтали) и 2) риск развития обострения (по вертикали). Выраженность симптоматики оценивается в соответствии с баллами по шкалам CAT (COPD Assessment Test) и MRC (Modified British Medical Research Council Questionnaire). Другая характеристика – риск обострения оценивается по двум шкалам:

- степень (а не стадия) тяжести ХОБЛ в соответствии с показателями $ОФВ_1$ (3 и 4 степени ХОБЛ свидетельствуют о высоком риске развития обострений);
- количество обострений в течение последнего года (наличие двух и более обострений в анамнезе говорят о высоком риске развития обострений).

Способность тиотропия влиять на частоту обострений является важной характеристикой в свете этой новой парадигмы подхода к оценке больных ХОБЛ. Потенциальная возможность снизить частоту обострений позволяет перевести пациента из группы высокого риска развития обострений в зону более низкого риска (например, из группы С в группу А или из группы D в группу В). Это по сути представляет собой пример болезнью-модифицирующего влияния современной фармакотерапии на течение ХОБЛ.

И именно модификация течения заболевания является одной из самых важных целей лечения такого неуклонно прогрессирующего заболевания, как ХОБЛ.

Список литературы находится в редакции

Основные положения австралийских рекомендаций CICADA по диагностике и лечению кашля у детей и взрослых

Peter G Gibson, Anne B Chang, Nicholas J Glasgow, Peter W Holmes, Peter Katelaris, Andrew S Kemp, Louis I Landau, Stuart Mazzone, Peter Newcombe, Peter Van Asperen, Anne E Vertigan

Кашель является довольно частым симптомом, значительно снижающим качество жизни и являющимся причиной весомых затрат на медицинское обслуживание и лекарственные препараты. При лечении персистирующего кашля неспецифическая терапия, направленная на его подавление, часто оказывается недостаточно эффективной. Терапевтическая программа, основанная на точной диагностике и понимании этиологии кашля – залог успешного лечения.

CICADA (Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment; Кашель у детей и взрослых: диагностика и лечение) – это клиническое руководство для оценки и лечения персистирующего кашля у детей и взрослых. Клиническое руководство CICADA разработано комитетом экспертов различных отраслей медицины согласно профессиональным потребностям практикующих специалистов.

Составление руководства

С мая 2006 г. по апрель 2009 г. члены комитета по разработке руководства CICADA периодически контактировали (посредством электронной почты, телеконференций и очных встреч), обсуждая структуру рекомендаций. Завершенный документ доступен для всех желающих с 2010 г. на вебсайте Австралийской пульмонологической ассоциации (Australian Lung Foundation; <http://www.lungfoundation.com.au>). Рекомендации клинического руководства CICADA основаны на успешном методе клинической оценки, который широко применяется врачами первичного звена [1]. Метод основан на принципах доказательной медицины и системе оценки научных данных GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [2] для определения силы рекомендаций по лечению, представленных в руководстве как «сильная», «слабая», «нет специфических рекомендаций» (НСР).

Цитируя Guyatt et al. в статье о системе GRADE [2], **сильная рекомендация** подразумевает:

- для пациентов: большинство пациентов будет выполнять рекомендации, и только небольшая часть – не будет;
- для врача: большинство пациентов должны выполнять рекомендации;
- для составителя рекомендаций: рекомендация может быть принята как стандарт в большинстве случаев.

Слабая рекомендация означает:

- для пациентов: большинство пациентов будут выполнять рекомендации, но многие – не будут;
- для врача: необходимо осознать, что разным пациентам подходят разные лечебные мероприятия, и врач должен помочь каждому пациенту принять приемлемое для него решение относительно дальнейших действий;
- для составителя рекомендаций: для выработки тактики необходимо обстоятельное обсуждение с вовлечением большого количества экспертов.

НСР подразумевает, что преимущества и недостатки равнозначны, изучаемая совокупность не определена и/или недостаточно доказательств для разработки рекомендаций [3].

Как уже упоминалось, клинические рекомендации CICADA подготовлены мультидисциплинарным экспертным комитетом. Подгруппа (PGG и ABC) с профессиональным опытом в сфере доказательной медицины и систематических обзоров подготовила сводную таблицу для каждой рекомендации, используя подход GRADE. Выполнен поиск самого высокого уровня доказательности для каждой рекомендации в базе PubMed. Значимые выдержки из статей и их краткие обзоры предоставлялись членам CICADA, которые использовали данную информацию для оценки каждой рекомендации.

Сводная таблица учитывает качество доказательной базы, баланс между желательными и нежелательными эффектами, средства, которые необходимо потратить, для каждой рекомендации в отдельности [2]. Руководство и сводная таблица были пересмотрены членами мультидисциплинарного экспертного комитета CICADA. Благодаря использованию подхода GRADE

для записи мнений членов комитета был достигнут консенсус, сила рекомендаций установлена с помощью голосования [3]. Окончательные рекомендации GRADE согласованы членами комитета.

Определение

Кашель – это рефлекторный акт с элементами произвольного контроля. Кашлевой рефлекс является частью соматосенсорной системы, включает висцеральное ощущение, рефлекторную двигательную реакцию и связанную с ней поведенческую реакцию [4]. Клиническая оценка кашля базируется на установлении продолжительности симптома, этиологического фактора, а также ответа (или его отсутствия) на терапию (табл. 1). Руководство CICADA касается затяжного и хронического кашля и не дает рекомендаций относительно терапии острого кашля.

Нейрофизиология

Кашлевой рефлекс включает волокна чувствительного нерва, которые входят в состав блуждающего нерва и реагируют на химические и механические раздражители. Эти волокна достигают участка ствола головного мозга, где формируется кашлевой двигательный ответ, проводимый с помощью диафрагмальных, межреберных, гортанных и абдоминальных двигательных проводящих путей к мышцам, принимающим участие в кашле [5].

Кашель – защитный рефлекс, особенно если кашель вызван раздражителем: чужеродным телом или гиперсекрецией слизи. Для пациентов с хроническим кашлем характерна повышенная активизация кашлевого рефлекса, которая может осуществляться посредством периферических и/или центральных механизмов [5]. Хеморецепторы и механорецепторы могут реагировать на возникающее воспаление дыхательных путей, еще более увеличивая ответ на раздражитель (периферическая активизация) [5]. Активация участка ствола головного

мозга может быть усилена постоянными периферическими сенсорными нервными импульсами, вызывая гиперреагирование на дополнительные стимулы (центральная активизация). Высшие мозговые центры также могут изменять основной кашлевой рефлекс [5].

Кашель может произвольно вызываться и подавляться [6], в высшей степени восприимчив к подавлению с помощью плацебо [4, 6], ослабляется под общей анестезией и во время сна [7]. Ощущение необходимости покашлять, которое может предшествовать кашлю, вероятно, связано с воздействием подпороговых значений раздражителя или другим афферентным путем [8].

Эпидемиология

В Австралии кашель – одна из наиболее распространенных причин обращения за медицинской консультацией [9, 10]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность хронического кашля у взрослых и детей составляет 5-10% [9]. Хронический кашель негативно влияет на качество жизни взрослых пациентов [11, 12] и родителей детей с хроническим кашлем [9]. У взрослых кашель может вызывать значительное беспокойство, тревогу и депрессию [13].

Диагностика

Начальная оценка затяжного или хронического кашля преследует цель охарактеризовать состояние на основании анамнеза болезни, обнаружитьстораживающие симптомы, которые могут указывать на существующее серьезное заболевание, определить специфическое заболевание, которое вызвало хронический кашель (в таком случае кашель называют специфическим).

Настораживающие симптомы при хроническом кашле у взрослых:

- кровохарканье;
- курение со стажем более 20 пачко-лет;
- курение у пациентов в возрасте 45 лет и старше с

Таблица 1. Клинические определения кашля

Тип кашля	Определение
Кашель	Форсированный экспираторный маневр, обычно с сомкнутой голосовой щелью, который сопровождается характерными звуками
Острый кашель	Кашель, длящийся до 2 нед
Затяжной острый кашель (у детей)	Кашель, длящийся 2–4 нед
Хронический кашель (у детей)	Кашель, длящийся более 4 нед
Хронический персистирующий кашель (у взрослых)	Кашель, длящийся более 8 нед
Специфический кашель	Кашель, возникающий в связи с состоянием, которое обычно его вызывает
Неспецифический кашель	Кашель, не связанный со специфическим заболеванием
Рефрактерный кашель	Кашель, который продолжается и после лечения

впервые возникшим кашлем, изменением характера существующего кашля, кашлем с нарушением голоса;

- выраженная одышка, особенно в покое и ночью;
- повышенная продукция мокроты;
- осиплость голоса;
- повышение температуры тела, снижение массы тела;
- осложненная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), сопровождающаяся снижением массы тела, анемией, открытым желудочно-кишечным кровотечением (гематемезис или мелена), дисфагией, болью при глотании – одиофагией или при неэффективности эмпирического лечения ГЭРБ;
- затруднения при приеме пищи (поперхивание, рвота);
- рекуррентная пневмония;
- отклонение от нормы при физикальном обследовании легких;
- отклонение от нормы на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК).

Настораживающие симптомы при хроническом кашле у детей:

- выраженная одышка, особенно в покое и ночью;
- повторяющиеся эпизоды хронического влажного, продуктивного кашля;
- системные симптомы: повышение температуры тела, снижение массы тела, задержка роста;
- затруднения при приеме пищи (поперхивание, рвота);
- рекуррентная пневмония;
- стридор или другие респираторные шумы;
- отклонение от нормы при физикальном обследовании легких;
- отклонение от нормы на рентгенограмме ОГК.

Специфический кашель возникает в рамках определенного состояния, которое вызывает хронический кашель или обычно сопровождается им. Определение различных состояний, ассоциированных с хроническим кашлем, составляет основу для дальнейшего обследования и специфического лечения таких пациентов.

Эти состояния могут быть установлены на основании знаний о наиболее вероятных причинах хронического кашля, при помощи тщательного поиска состояний, которые необходимо исключить, и с учетом характеристик кашля (например, кашель с металлическим обертоном указывает на трахеомалицию, кашель со свистящим звуком – на бронхиальную астму; БА) [14].

Если результаты физикального исследования, рентгенографии ОГК и спирометрии не выходят за рамки нормальных значений, **наиболее частыми заболеваниями, связанными с хроническим кашлем**, являются:

- у взрослых: БА, риносинусит, ГЭРБ;
- у детей: затяжной бронхит бактериальной этиологии, БА;
- респираторная инфекция (постинфекционный

кашель);

- курение и воздействие загрязняющих факторов окружающей среды.

Состояния, сопровождающиеся хроническим кашлем, которые обычно хорошо поддаются лечению:

- затяжной бронхит бактериальной этиологии;
- БА;
- ГЭРБ;
- синдром обструктивного апноэ во сне;
- прием ингибиторов АПФ (у взрослых);
- эозинофильный бронхит (у взрослых);
- моторный тик, привычный кашель и психогенный кашель (у детей).

Клинические состояния, которые необходимо исключить у взрослых:

- новообразования гортани, бронхов или легких;
- заболевания легочной паренхимы: хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), интерстициальный фиброз легких, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз, хронический пневмоторакс;
- инфекционные заболевания: туберкулез, абсцесс легких, коклюш;
- сердечно-сосудистые заболевания: левожелудочковая недостаточность, инфаркт легкого, аневризма аорты.

Клинические состояния, которые необходимо исключить у детей:

- врожденные пороки развития дыхательных путей;
- вдыхание инородного тела;
- заболевания легочной паренхимы: ХОЗЛ, интерстициальный фиброз легких, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз, хронический пневмоторакс;
- инфекционные заболевания: туберкулез, абсцесс легких, коклюш.

Существуют методы систематизированной объективной оценки кашля, однако на сегодняшний день они используются в основном в научно-исследовательских учреждениях или специализированных клиниках, занимающихся проблемой кашля [15].

Для классификации рекомендаций в руководстве мультинациональная группа экспертов в области методов исследования и доказательной медицины использовала подход GRADE [2]. Основываясь на оценке силы доказательства, возможных побочных эффектов и затрат на лечение, экспертная группа CICADA применила систему GRADE для определения силы рекомендаций по лечению кашля.

Рекомендации

Рекомендации по ведению пациентов с затяжным или хроническим кашлем включают исследование окружающей среды пациента, его жалоб, а затем назначение специфической терапии. Рекомендации для детей и взрослых похожи, однако между ними есть существенные различия (табл. 2, 3) [16].

Воздействие табачного дыма как активное, так и

Таблица 2. Рекомендации по лечению хронического кашля у детей

Признак	Рекомендации по лечению	Сила рекомендации
Все виды кашля	Родителям прекратить курение	Сильная
Кашель и аллергический ринит	Согласно текущим рекомендациям по лечению ринита, включая топические назальные глюкокортикоиды (ГК), антигистаминные препараты, терапию аллергенами (АСИТ)	Слабая
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС)	Тонзилэктомия и аденоидэктомия	Слабая
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ингаляционные ГК	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2-6 нед	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ингибитором протонной помпы в высокой дозе (например, стандартная доза дважды в день в течение 8-12 нед), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	НСР
	Лапароскопическая фундопликация для лечения хронического кашля	Сильная рекомендация против оперативного лечения
Неспецифический и рефрактерный кашель	Уменьшить тревожность ребенка и родителей	Сильная
	Устранить любые факторы, которые обостряют кашель	Слабая
	Минимизировать прием лекарственных средств, кроме уменьшающих раздражение, таких как мед (если нет противопоказаний)	Сильная
	Терапевтический подход: наблюдение, выжидательная тактика, повторный осмотр	Сильная
	Эмпирическая терапия ингаляционными ГК	НСР
	Эмпирическая терапия ингибиторами протонной помпы	НСР
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе	НСР
	Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	Сильная рекомендация против применения

пассивное, является важным пусковым фактором возникновения кашля. Прекращение курения родителей может обеспечить уменьшение кашля у детей (сильная рекомендация) [17]. Другие потенциально значимые факторы включают воздействие определенных видов отопления домов, респираторных раздражающих средств, близость к оживленным автотрассам. У взрослых прием ингибиторов АПФ может привести к развитию продолжительного кашля [18]. В этом случае необходимо оценить возможные риски и пользу от назначения ингибиторов АПФ, их отмены и назначения альтернативной терапии.

Обеспокоенность пациентов и родителей: часто сами пациенты и родители детей, страдающих от кашля, переживают по поводу его причин, последствий и возможного наличия серьезного заболевания [9]. Предоставление информации о возможных причинах кашля, времени, необходимом для излечения, планируемых лечебных мероприятиях часто помогает уменьшить тревожность пациентов [19]. Обучение наиболее эффективно в сочетании с медицинской консультацией [20]. Предоставление только печатной информации без очной консультации оказывает лишь небольшое позитивное влияние [21].

Таблица 3. Рекомендации по лечению хронического кашля у взрослых

Признак	Рекомендации по лечению	Сила рекомендации
Кашель и аллергический ринит	Согласно текущим рекомендациям по лечению ринита, включая топические назальные ГК, антигистаминные препараты, терапию аллергенами	Слабая
Кашель и хронический риносинусит	Согласно текущим рекомендациям по лечению хронического риносинусита, включая топические назальные ГК, антибиотикотерапию, неспецифическую терапию	Сильная
Кашель и дисфункция голосовых связок	Лечение коморбидных состояний (БА, риносинусит, ГЭРБ), отмена ингибиторов АПФ	Слабая
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе	Сильная
Кашель и СОАС	Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях	Сильная
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, ингаляционные ГК	Сильная
Кашель и эозинофильный бронхит	Терапия ингаляционными ГК в течение 2-4 нед	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2-6 нед	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ингибитором протонной помпы в высокой дозе (например, стандартная доза дважды в день в течение 8-12 нед), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	Сильная
	Лапароскопическая фундопликация для лечения хронического кашля	НСР
Неспецифический рефрактерный кашель	Уменьшить тревожность пациента	Сильная
	Устранить любые факторы, которые обостряют кашель	Слабая
	Эмпирическая терапия ингаляционными ГК	Сильная
	Эмпирическая терапия ингибиторами протонной помпы	Сильная
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе	Сильная
	Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	НСР

Специфический кашель вследствие патологии нижних дыхательных путей

Диагноз **затяжного бактериального бронхита** возможен у пациентов с острым затяжным или хроническим продуктивным кашлем, когда нет других специфических особенностей и состояний, способных вызывать кашель [14]. Результаты рентгенографии ОГК и спиро-

трии обычно находятся в пределах нормы. В этом случае эффективным является назначение антибиотикотерапии в течение 2-6 нед (сильная рекомендация) [22]. Только после исчезновения кашля в результате соответствующего лечения диагноз может считаться подтвержденным [23].

БА является причиной хронического кашля, если кашель

эпизодический, сопровождается экспираторным свистящим звуком и/или одышкой при физической нагрузке, а при обследовании функции легких наблюдается обструктивный паттерн (особенно если присутствует ответ на прием бронходилататоров). Другие симптомы, такие как кашель, провоцируемый физической нагрузкой, и атопия тоже могут свидетельство-

вать в пользу БА. Диагноз должен быть подтвержден результатами спирометрии (положительный ответ на ингаляцию бронходилататора, положительный провокационный тест). Лечение, в соответствии с существующим на сегодняшний день руководством по терапии БА [24], включает обучение пациентов, самоконтроль, применение ингаляционных бронходилататоров и ингаляционных ГК (сильная рекомендация). Положительные результаты лечения отмечают в течение 2-4 нед от начала терапии.

У детей хронический кашель без описанных выше особенностей нечасто обусловлен БА, и ингаляционные ГК не показаны, пока нет характерных симптомов, позволяющих заподозрить БА.

У взрослых **эозинофильный бронхит** включает не-астматический эозинофильный бронхит, эозинофильную астму, кашлевой вариант БА [25]. Эти состояния характеризуются хроническим эозинофильным воспалительным процессом нижних дыхательных путей (эозинофильный бронхит). Обнаружить данное заболевание можно при исследовании образца индуцированной мокроты (эозинофилы >3% из несквамозных эпителиальных клеток) или бронхоальвеолярного лаважа (эозинофилы >2%), по увеличению уровня NO в выдыхаемом воздухе (>47 ppb; частей на миллиард) [26]. Лечение включает назначение ингаляционных ГК, необходимый результат терапии отмечают через 2-4 нед (сильная рекомендация) [25].

В связи с ограниченной возможностью определения эозинофильных маркеров в определенных случаях можно назначать курс ингаляционных ГК эмпирически.

Специфический кашель вследствие патологии верхних дыхательных путей

Аллергический ринит диагностируется при обнаружении признаков и симптомов назального воспалительного процесса: зуд в носу, заложенность, выделения из носа, конъюнктивит, ночной храп. Определить виновный аллерген можно исследуя уровень аллерген-специфических IgE, а также при проведении кожных проб с применением прик-теста или радиоаллергосорбентного теста. Использование одновременно большого количества аллергенов не рекомендуется. Лечение аллергического ринита в соответствии с существующими доказательными руководствами [27] включает применение топических назальных ГК с/ без антигистаминных средств (слабая рекомендация). Также возможно проведение таких мероприятий, как элиминация аллергена, минимизация его воздействия и проведение иммунотерапии аллергенами (слабая рекомендация). Антигистаминные средства не доказали свою эффективность при использовании их у детей с хроническим кашлем вследствие аллергического ринита [28].



Утверждение, что постназальный затек оказывает значительное влияние на возникновение кашля, не всегда убедительно [29]. Вероятней всего, в этом случае существует заболевание верхних дыхательных путей, которое проявляется скоплением жидкости в полости носа и кашлем [30].

У взрослых **хронический риносинусит** как причина хронического кашля может быть заподозрен при наличии симптомов со стороны носа и верхних дыхательных путей, длящихся более 12 нед, если присутствуют по крайней мере 2 признака из следующих: слизисто-гнойные выделения, заложенность носа, ощущение давления, распирания, боли в области лица. Другие возможные симптомы: неприятный запах изо рта, гипосмия или anosmia, головная боль, утомляемость, зубная боль, ощущение давления в ухе, признаки воспаления при осмотре полости носа (обесцвеченная слизистая оболочка, отек стенок среднего носового хода), явления риносинусита по результатам компьютерной томографии (КТ) [27].

Для диагностики риносинусита может применяться КТ синусов. Это необходимо, если диагноз неясен, нет ответа на проводимое лечение, а также при принятии решения об оперативном вмешательстве для лечения риносинусита. Бактериологическое исследование мазка из носа назначается для определения чувствительности к антибиотикам при отсутствии ответа на терапию. Аллергическое исследование может быть информативным при сочетании аллергического ринита с синуситом.

Лечение проводится в соответствии с существующими на сегодняшний день рекомендациями [27] и включает орошения полости носа солевыми растворами, применение топических ГК в течение как минимум 1 мес, пероральную антибиотикотерапию продолжительностью от 3 нед до 3 мес (при лечении хронического гнойного риносинусита). При наличии сопутствующего назального полипоза показан короткий курс преднизолона.

СОАС в настоящее время все чаще связывают с хроническим кашлем у взрослых и в меньшей мере – у детей [31, 32]. СОАС предполагают при наличии храпа с эпизодами апноэ, а также нарушений сна, потливости по ночам, сонливости днем, задержки роста и развития (у детей), ожирения, увеличения миндалин, заложенности носа. Диагноз подтверждается при полисомнографии. Лечение СОАС у взрослых предполагает создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (сильная рекомендация) [33]. Лечение СОАС у детей: создание постоянного положительного давления в дыхательных путях или тонзилэктомия и аденоидэктомия (слабая рекомендация).

Дисфункция голосовых связок у взрослых характеризуется эпизодическим непроизвольным сужением просвета голосовой щели на вдохе, что ведет к развитию инспираторной одышки, стридорозного кашля, сужению гортани и дисфонии [34]. Возможно, данное состояние связано с гиперчувствительностью дыхательных путей. Более 50% взрослых с дисфункцией голосовых связок жалуются на постоянный кашель. Диагностика сводится к осмотру голосовых связок при ларингоскопии во время очередного обострения. При проведении провокационного теста с солевым раствором наблюдают уменьшение скорости вдоха на 25% и более [34]. Лечение взрослых с дисфункцией голосовых связок заключается в лечении коморбидных

состояний (БА, риносинусит, ГЭРБ), прекращении приема ингибиторов АПФ (слабая рекомендация). Также применяют логопедические методики, уменьшающие смыкание голосовой щели на вдохе (сильная рекомендация) [34, 35].

Хронический кашель может быть экстраэзофагеальным проявлением ГЭРБ [36]. Кашель при ГЭРБ появляется при активации кашлевого рефлекса рефлюксатом в пищеводе, рефлюкс-ларингите, ларинго-фарингеальном рефлюксе, аспирации рефлюксата [37]. Пациентов может беспокоить изжога и регургитация. Необходимо оценить наличие тревожных симптомов, если они есть, направить к соответствующему специалисту; может возникнуть необходимость проведения эндоскопии. При отсутствии тревожных симптомов диагностические мероприятия сводятся к минимуму.

Для лечения взрослых назначается эмпирическая терапия ингибиторами протонной помпы в больших дозах (например, стандартная доза 2 раза в день в течение 8-12 нед), если есть обоснованные подозрения на то, что именно ГЭРБ вызвала хронический кашель. Если терапия ингибитором протонной помпы окажется неэффективной, ее необходимо отменить (сильная рекомендация) [38].

Некислотный рефлюкс – недавно выделенное состояние, ассоциированное с экстраэзофагеальными симптомами, включая кашель. Для установления методов диагностики и эффективной терапии необходимо проведение дальнейших исследований. Проведение лапароскопической фундопликации показано в крайнем случае, когда диагноз ГЭРБ и его влияние на кашель подтверждены, заболевание не поддается лечению ингибиторами протонной помпы, пациент полностью проинформирован о возможных терапевтических методах лечения и есть риск развития осложнений, например аспирации (НСП) [39].

Нет специальных рекомендаций комитета, занимающегося лечением ГЭРБ у детей, однако CICADA советует воздержаться от оперативного вмешательства при лечении кашля у детей.

Неспецифический и рефрактерный кашель

Неспецифический кашель – это хронический кашель, который не связан ни с одним заболеванием, которое может его вызывать. Результаты рентгенографии ОГК и спирометрии находятся в пределах нормы. **Рефрактерный кашель** – это кашель, который сохраняется и после проведенного лечения. У большинства пациентов с неспецифическим кашлем наблюдается спонтанное улучшение или излечение.

Подход к лечению неспецифического и рефрактерного кашля у взрослых включает устранение тревожности и беспокойства (сильная рекомендация), факторов, обостряющих кашель (слабая рекомендация). Также возможно применение эмпирической терапии ингаляционными ГК (сильная рекомендация), ингибиторами протонной помпы (сильная рекомендация), логопедических методик (сильная рекомендация).

Подход к лечению неспецифического и рефрактерного кашля у детей: наблюдение, выжидательная тактика, повторный осмотр (сильная рекомендация) [40]. При каждом осмотре детей и взрослых необходимо искать характерные для каждой патологии особенности. Также нужно стремиться уменьшить беспокойство родителей (сильная рекомендация). CICADA настоятельно не рекомендует применять наркотические средства для подавления кашля у детей (сильная рекомендация).

По материалам Peter G Gibson et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian Cough Guidelines summary statement подготовила Мария Ковальчук

Впервые опубликована в журнале «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология», №10, 2012, с. 28-34

Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата?



Симонова О.И.
НЦЗД РАМН, г. Москва

Амброксол гидрохлорид (Лазолван®) – препарат комплексного действия, оказывает не только муколитический эффект при мукостазе у больных с респираторной патологией, но и является мощным антиоксидантом, оказывает противовоспалительное действие, повышает местный иммунитет, увлажняет слизистую оболочку дыхательных путей. Преимущество Лазолвана® в педиатрической практике – это возможность применения с рождения, разнообразные лекарственные формы, включая раствор для небулайзерной терапии, узкий круг противопоказаний, хорошая переносимость. Клиническая эффективность Лазолвана® повышается в сочетании с проведением кинезитерапии и активной гидратацией.

Кашель, сухой или влажный – это самый частый симптом заболеваний органов дыхания, с которыми обращаются родители больного ребенка к педиатру. Противокашлевые препараты являются в настоящее время не только самыми часто используемыми лекарственными средствами (ЛС), но и одними из самых доступных в аптечной сети. Вместе с тем, при многообразии ЛС и их лекарственных форм, при выборе конкретного препарата необходимо учитывать его эффективность, возможные нежелательные явления и безопасность, что чрезвычайно важно в педиатрической практике. Немаловажное значение имеет также возможность сочетанного воздействия одного ЛС сразу на несколько симптомов болезни (к примеру, обеспечить дренаж бронхиального дерева, разжижение вязкой мокроты и купирование кашля), позволяя избежать полипрагмазии, что особо актуально у маленьких пациентов.

Противокашлевых препаратов отхаркивающего и сочетанного (отхаркивающего и обволакивающего) действия довольно много, включая фитопрепараты, гомеопатические средства и др., а показания к их назначению идентичны. Однако ЛС данной группы имеют различную химическую структуру и механизмы фармакодинамического действия. Поэтому выбор конкретного препарата порой представляется для практического врача непростой задачей, от правильного решения которой зависит не только эффективность проводимой терапии, но и выздоровление больного.

Болезни органов дыхания остаются одними из наиболее распространенных у детей, составляя более 60% всей детской заболеваемости. Инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) респираторной системы у детей практически всегда сопровожда-

ются кашлем (сухим или влажным, малопродуктивным или навязчивым) с выделением обильной, скудной либо вязкой мокроты. В этой связи следует напомнить об анатомо-физиологических особенностях строения бронхолегочной системы у детей, особенно первых лет жизни: короткие и широкие бронхи, недостаточная развитость бронхиального дерева, богато васкуляризированная слизистая оболочка, особое состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, участвующей в формировании местных иммунологических реакций и др. Особенностью детского организма этого возраста также является недостаточная состоятельность физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева (ТБД).

Алгоритм лечения больного ребенка с ИВЗ респираторной системы, сопровождающимися кашлем, остается актуальной задачей педи-

атрии. К сожалению, среди практических врачей еще существует терминологическая путаница в отношении противокашлевых ЛС и недостаточная осведомленность о конкретных показаниях к их применению, что приводит к назначению зачастую нескольких препаратов, без учета их фармакодинамики и, порой, противоположных по эффектам воздействия на слизистую оболочку ТБД.

В группе противокашлевых ЛС выделяют собственно противокашлевые ЛС центрального и периферического действия, ЛС с опосредованным эффектом и комбинированные ЛС. Среди противокашлевых ЛС с эфферентным периферическим действием заслуживают внимания неферментные муколитики, которые принято подразделять на три группы: амброксол гидрохлорид и его производные; N-ацетилцистеин и его производные; карбоцистеин и его производные [1].

Хорошим муколитическим эффектом обладает обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) или гипертонический раствор (5,6-7% NaCl) в виде небулайзерной терапии. Умеренную муколитическую активность оказывает унитиол (унитиол относится к группе тиолов: 2,3-димеркаптопропансульфонат), но в настоящее время не используется [2]. Протеолитические ферменты в качестве муколитиков в настоящее время не используются в связи с возможным повреждением легочного матрикса и с высоким риском серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов. Исключением является дорназа-альфа (Пульмозим) – специальный фермент, который применяется у больных муковисцидозом [3].

Рациональный выбор конкретных муколитических ЛС зависит от клинических и патогенетических особенностей заболевания, индивидуальных особенностей ребенка, а также от фармакологических характеристик самих препаратов.

Многочисленные научные исследования доказывают, что имен-

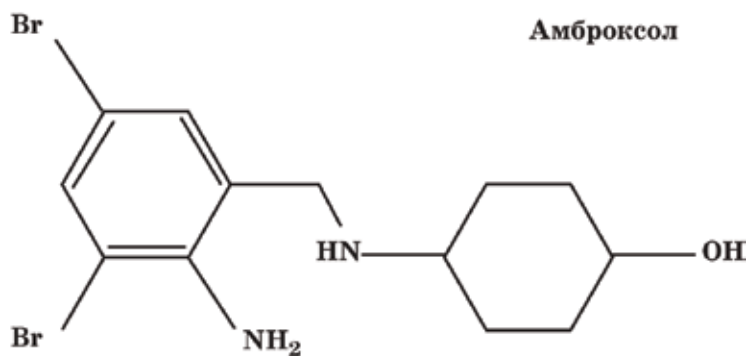


Рисунок. Химическая формула амброксола гидрохлорида

но реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезия/липкость) определяют подвижность секрета ТБД, как бы улучшая его «скольжение» по слизистой оболочке. Поэтому большое значение в устранении мукостаза (состояние, сопровождающееся образованием вязкой мокроты) отводится в настоящее время именно муколитикам, которые способны нормализовать реологические свойства мокроты [4].

Важно подчеркнуть, что по механизму действия муколитики не являются средствами воздействия на основное патогенетическое звено болезни воспалительную реакцию, а только оказывают влияние на симптомы заболевания, то есть являются симптоматической терапией.

Из муколитиков широкое распространение в терапии получили производные амброксола гидрохлорида. Представителем данной группы является оригинальный препарат Лазолван® (амброксол гидрохлорид, «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH»), который применяется для лечения болезней органов дыхания различной этиологии уже более 30 лет. Компания «Берингер Ингельхайм» первой создала препарат на основе субстанции амброксола гидрохлорида, который является родоначальником всех амброксол-содержащих препаратов. С 1978 г. амброксол гидрохлорид используется для лечения болезней органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты. Он относится к муколитическим средствам нового поколения и является представите-

лем вазициноидов – производное бензиламинов-транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино] циклогексанола гидрохлорид. По своей сложной химической формуле амброксол гидрохлорид представляет собой активный N-десметил-метаболит бромгексина-синтетического производного алкалоида вазицина (см. рис.).

Алкалоид вазицин является активным экстрактом растения *Adhatoda vasica* (адатода сосудистая) или т.н. васака. Это растение и его чудесные свойства были известны врачевателям еще в XIII веке. Оно распространено в Индии, Шри-Ланке, на острове Ява. Для использования пригодны все части кустарника: листья, цветы, фрукты, корни и сок листа. В древних трактатах писали, что растение применяют при нервных болезнях и заболеваниях органов дыхания. Оно имеет свойства отхаркивающее, успокоительное, спазмолитическое и глистогонное. Назначали его при бронхите, коклюше, бронхиальной астме, невралгии, ознобе, диарее (в частности, при дизентерии), ревматизме и воспалительных заболеваниях кожи. Позднее стало понятно, что это растение содержит алкалоиды, производные хиनाзолина – вазицин и вазицинон, действие которых сравнимо с действием теofilлина. Эти вещества и обеспечивают бронхорасширяющий и противогистаминный эффект, а эфирное масло, которое содержится в большом количестве в соке из листьев растения, отхаркивающий эффект [5, 6].

Выделяют следующие фармакодинамические эффекты амброк-

сола гидрохлорида: разжижение бронхиального секрета за счет расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот; улучшение реологических свойств мокроты за счет снижения ее вязкости и адгезивных свойств путем стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов и нормализации соотношения слизистого и серозного компонентов мокроты; мукокинетическое действие происходит за счет усиления секреции гликопротеидов, активизируются движения ресничек мерцательного эпителия; повышение синтеза и секреции сурфактанта и торможение его распада. Благодаря увеличению продукции сурфактанта, повышается местный иммунитет, при этом препарат не вызывает чрезмерного образования секрета и уменьшает гиперреактивность бронхов. Хорошо известны противовоспалительный и антиоксидантный эффекты амброксола гидрохлорида [3, 7].

В период развития воспалительных изменений слизистой оболочки бронхиального дерева происходят патофизиологические изменения механизмов продукции и формирования мокроты. Так, в начале заболевания слизистая оболочка бронхов в ответ на воздействие патологического агента реагирует развитием местного воспалительного процесса, сопровождаемого повышением активности серозных подслизистых желез. В результате происходит увеличение продукции бронхиального секрета с низкой вязкостью и повышенной текучестью [8].

При дальнейшем развитии патологического процесса происходит

ходит перестройка слизистой оболочки ТБД. Отмечается увеличение количества бокаловидных клеток, в том числе за счет трансформации клеток Клара, повышается активность слизеобразующих клеток. В результате закономерно возрастает вязкость мокроты. При бактериальных инфекциях такая мокрота быстро трансформируется из слизистой в слизисто-гнойную и гнойную с высоким содержанием нейтральных муцинов в секрете, за счет которых отмечается дальнейшее повышение ее вязкости. Активность протеолитических ферментов лейкоцитов и бактериальных агентов повышает адгезию мокроты к слизистой оболочке ТБД. Повышенная вязкость и адгезия мокроты затрудняют движение ресничек мерцательного эпителия, блокируя мукоцилиарный клиренс (скорость движения мокроты замедляется или вовсе прекращается). Стагнация дренажной функции способствует колонизации микроорганизмов, пролонгации воспалительного процесса, развитию бронхиальной обструкции, вентилиционно-перфузионных нарушений и формированию оксидативного стресса. Избыток бронхиального секрета снижает активность местного иммунитета, в частности, подавляется синтез секреторного IgA [8, 9].

Многообразие лекарственных форм Лазолвана® позволяет провести оптимальный курс лечения в зависимости от возраста пациента и его индивидуальных особенностей, что очень важно в педиатрической практике. Лазолван® имеет три лекарственных формы – сироп, таблетки и раствор для ингаляций и приема внутрь.

Среди специалистов нередко обсуждается вопрос о сравнимой эффективности Бромгексина и Лазолвана®. При этом необходимо учитывать, что Лазолван® в качестве активной субстанции содержит амброксол, который является активным метаболитом бромгексина. Амброксол гидрохлорид превосходит Бромгексин по скорости наступления эффекта и клинической эффективности, поскольку Бромгексин в организме должен в результате сложных биохимических реакций превратиться в амброксол гидрохлорид, то его терапевтическое действие обычно проявляется только на 4-6-й день приема, к тому же Бромгексин несовместим с щелочными растворами, снижающими его биодоступность. В то время как начало действия Лазолвана® отмечается уже через 30 мин, а его биодоступность достигает 75% в сравнении с Бромгексином, у которого она не превышает 25% [10].

Особенностью фармакокинетики Лазолвана® после приема внутрь является его быстрая и полная всасываемость, но до 20-30% препарата подвергается быстрому печеночному метаболизму. После приема 30 мг препарата максимальная концентрация наблюдается через 2 ч и достигает 88,8 мкг/мл. Продолжительность действия после приема одной дозы составляет 6-12 ч [2].

При ингаляционном введении терапевтический эффект препарата развивается также быстро через 30 мин и сохраняется в течение 6-12 ч. Максимальный эффект отмечается уже на 2-е сутки [11].

Лазолван® способен проникать в цереброспинальную жидкость, через плаценту, а также в грудное молоко. Однако



препарат имеет высокий уровень безопасности и может применяться у беременных женщин и новорожденных детей (раствор для ингаляций и приема внутрь и сироп 15 мг/5мл) [12-14].

Важными свойствами Лазолвана® является также то, что препарат облегчает боль в груди при кашле, ускоряет проникновение антибиотиков в легочную ткань, улучшает местный иммунитет респираторного тракта [15-17].

Лазолван® не содержит сахара и алкоголя, поэтому в отличие от других муколитических препаратов может применяться у больных сахарным диабетом или с нарушениями толерантности к глюкозе. Одним из преимуществ Лазолвана® является то, что у него отсутствуют противопоказания к применению при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Препарат имеет большой срок годности таблеток, сиропа 30 мг/5 мл и раствора для приема внутрь и ингаляций – 5 лет, сиропа 15 мг/5 мл – 3 года.

В педиатрической практике Лазолван® имеет ряд особенностей применения. Очень важно отметить, что его можно назначать детям с рождения, включая недоношенных новорожденных детей (в виде раствора для ингаляций и приема внутрь или сиропа 15 мг/5 мл).

Многочисленными исследованиями доказана безопасность препарата, хорошая переносимость, удобство лекарственных форм у детей и взрослых при различных болезнях нижних дыхательных путей [18-21]. Лазолван® традиционно назначается при заболеваниях ТБД, которые сопровождаются непродуктивным кашлем с образованием вязкой мокроты: острые и хронические заболевания нижних отделов респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, врожденные и наследственные болезни органов дыхания), бронхиальная астма.

Важным условием при лечении Лазолваном® является соблюдение питьевого режима – следует

использовать дополнительное количество жидкости для более эффективного разжижения мокроты. Последний прием препарата должен быть не позднее 18.00 вечера, в противном случае муколитический эффект и дренажная активность наступят у ребенка во время сна. Неправильное назначение амброксола гидрохлорида в вечерние часы является самой частой ошибкой в педиатрической практике.

Обязательным моментом при использовании Лазолвана® является необходимость проведения дыхательной гимнастики и так называемого активного «откашливания», являющихся элементами кинезитерапии. При сочетанном применении Лазолвана® и кинезитерапии муколитический эффект наступает быстрее, мокрота становится менее вязкой и эффективнее удаляется из дыхательных путей, тем самым сокращаются сроки заболевания.

О необходимости дополнительной гидратации ребенка и проведении дыхательных упражнений на фоне лечения Лазолваном® педиатру следует проинформировать родителей, чтобы они в домашних условиях соблюдали эти правила с целью достижения адекватного эффекта муколитической терапии.

Длительность терапии Лазолваном® выбирается индивидуально. В среднем она составляет 4-5 дней. Если в клинической картине заболевания отмечается положительная динамика (исчезает кашель, уменьшается количество мокроты, она становится менее вязкой, исчезают хрипы в легких), то препарат целесообразно сразу отменить, так как продолжение его приема будет стимулировать секрецию слизи и провоцировать кашель. При сухом, приступообразном кашле, который сопровождает обычно начало ОРВИ, назначение Лазолвана® также оправдано для увлажнения слизистой оболочки дыхательных путей. У детей с хроническим бронхолегочным процессом, который развивается, например, на фоне врожденно-

го порока развития бронхов или врожденного иммунодефицитного состояния, Лазолван® применяется длительно курсами, в возрастных дозировках, так как при этих заболеваниях мукостаз присутствует постоянно. При муковисцидозе, когда хроническое воспаление в дыхательных путях является одним из основных проявлений болезни, помимо сухости слизистой оболочки бронхиального дерева имеются эрозии, а также большое количество вязкой мокроты, Лазолван® назначается для ежедневного приема по индивидуальной схеме в составе базисной терапии [2, 3, 22, 23].

В подавляющем большинстве случаев препарат переносится хорошо. Побочные реакции при использовании Лазолвана® в нашей практике отмечались редко (менее 3%), что согласуется с данными зарубежной литературы [13, 14].

Еще одним положительным моментом амброксола гидрохлорида является возможность одновременного его назначения с антибиотиками (например, с амоксициллином, цефуроксимом, доксициклином, рифампицином, эритромицином), что является обычной практикой при лечении инфекций нижних дыхательных путей. Лазолван® способствует более активному проникновению антибиотиков в бронхиальный секрет, что существенно повышает эффективность проводимой терапии [24, 25].

Одна из частых тактических ошибок, которые совершаются на практике, – это одновременное назначение Лазолвана® и противокашлевых препаратов центрального действия, подавляющих кашлевой рефлекс (наркотических и ненаркотических ЛС). В этих условиях, с одной стороны, происходит активное разжижение мокроты, а с другой – устраняется кашлевой рефлекс, и удаление мокроты из дыхательных путей затрудняется. Довольно быстро, особенно у детей младшего возраста, начинается мукостаз, что в свою очередь способствует развитию осложнений,

вплоть до пневмонии. Возникает так называемый эффект «заболачивания легких». Осторожно следует назначать препарат у больных с нарушением моторной функции бронхов (например, при синдроме Зиверта-Картагенера, первичной цилиарной недостаточности), а также у пациентов с обильным выделением вязкой мокроты – также из-за опасности застоя бронхиального секрета.

Следует особо подчеркнуть, что существует специальная лекарственная форма Лазолвана® для небулайзерной терапии, что позволяет его широко использовать для проведения ингаляций, как в стационаре, так и в домашних условиях, в том числе у детей раннего возраста. Ингаляционное введение Лазолвана® с помощью небулайзера, безусловно, имеет ряд неоспоримых преимуществ. Этот метод является естественным, физиологическим и не травмирует целостность тканей. Его применение целесообразно для увлажнения слизистой оболочки дыхательных путей и воздействия на мокроту с целью ее разжижения. Эффективность Лазолвана® зависит от правильного выполнения методики ингаляции [26]. Правильное проведение процедуры ингаляции является технически и психологически сложной работой, особенно для пациентов младшего возраста и тяжелых больных. Поэтому основная задача процедуры ингаляции – получить максимальный терапевтический эффект с минимумом физических и эмоциональных затрат больного и за максимально короткий срок. Раствор Лазолвана® для ингаляций, как правило, хорошо переносится детьми. За многие годы работы отделения мы не отмечали побочных эффектов, в т.ч. аллергических или психологических (отказ от процедуры) реакций. На самом деле техника проведения ингаляции проста: к 1 мл раствора Лазолвана® (7,5 мг амброксола гидрохлорида) добавляют 1 мл физиологического раствора (0,9% NaCl) на

одну ингаляцию. При правильном проведении ингаляционной терапии время процедуры составляет в среднем 5-7 мин, что является физиологичным и легко выполнимым. После окончания ингаляции препарата обязательно следует провести мероприятия для улучшения дренажа ТБД и удалить мокроту (кинезитерапия).

Следует также учитывать, что в большом проценте случаев ИВЗ дыхательных путей (ОРВИ, бронхит и др.) у детей, особенно младшего возраста, протекают с явлениями бронхообструктивного синдрома, что утяжеляет состояние ребенка и затрудняет эвакуацию мокроты [27]. В подобных ситуациях необходимо ингаляции Лазолвана® сочетать с назначением бронхолитиков, как селективного β_2 -адреномиметического действия, так и комбинированных, сочетающих действие м-холинолитиков и β_2 -адреномиметиков (в частности, применяются растворы для ингаляции вентолина или Беродуала®) [26].

Особого рассмотрения заслуживают наиболее часто задаваемые вопросы в отношении применения Лазолвана® (со стороны практических врачей и родителей пациентов):

Можно ли и нужно ли принимать совместно Лазолван® с препаратами ацетилцистеина?

Ответ: нет. Лазолван® обладает достаточно мощным муколитическим свойством. Поскольку эти ЛС имеют различную химическую структуру и действуют на разные звенья патогенеза, их совместный прием возможен только у тяжелых больных, например, при муковисцидозе.

Можно ли принимать Лазолван® одновременно в сиропе и в растворе через небулайзер?

Ответ: да. Необходимо рассчитать суточную дозу препарата и распределить ее в зависимости от лекарственной формы. Например, утром – сироп внутрь, днем – ингаляция. Режим терапии подбирают индивидуально в зависимости от возраста больного, тяжести за-

болевания, характера пациента, приверженности к ингаляциям и др.

Можно ли делать одновременно ингаляцию Лазолвана® с Беродуалом® в одном распылителе?

Ответ: теоретически это допустимо. Однако, согласно современным протоколам по кинезитерапии, мы рекомендуем вначале сделать ингаляцию с Беродуалом®, что позволит эффективно и быстро (буквально, в течение нескольких минут) расширить бронхи, а затем ингалировать Лазолван®. При такой последовательности Лазолван® легко достигнет дистальных отделов бронхиального дерева, что сделает ингаляцию более эффективной.

Существует ли необходимость назначать Лазолван® в самом начале респираторного заболевания, когда кашель еще сухой и мокроты немного?

Ответ: да. Лазолван® увлажняет слизистую оболочку дыхательных путей, стимулирует работу бокаловидных клеток, облегчая, тем самым, дренаж ТБД, а также повышает продукцию сурфактанта, что способствует улучшению состояния ребенка и ускоряет сроки выздоровления.

Таким образом, амброксол гидрохлорид (Лазолван®) обладает комплексным лечебным эффектом: высокой муколитической эффективностью с выраженным отхаркивающим действием, противовоспалительным и антиоксидантным действием, а также стимулирует синтез сурфактанта и местный иммунитет слизистых оболочек респираторного тракта. Лазолван® имеет несколько лекарственных форм для использования в детской практике (сироп для приема внутрь и раствор для ингаляций и для приема внутрь), обладает высокой биодоступностью и хорошей переносимостью, практически не имеет побочных эффектов.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Педиатрия», 2011/Том 90/№5

Роль и место азитромицина в терапии болезней органов дыхания



Синопальников А.И.¹, Зайцев А.А.²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования

² Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, г. Москва

История рождения класса макролидных антибиотиков датируется 1952 годом, когда из культуры *Streptomyces erythreus*, полученной из образцов почвы филиппинского острова Pagaу, был выделен эритромицин, с успехом применявшийся в течение многих последующих лет при инфекциях кожи и мягких тканей, дыхательных путей и пр. [1]. Однако низкая биодоступность эритромицина при приеме внутрь, большое число нежелательных явлений и быстрая элиминация, требующая частого повторного приема препарата [2], с одной стороны, и осознание клинического значения в патологии человека таких возбудителей, как *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydophila* spp., *Campylobacter* spp. и других внутриклеточных патогенов, с другой, послужили толчком к созданию новых препаратов с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью, привлекательным профилем безопасности и широким спектром антимикробного действия.

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков и их производных, из которых 11 разрешены к клиническому применению в Российской Федерации (рис. 1). По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства [1]. Основу всех макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода, макролидные антибиотики подразделяются на 14-членные (природные – эритромицин, олеандомицин; полусинтетические – кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), 15-членные (азалиды) – азитромицин (полусинтетический препарат) и 16-членные (природные – спирамицин, джозамицин, мидекамицин; полусинтетические – рокситромицин, мидекамицина ацетат). Пролкарства представ-

ляют собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, характеризующиеся большей кислотоустойчивостью и, соответственно, более высокой биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований.

Оптимальные фармакологические характеристики, высокая антимикробная активность, в том числе против внутриклеточных микроорганизмов, хорошая переносимость, позволили макролидам занять одно из ведущих мест в лечении многих инфекций. Как свидетельствуют результаты маркетинговых исследований, в настоящее время «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин) являются одними из наиболее востребованных антибиотиков. Так, согласно отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC) макролиды занимают второе ме-

сто по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам [4]. По данным L.F. McCaig и соавт., в США использование «новых» макролидов (азитромицина и кларитромицина) в 1992-2000 гг. увеличилось практически в четыре раза, в то время как применение эритромицина, аминопенициллинов и цефалоспоринов сократилось [5].

Австрийскими учеными был проведен анализ многолетней динамики потребления антибактериальных препаратов различных классов с 1998 по 2007 г., который свидетельствует о неуклонном росте применения «современных» макролидов, напротив, использование эритромицина за указанный период сократилось на 75% [6]. В указанном исследовании мы также находим свидетельства роста назначения азитромицина (количество упаковок препарата на 1000 человек) на 24,7%, в



Рисунок 1. Классификация макролидных антибиотиков [3]

то время как данный показатель у кларитромицина снизился на 9,9%. Очевидно, что основанием для такой популярности препарата явилось осознание значения ряда ранее неизученных фармакологических свойств азитромицина (возможность применения короткими курсами), появление лекарственных форм для парентерального использования, а также расширение спектра его клинического применения, в том числе и в пульмонологической практике.

Общая характеристика азитромицина

В 1981 г. руководимая Slobodan Dokic¹ исследовательская группа фармацевтической компании «PLIVA» (Хорватия) путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода синтезировала новый антибиотик, отнесенный к группе полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков – азалидов, в которой азитромицин до настоящего времени остается единственным представителем (рис. 2). В 1988 г. по завершении многочисленных доклинических и клинических

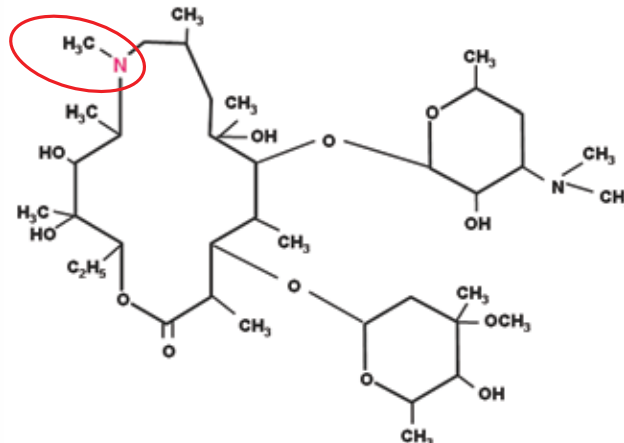


Рисунок 2. Химическая структура азитромицина

испытаний азитромицин был выведен на мировой фармацевтический рынок; в этом же году он под торговым названием «Сумамед»[®] был зарегистрирован в СССР.

Механизм действия азитромицина аналогичен таковому других макролидов – в его основе лежит ингибирование РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы чувствительной к действию антибиотика бактерии [3, 7]. Антибиотик обратимо связывается с 50S субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и/или транслокации, в результате преждевременно отщепляется

растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы. Характер антимикробного действия макролидов бактериостатический, но при определенных условиях (в зависимости от вида микроорганизма, концентрации антибиотика, размера инокулюма и pH среды) в отношении таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* возможен и бактерицидный эффект. Данное свойство наиболее выражено именно у азитромицина за счет создания высоких внутриклеточных концентраций. Кроме этого, азитромицин ха-

¹ 20 августа 2000 г. в Вашингтоне (США) Slobodan Dolic и его коллеге Gabrijela Kobrehel за создание азитромицина была присуждена престижная международная премия “Heroes of Chemistry”, учрежденная ведущим мировым научным химическим обществом – American Chemical Society

Таблица 1. Активность макролидов *in vitro* в отношении распространенных респираторных патогенов (МПК₉₀^{*}, мг/л) [8, 9]

Микроорганизм	Азитромицин	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12	0,015	0,03	0,03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12	0,015	0,03	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12	0,06	0,12	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	4-8	4	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06	0,25	0,25	1
<i>Legionella pneumophila</i>	<0,125	<0,125	0,5	<0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,001	0,03	0,01	0,03
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5	0,007	0,06	0,25

Примечание: * Минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследуемых штаммов

рактеризуется наличием значимого постантибиотического² и суб-МПК эффекта³ в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* [8]. При этом продолжительность постантибиотического эффекта против гемофильной палочки и *L. pneumophila* превосходит таковую кларитромицина.

Азитромицин активен в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей (табл. 1), при этом его значимыми отличиями являются более высокая активность против *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы и наивысшая среди всех макролидов активность в отношении *Mycoplasma pneumoniae*. Как и другие макролиды азитромицин не активен в отношении грамотрицательных энтеробактерий.

Основными механизмами развития резистентности к макролидам являются модификация мишени действия и активное выведение препарата (эффлюкс) из микробной клетки [10]. Модификация мишени действия реализуется путем выработки микроорганизмами фермента

метилазы, вследствие чего макролиды теряют способность связывания с рибосомами (MLS_B-фенотип резистентности). Кроме макролидов антимикробное действие, связанное с воздействием на 50S субъединицы рибосом, характерно для линкозамидов и стрептограмина В. В этой связи формирование данного механизма резистентности сопровождается формированием перекрёстной устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В. Активное выведение антибиотика опосредуется через способность грамположительных бактерий синтезировать белок, присоединяющийся к макролидам и способствующий их выведению из бактериальной клетки (М-фенотип резистентности). Следует отметить, что выведены из микробной клетки могут быть лишь 14- и 15-членные макролиды, соответственно чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется. Данный тип резистентности нередко преодолевается высокими концентрациями антибиотиков.

В настоящее время наиболее серьезной проблемой является рост устойчивости пневмокок-

ка к макролидам, достигающий в районах Юго-Восточной Азии (Гонконг, Сингапур и др.) 80% [11]. В странах Европы распространенность устойчивых к макролидам штаммов *S. pneumoniae* значительно варьирует: 1-4% (Швеция, Нидерланды); 12,2% – Великобритания; 36,6% – Испания; 58,1% – Франция [12]. Очевидно, что уровень резистентности напрямую зависит от частоты применения препаратов данного класса. Следует подчеркнуть, что в России до настоящего времени проблема резистентности пневмококка к макролидам не является ключевой, так как количество устойчивых штаммов не превышает 6,6% [13].

Другой потенциальной проблемой является растущая устойчивость *S. pyogenes* к макролидам, достигающая в частности, в Китае 90%. Однако, в РФ активность азитромицина в отношении *S. pyogenes* остаётся высокой: частота устойчивых к антибиотику штаммов пиогенных стрептококков не превышает 7% [13]. В отношении гемофильной палочки известно, что частота встречаемости умеренно-резистентных штаммов к азитромицину в России составляет 1,5% [13].

² Под постантибиотическим эффектом понимают персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом

³ Суб-МПК эффект заключается в подавлении роста микроорганизмов при воздействии антибиотика в концентрации ниже минимальной подавляющей концентрации (МПК)

Фармакокинетические параметры азитромицина выгодно отличаются препарат от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока, не оказывает ингибирующего влияния на микросомальную систему цитохрома Р450 (что характерно для 14-членных макролидов) и, следовательно, характеризуется низкой вероятностью лекарственных взаимодействий [14].

Уникальными свойствами препарата являются длительный период полувыведения, составляющий в среднем 68 часов, что позволяет принимать его один раз в сутки, и высокий тканевой аффинитет [15]. Максимальное накопление препарата наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, полости среднего уха, придаточных пазухах носа, слизистой желудочно-кишечного тракта, предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте [15]. Антибиотик обладает способностью накапливаться в фибробластах, альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах, создавая в них концентрации, многократно превышающие таковые в сыворотке крови [16]. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий, где под влиянием микробных стимулов происходит выделение препарата из клеток, что позволяет создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации азитромицина в очаге инфекции [17, 18].

Помимо антимикробного действия азитромицин обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукоурегирующими свойствами. Антибиотик способен подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов – интерлей-

кина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа, – при этом усиливает экспрессию противовоспалительных медиаторов [19]. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, азитромицин стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза [20]. Кроме этого, антибиотик обладает мукоурегирующим действием, оказывая благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секретов [3]. Существуют данные о том, что макролиды, в том числе и азитромицин способны тормо-

тракта – боли и дискомфорт в животе, тошнота, диарея [21]. В другом мета-анализе было показано, что частота отмены азитромицина из-за НЯ при лечении инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей составила 0,7% и 0,8% соответственно [22]. В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза, также при его применении не отмечается удлинение интервала QT. При внутривенной инфузии азитромицин



зить экспрессию факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, препятствуют их адгезии на слизистой оболочке дыхательных путей и тем самым снижают выраженность колонизации бронхиального дерева данными микроорганизмами.

Современные макролиды (азитромицин и кларитромицин) являются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Согласно данным мета-анализа, включавшего 45 клинических исследований, общая частота нежелательных явлений (НЯ) при приеме азитромицина составила 8,7%, наиболее типичными из которых являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного

переносится лучше, чем эритромицин и кларитромицин [23]. По безопасности применения у беременных азитромицин относится к препаратам с маловероятным риском токсического действия на плод – категория В (по классификации FDA).

В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин обладает минимальным уровнем лекарственных взаимодействий (не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином, варфарином, рифабутином и др.). При одновременном приеме антацидов всасывание азитромицина может нарушаться.

Фармакокинетические характеристики препарата позволяют

принимать азитромицин один раз в сутки и модифицировать длительность терапии при ряде нетяжелых инфекций респираторного тракта до 5- или 3-дневного курса [24]. Такой подход позволяет добиться высокой, а подчас и абсолютной комплаентности пациента, следствием которой является прогнозируемая высокая эффективность назначенного лечения. Привлекательность коротких курсов азитромицина также обусловлена снижением экономических затрат и уменьшением числа побочных явлений, что сопровождается улучшением качества жизни пациента. Кроме того, короткие курсы антибиотикотерапии характеризуются меньшей вероятностью селекции лекарственноустойчивых возбудителей по сравнению со стандартными по продолжительности схемами лечения [25].

Стоит отметить, что существенных различий в фармакокинетике антибиотика (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3- и 5-дневных курсов лечения не обнаружено [26]. В этой связи наиболее привлекательным как с клинической, так и экономической точки зрения является

3-дневное применение азитромицина, что нашло свое отражение в рекомендациях FDA, согласно которым данный режим терапии (либо однократное применение антибиотика) может использоваться при лечении ряда амбулаторных инфекций – внебольничная пневмония (ВП), обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острый бактериальный риносинусит, острый средний отит [24].

Относительно недавнее появление лекарственной формы азитромицина для внутривенного введения позволяет применять препарат для лечения госпитализированных пациентов с ВП, в том числе в режиме ступенчатой терапии.

Клиническое применение азитромицина в пульмонологии

Острый бактериальный тонзиллит/фарингит

Ведущее значение в возникновении острого бактериального тонзиллита/фарингита принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) – 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% случаев у взрослых, значи-

тельно реже ($\leq 5\%$) заболевание вызывают стрептококки групп С и G, а также другие микроорганизмы – анаэробы, спирохеты, возбудитель дифтерии [27]. Препаратом выбора для лечения острого бактериального тонзиллита является феноксиметилпенициллин. У пациентов с аллергией на β -лактамы применяются макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин). По данным ряда исследований макролиды не уступают феноксиметилпенициллину по эффективности терапии, обеспечивая надежную эрадикацию БГСА из миндалин. Азитромицин более привлекателен вследствие возможности его применения коротким 3-дневным курсом. При предшествующей (в течение 1 месяца) терапии антибиотиками или при неэффективности феноксиметилпеницилина назначают «защищенные» аминопенициллины.

Острый бактериальный риносинусит

Основными возбудителями острого бактериального риносинусита (ОБРС) являются *S. pneumoniae* (20–43%) и *H. influenzae* (22–35%), более редко – микробиологическими наход-

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых [30, с изменениями]

Клинический «сценарий»	Антибиотики выбора
Лечение в амбулаторных условиях	
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3-мес. антибиотики	Амоксициллин <i>или</i> Макролид* (внутрь)
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3-мес. антибиотики	Амоксициллин/клавуланат \pm макролид <i>или</i> Новый фторхинолон** (внутрь)
Лечение в условиях стационара	
Отделение общего профиля	β -Лактам*** + макролид (в/в****) <i>или</i> Новый фторхинолон*****
Отделение интенсивной терапии	β -Лактам + макролид (в/в) <i>или</i> Новый фторхинолон + цефалоспорины III*****

Примечание: * – азитромицин, кларитромицин; ** – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин; *** – бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон; **** – предпочтительная ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначением антибиотиков внутрь; ***** – левофлоксацин, моксифлоксацин; ***** – цефотаксим, цефтриаксон

Таблица 3. Эмпирическая антибактериальная терапия при инфекционном обострении ХОБЛ [34, с изменениями]

Фенотип обострения ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибиотики выбора
Простое	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефуроксима аксетил
Осложненное*	+ <i>Klebsiella</i> spp. Другие <i>Enterobacteriaceae</i> Возрастание устойчивости к β -лактамам <i>Pseudomonas</i> spp.	Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат

Примечание: * - наличие ≥ 1 признака (возраст ≥ 60 лет; ОФВ₁ < 50%; ≥ 4 обострений в год; сопутствующие заболевания; оксигенотерапия на дому; длительный прием стероидов внутрь; госпитализация по поводу предшествующего обострения ХОБЛ за последние 12 мес.)

ками оказываются *M. catarrhalis*, БГСА, *S. aureus* и другие микроорганизмы [28]. При легком течении ОБРС (если клинические симптомы сохраняются более 10 дней без улучшения или прогрессируют) у пациентов, не получавших антибиотики в предшествующие 4 недели, препаратом выбора является амоксициллин. При аллергии на β -лактамы применяют азитромицин или кларитромицин, либо новые фторхинолоны [29]. Применение азитромицина более привлекательно вследствие возможности применения короткими курсами (3 дня либо однократно). При среднетяжелых формах ОБРС применяют «ингибиторозащищенные» аминопенициллины, цефалоспорины III-IV поколений или новые фторхинолоны.

Внебольничная пневмония

«Современные» макролиды – азитромицин и кларитромицин – наряду с амоксициллином являются препаратами выбора при лечении нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 месяца антибактериальные препараты – табл. 2 [30, 31]. При подозрении на «атипичную» этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) макролидам отдается предпочтение. Пациентам, получавшим в последние 3 мес. антибактериальные препараты и/или при наличии сопутствующих заболеваний (ХОБЛ,

сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела) рекомендуется проведение комбинированной терапии – «защищенный» аминопенициллин \pm макролид (азитромицин, кларитромицин).

У госпитализированных больных с нетяжелой ВП применяется комбинация β -лактама + макролид для приема внутрь. Такой подход оправдан ввиду того, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациента в стационаре [31]. В ряде случаев (отсутствие факторов риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*, грамотрицательных энтеробактерий или синегнойной инфекции) возможна монотерапия азитромицином в режиме ступенчатой терапии [32].

Для лечения тяжелых форм ВП в условиях ОИТ резервированы цефалоспорины III поколения или «ингибиторозащищенные» пенициллины в/в в обязательной комбинации с макролидом в/в (азитромицин, кларитромицин, эритромицин).

Помимо эмпирической терапии макролидные антибиотики широко используются при лечении ВП известной этиологии, являясь стандартом лечения пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*,

S. pneumoniae или *L. pneumophila*.

Азитромицин может быть использован и для профилактики ВП в организованных коллективах. Так, по данным российского открытого проспективного сравнительного исследования два режима профилактики азитромицином (еженедельный прием 500 мг на протяжении 8 недель и однократный прием в дозе 1,5 г) продемонстрировали достоверную профилактическую эффективность в отношении эпизодов инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, ВП) у военнослужащих [33].

Обострение ХОБЛ

Азитромицин и кларитромицин наряду с амоксициллином рассматриваются в качестве препаратов выбора при лечении пациентов, переносящих простое/неосложненное обострение ХОБЛ, критериями которого являются: нечастые (<4) обострения заболевания в течение года, возраст ≤ 60 лет, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1-ую сек, ОФВ₁ $\geq 50\%$ от должных значений – табл. 3 [34].

В случае осложненного обострения ХОБЛ (возраст пациента ≥ 60 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких – ОФВ₁ < 50% от должных значений, и/или наличие сопут-

ствующих заболеваний – сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек с нарушениями их функции и др., и/или ≥ 4 обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 мес., и/или использование системных глюкокортикостероидов или антибиотиков в предшествующие 3 мес.) рекомендуются «ингибиторозащищенные» аминопенициллины либо новые фторхинолоны.

Бронхоэктазы

Азитромицин при бронхоэктазах применяется в рамках сдерживающей антибактериальной терапии, направленной на ослабление «микробной нагрузки» и отдаление сроков очередного обострения заболевания. Режим дозирования – ежедневно или три раза в неделю на протяжении 8 недель. Обоснованность подобного подхода аргументируется результатами плацебо контролируемого исследования, в ходе которого прием эритромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель сопровождался улучшением показателей легочной вентиляции (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) и уменьшением объема экспектируемой мокроты в группе больных с бронхоэктазами [35]. Объяснение этого, на первый взгляд, парадоксального эффекта макролидов в случаях доказанной и предполагаемой *P. Aeruginosa*-инфекции заключается в следующем. В респираторном тракте пациента с персистирующей синегнойной инфекцией бактерии обитают на поверхности эпителиальных клеток, формируя микроколонии, которые образуют биопленку. В процессе своего размножения они продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки организма «хозяина», стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают нейтрофильную инфильтрацию. При длительном воздействии субингибирующих концентраций макролида (подоб-

ный эффект помимо азитромицина описан еще у эритромицина и кларитромицина) снижается вирулентность и повышается чувствительность микроорганизма к бактерицидному действию сыворотки, что ведет к клиническому улучшению, несмотря на продолжающееся выделение бактерий с мокротой. Иными словами, длительная терапия макролидом видоизменяет характер взаимодействия патогена с «хозяином», трансформируя его из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию [3].

Положительный эффект от длительного назначения азитромицина удалось продемонстрировать также у больных муковисцидозом и диффузным панбронхиолитом. Так, в целом ряде исследований было показано, что длительное применение азитромицина приводит к улучшению респираторной функции легких и повышению качества жизни пациентов с муковисцидозом [36, 39-43]. Общепринятых схем применения азитромицина при муковисцидозе до настоящего времени нет, однако известно об отсутствии значимых различий в клинической эффективности ежедневного (250 мг) и еженедельного приема препарата (1200 мг) [43]. Диффузный панбронхиолит – заболевание, характеризующееся поражением обоих легких с развитием центрилобулярной эмфиземы, ассоциированное с *P. aeruginosa*-инфекцией [37]. Целесообразность применения азитромицина при данной патологии базируется на данных исследования, доказавшего положительный эффект препарата при длительном приеме в дозе 250 мг в неделю у 84,6% пациентов [38].

Бронхиальная астма

В настоящее время имеются многочисленные доказательства этиопатогенетической взаимосвязи между бронхиальной астмой (БА) и хронической *C. pneumoniae*-инфекцией особенно у лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [44]. Более того, по данным различных авторов

от 5 до 30% всех обострений БА связано с инфекцией, вызванной *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Так, в исследовании L. Allegra с соавт. 9,5% пациентов, перенесших обострение БА, были инфицированы *C. pneumoniae* [45]. В другом исследовании, включавшем 168 больных с обострением БА, серологические признаки хламидийной инфекции были обнаружены в 8,9% случаев [46]. Прогнозируемые перспективы применения макролидов в лечении БА в настоящее время основываются на результатах целого ряда клинических исследований. Так, в исследовании M. Kraft с соавт. было показано улучшение состояния больных на фоне 6-недельной терапии кларитромицином (ежедневно по 500 мг два раза в день) по сравнению с плацебо [47]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных астмой, имевших серологически подтвержденную инфекцию *C. pneumoniae*, выявлен хороший клинический эффект рокситромицина, применяемого по 150 мг два раза в день в течение 6 недель [48]. В российском исследовании назначение азитромицина по 250 мг два раза в неделю в течение 8 недель сопровождалось отчетливым эффектом у пациентов с БА с доказанной персистирующей хламидийной инфекцией [49].

Заключение

Доказанная в многочисленных исследованиях высокая эффективность и более чем 20-летний опыт эффективного и безопасного клинического применения позволили азитромицину занять одно из ведущих мест в современных схемах антимикробной химиотерапии внебольничных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, а выявление ранее неизвестных свойств препарата открывает новые возможности его практического использования.

Список литературы
находится в редакции



EARS – WHO – KazRS – NNMC

Республика Казахстан, г. Астана, пр. Абылай хана, 42, тел.: +7 /7172/ 57 74 54, факс: +7 /7172/ 23 29 27

E-mail: national-clinic@rambler.ru, national-clinic@mail.ru

Информационное письмо №1

Уважаемые коллеги!

Казахстанским респираторным обществом совместно с Евро-Азиатским респираторным обществом и Исполнительным комитетом GARD Всемирной Организации Здравоохранения принято решение о проведении в столице Республики Казахстан г. Астане 4-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания и 8-го ежегодного совещания Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (GARD) 3-5 июля 2013 года. Конгресс является официальным мероприятием Министерства здравоохранения РК и включен в перечень научно-практических конференций на 2013 г (Приказ МЗ РК № 908 от 2012 г).

Научная программа конгресса будет включать в себя симпозиумы, школы для врачей, семинары, круглые столы, клинические разборы по наиболее актуальным вопросам респираторной медицины. Во время конгресса будет проводиться выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий.

Ожидается участие в конгрессе врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, международных лидеров в области респираторной медицины.

Программа Конгресса включает следующие направления медицины:

- GARD: Глобальные инициативы в области респираторной медицины;
- Эпидемиология респираторных заболеваний;
- Хроническая обструктивная болезнь легких;
- Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению бронхиальной астмы.
- Современные подходы к диагностике и лечению легочной гипертензии;
- Респираторные инфекции и антибиотикотерапия;
- Пневмонии;
- Антибиотикорезистентность – актуальная проблема респираторной медицины;
- Вспомогательная неинвазивная вентиляция легких и длительная кислородотерапия в амбулаторных условиях;
- Диагностика и лечение нарушений дыхания во сне;
- Интерстициальные заболевания легких;
- Респираторная система при различных патологических состояниях организма;
- Болезни органов дыхания у детей;
- Взаимосвязь патологии верхних и нижних дыхательных путей;
- Актуальные проблемы торакальной хирургии;
- Иммунология и аллергология;
- Реабилитация при болезнях органов дыхания;
- Проблемы фтизиатрии;
- Интенсивная терапия при респираторных заболеваниях;
- Имидж-диагностика в респираторной медицине;
- Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации крови при критических состояниях;
- Функциональная диагностика в пульмонологии;
- Образовательные программы в пульмонологии;
- Профессиональные заболевания легких;
- Проблема мониторинга антибиотикорезистентности в респираторной медицине.

Правила оформления тезисов

Тезисы направлять на русском или английском языках в программе Word с использованием шрифта Times New Roman 12, через 1 интервал, объемом не более 1 страницы формата А4 с полями по 2 см со всех сторон. Оформление тезисов: 1 строка – название заглавными буквами (без сокращений), 2 строка – фамилия и инициалы авторов (докладчик указывается первым); 3 строка – название учреждения, город, страна. Текст тезисов печатается с красной строки. Публикация должна представлять собой сообщение информационного типа, содержащее цель исследования, конкретное описание материалов и методов, краткое описание полученных результатов и заключение. В текст тезисов не включать таблицы, графики, иллюстрации. И использованные в тексте сокращения расшифровать. Текст тезисов должен быть тщательно отредактирован. Если у тезиса несколько авторов, то они вносятся в строку авторы через запятую, вначале указывается фамилия, а затем инициалы авторов. Если авторы тезиса работают в разных организациях, то после фамилии автора указывается цифра, а затем такой же цифрой обозначается организация в строке место работы. Названия организаций пишутся через запятую. Тезисы направлять до 30 апреля 2013 года на e-mail: national-clinic@mail.ru

Каждый тезис высылается отдельным файлом. К тезисам приложить сведения об авторе-докладчике отдельным файлом.

Работы, не соответствующие указанным требованиям, рассматриваться не будут.

Тезисы публикуются бесплатно.

Организационный взнос для участников конгресса составляет 3000 тенге. Врачам, оплатившим организационный взнос, будут выданы портфели с программой и материалами конгресса. Врачам, участвующим в работе конгресса 4 и 5 июля и оплатившим организационный взнос, будут выданы сертификаты о прохождении краткосрочного курса усовершенствования врачей в объеме 14 часов. Для получения сертификатов необходимо предоставить копии удостоверения личности, сертификата специалиста и квитанцию об оплате организационного взноса.

Наши реквизиты:

ОФ «Евро-Азиатское Респираторное общество»
РНН 620200272986
БИН 060440022709
ИИК KZ58998BTV0000027560
БИК TSESKZRA
КБЕ 18 АО «Цеснабанк»

Более подробную информацию о предстоящем конгрессе вы сможете узнавать на сайте ННМЦ: www.nnmc-medicina.kz

Президент КазРО,
Исполнительный директор ЕАРО

Байгенжин А.К.

Эозинофильный плеврит



Степанян И.Э.

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН,
г. Москва

Эозинофильным принято считать плеврит, при котором эозинофильные гранулоциты в выпоте составляют >10% лейкоцитов (рис.). Частота встречаемости эозинофильного плеврита (ЭП) колеблется в пределах 5–16% от частоты всех экссудативных плевритов [1–5].

Этиология ЭП

Эозинофильные плевриты (как опухолевые, так и паранеопластические) могут наблюдаться при различных злокачественных новообразованиях, а также при многих неопухолевых заболеваниях – пневмонии, туберкулезе, асбестозе, тромбоэмболии легочной артерии, лекарственной аллергии, гельминтозах, системных заболеваниях соединительной ткани, циррозе печени, гидронефрозе, остром панкреатите, попадании в плевральную полость крови и воздуха (при травмах грудной клетки, спонтанном пневмотораксе) или могут быть идиопатическими [6–11]. Среди медикаментов, ставших причиной ЭП, упоминают дантролен, имидаприл, варфарин, препараты вальпроевой кислоты и др. Описаны единичные случаи развития ЭП при легочных эозинофилиях, генерализованном саркоидозе, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, множественной миеломе [12–14].

Патогенез ЭП

Механизмы, приводящие к аккумуляции эозинофильных гранулоцитов, изучены не полностью. Установлено, что в

развитии ЭП любой природы задействован интерлейкин-5 (ИЛ-5) [5]. При исследовании содержания в плевральном выпоте при ЭП молекул адгезии сосудистых клеток (vascular cell adhesion molecule – VCAM-1), эотаксина, субстанции RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) и ИЛ-4 у пациентов с ЭП было выявлено повышение уровня только VCAM-1. Это повышение коррелировало с уровнем эозинофилии в плевральной жидкости, что указывает на его роль в патогенезе ЭП. Повышение уровня VCAM-1 может иметь несколько объяснений. Так, небольшой размер VCAM-1 (около 100 кДа) позволяет ей свободно проникать из крови в плевральную жидкость под влиянием активации эндотелия и стимулировать последующую миграцию эозинофилов в плевральную полость. В случаях развития эозинофильного легочного васкулита одновременно с эозинофильным плевритом VCAM-1, продуцируемые клетками эндотелия сосудов, через интерстиций могут попадать в полость плевры. Не исключено, что VCAM-1 могут продуцироваться клетками мезотелия

плевры [15]. Было выявлено, что при повторном торакоцентезе в плевральном выпоте повышается уровень провоспалительных цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов, а также увеличивается фибринолитическая активность [16]. В целом, патогенез ЭП требует дальнейшего изучения.

Клиническое и прогностическое значение эозинофилии в плевральном выпоте

За многие годы изучения так и не получило однозначной оценки. Ранее считалось, что высокое содержание эозинофилов в плевральной жидкости редко наблюдается при опухолях и, таким образом, может считаться дифференциально-диагностическим и благоприятным прогностическим признаком [4, 11, 17]. В более поздних исследованиях было обнаружено, что ЭП одинаково часто встречается как при опухолевых поражениях плевры, так и при плевритах, вызванных другими причинами [2, 3]. Установлено, что эозинофилия в плевральном выпоте часто наблюдается при гемопневмотораксе после травм грудной клетки, при повторном проведении

торакоцентеза и при плевритах неустановленной природы [3, 4].

Была проведена целая серия исследований для выяснения диагностической и прогностической ценности эозинофилии в плевральном выпоте. В одном из них эозинофилия была выявлена в 45 из 358 образцов выпота, полученного при первом торакоцентезе (12,6%), в том числе у 11 пациентов (24,4%) с опухолевыми поражениями. У 27 пациентов имелись неопухолевые заболевания: у 10 – пневмония, у 7 – туберкулез, у 5 – осложненная пневмония, у 3 – цирроз печени, у 1 – гидронефроз и у 1 – тромбоэмболия легочной артерии. В 7 случаях ЭП оказался идиопатическим. При анализе результатов не выявлена диагностическая ценность ни абсолютной, ни относительной эозинофилии плеврального выпота [6].

В другом исследовании при ретроспективном анализе образцов плеврального выпота 1868 пациентов эозинофилия была обнаружена в 135 случаях (7,2%). Наиболее часто (в 34,8% случаев) ЭП наблюдался у больных со злокачественными новообразованиями; инфекционные заболевания имели место в 19,2% случаев, у 14,1% пациентов причина плеврита не была установлена, в 8,9% случаев плеврит развился в результате травм грудной клетки, в 23% случаев – в результате других причин. В случаях, когда доля эозинофилов среди клеточных элементов выпота не превышала 40%, часто имела место опухолевая природа плеврита. При более высоком уровне эозинофилии вероятность опухоли заметно уменьшалась. Эозинофильный плеврит с одинаковой частотой обнаруживали как при первом, так и при повторном торакоцентезе [8].

Еще в одном исследовании ЭП был выявлен у 44 из 476 пациентов (9,2%) с экссудативным

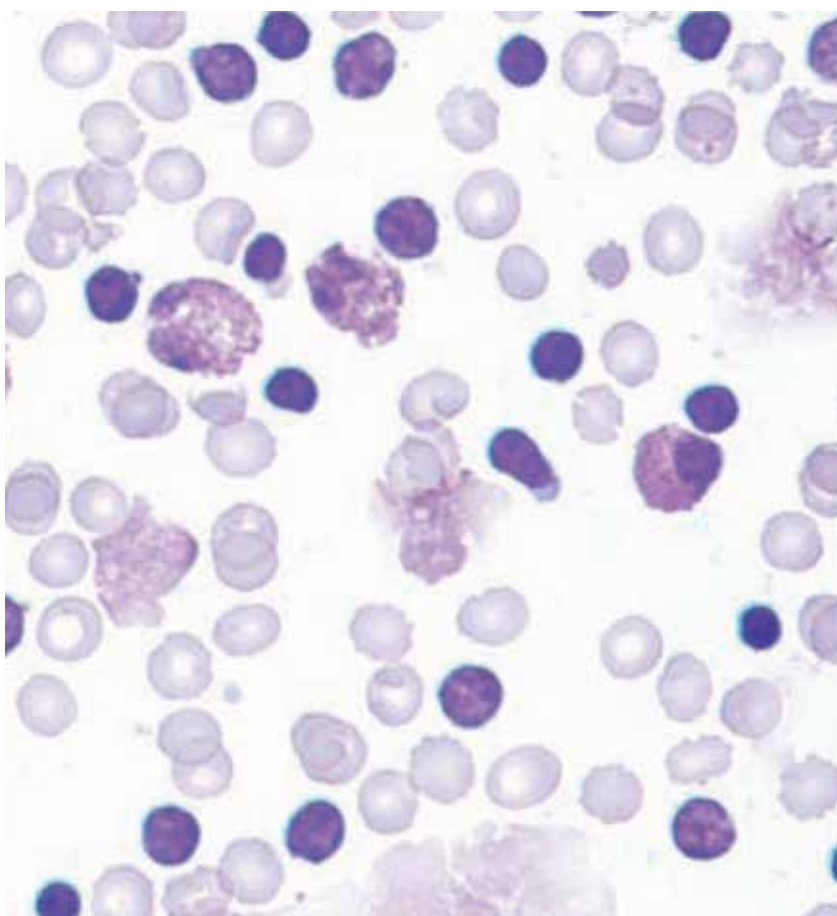


Рисунок. Цитологический препарат клеточного осадка плеврального выпота, полученного у пациента с ЭП. Окраска гематоксилином и эозином. (Из архива клинической лаборатории Центрального НИИ туберкулеза РАМН)

плевритом. При опухолевых процессах как наличие эозинофилии в плевральной жидкости, так и ее отсутствие наблюдались одинаково часто (20,5 и 20,1% случаев соответственно). При идиопатическом экссудативном плеврите наличие эозинофилии отмечалось достоверно чаще, чем ее отсутствие (25 против 8%; $p=0,001$). Аналогичное распределение наблюдалось при плевритах после операций на грудной клетке (11 против 3%; $p=0,023$). Интересным оказалось различие медианы выживаемости пациентов: 16,8 при ЭП против 7,7 в отсутствие эозинофилии ($p=0,017$) [2].

Лечение ЭП

Подходы к лечению ЭП, как и его природа, вариабельны. В слу-

чаях установленной природы плеврита необходимо проведение лечения основного заболевания, прекращение действия факторов, вызвавших ЭП (например, отмена медикаментов). Назначение системных глюкокортикостероидов обычно дополняет лечение ЭП или является основным методом [18, 19].

Таким образом, ЭП может наблюдаться при целом ряде заболеваний, травм и ятрогенных воздействий. Механизмы развития ЭП требуют дальнейшего изучения. Выявление ЭП не дает оснований для прекращения диагностического поиска и установления природы заболевания.

Список литературы находится в редакции

Кларитромицин (Клацид СР): антибактериальный и противовоспалительный эффекты



Новиков Ю.К.

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

Начало применения макролидных антибиотиков в клинике, а именно эритромицина, приходится на 1952 г. Появившиеся затем олеандомицин и спирамицин не вызвали повышения внимания к макролидам, но начиная с 1965 г., когда была открыта *Mycoplasma pneumoniae*, а затем *Legionella pneumophila* и *Chlamydia pneumoniae*, макролиды прочно заняли позиции антибиотиков выбора при заболеваниях органов дыхания и были включены в клинические рекомендации большинства стран [1–5]. Рост резистентности пневмококка к β -лактамным антибиотикам стал еще одной причиной для повышения интереса к макролидам, резистентность пневмококка к которым остается стабильной, не превышая 5,7% [6, 7].

Однако не только спектр антибактериального действия, хорошие фармакокинетические свойства и высокая безопасность стали причиной для столь широкого использования макролидов, прежде всего при инфекциях дыхательных путей (ДП). Серьезным преимуществом макролидов послужили их **неантибиотические эффекты** – противовоспалительные и иммуномодулирующие, которые были описаны уже в 1960-х годах и с тех пор привлекают к себе пристальное внимание [8]. Первые упоминания об иммуномодулирующих свойствах макролидов относятся к треолеандомицину, который позволяет снизить дозу глюкокортикостероидов при стероидозависимой бронхиальной астме (БА) [9]. Впоследствии было выяснено, что иммуномодулирующими свойствами обладают в основном 14-членные (кларитромицин, рокситромицин, эритромицин) и 15-членные (азитромицин) макролиды [8, 10].

К настоящему времени накоплено множество данных по механизмам неантибиотических эффектов, присущих макролидам при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), муковисцидозе, синусите и других состояниях. Ряд потенциальных показаний для их использования еще требует изучения [6].

Антимикробные свойства кларитромицина

Кларитромицин (Клацид СР) – это полусинтетический макролид, обладающий улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с эритромицином. Кларитромицин (КМ) характеризуется стабильностью в кислой среде, лучшей всасываемостью при приеме внутрь, которая не зависит от приема пищи, меньшей кратностью приема и лучшей переносимостью [11, 12]. Основным метаболитом КМ – **14-гидроксикларитромицин** (14-ГКМ) – обладает антимикроб-

ной активностью, синергидной с КМ в отношении многих возбудителей респираторных инфекций (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp., *S. aureus*); его период полувыведения больше, чем у КМ [11, 13]. КМ хорошо проникает в жидкости и ткани организма: его концентрации в легочной ткани, бронхиальном секрете, экссудате среднего уха, миндалинах в несколько раз превышают сывороточные и более длительно сохраняются на терапевтическом уровне. КМ в очень высоких концентрациях накапливается в клетках: концентрации препарата в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза [11, 14].

Кларитромицин является одним из самых активных макролидных антибиотиков *in vitro* в отношении основных возбудителей внебольничных инфекций ДП. КМ активнее эритромицина, рокситромицина и азитромицина в отношении *Streptococcus pneumoniae*,

Streptococcus pyogenes, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* и сходен с ними по активности против *Mycoplasma pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. В отношении *Haemophilus influenzae* КМ уступает азитромицину *in vitro*, однако за счет 14-ГКМ его активность в отношении этого патогена существенно повышается [1, 11, 15].

Клиническое применение и эффективность

Кларитромицин является одним из самых активных *in vitro* макролидов, причем эта активность увеличивается *in vivo* благодаря образованию активного метаболита и созданию высоких тканевых и внутриклеточных концентраций. Благодаря этому КМ обладает высокой **клинической эффективностью при лечении различных внебольничных инфекций ДП**, которая составляет [11, 16]:

- при фарингите – 85-95%;
- тонзиллите – 90-97%;
- синусите – 87-96%;
- остром среднем отите – 92%;
- остром бронхите – 97-99%;
- обострении хронического бронхита – 94-96%;
- внебольничной пневмонии – 99%;
- легионеллезной пневмонии – 98%.

Кларитромицин (Клацид СР) является препаратом выбора при лечении **инфекций верхних ДП**: стрептококкового тонзиллита и фарингита, а также в качестве альтернативы может применяться при остром синусите [1, 17].

Высокая клиническая и бактериологическая эффективность кларитромицина показана **при инфекциях нижних ДП**, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также при атипичных пневмониях, вызванных хламидиями, микоплазмами и легионеллами. По клинической эффективности КМ не уступает пероральным пенициллинам и цефалоспорином (ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефаклор, цефуроксим аксетил, цефиксим), а при вне-

больничной пневмонии – другим макролидам (эритромицин, рокситромицин, джозамицин) [1, 11, 15].

Макролидные антибиотики в настоящее время рассматриваются в качестве средств 1-го ряда при лечении **внебольничной пневмонии нетяжелого течения** у взрослых и детей. Учитывая высокую активность кларитромицина в отношении основных респираторных патогенов, препарат следует назначать в амбулаторной практике при легком течении пневмонии у больных молодого и среднего возраста, а также при подозрении на атипичную этиологию (хламидийную или микоплазменную) заболевания. Преимуществом Клацида является наличие различных лекарственных форм – для внутривенного введения (флаконы по 500 мг), приема внутрь (таблетки по 250 и 500 мг и суспензия по 125 мг/5 мл для применения в педиатрии). Лекарственная форма Клацид СР 500 мг (таблетки пролонгированного действия) для приема 1 раз в сутки повышает уверенность врача в том, что пациент полностью выполняет предписанный режим антибиотикотерапии. Внутривенная и пероральная формы Клацида позволяют применять препарат в режиме ступенчатой терапии **при тяжелом течении пневмонии** у госпитализированных больных [1-5].

При тяжелом течении внебольничной пневмонии общепринятым стандартом антибактериальной терапии является сочетание макролидного антибиотика (Клацид внутривенно) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) [1-5].

В сравнительном исследовании *in vitro* макролиды (в том числе КМ) были эффективны против *L. pneumophila* наряду с фторхинолонами и кетолидами. Традиционно назначаемый при легионеллезной инфекции эритромицин может быть заменен на азитромицин или кларитромицин [13].

В качестве средства 1-го ряда (наряду с амоксициллином, амоксициллин/клавуланатом) клари-

тромицин может применяться при нетяжелом обострении хронического бронхита [4].

Рекомендуемые режимы дозирования

У взрослых при остром фарингите, тонзиллите, нетяжелой внебольничной пневмонии или обострении хронического бронхита Клацид СР обычно назначают внутрь в дозе 500 мг 1 раз в сутки. Средняя продолжительность лечения при фарингите составляет 5 дней, остром тонзиллите – 7 дней, хроническом тонзиллите – 10 дней, бронхите – 5-7 дней, при пневмонии – 7-14 дней в зависимости от предполагаемого возбудителя [4, 16, 18].

При более тяжелом течении пневмонии, синусите, а также подозреваемой или документированной инфекции *H. influenzae* дозу КМ целесообразно увеличить до 1000 мг/сут. У госпитализированных больных с внебольничной пневмонией средней тяжести или тяжелого течения лечение целесообразно начать с парентерального введения Клацида (внутривенная инфузия по 500 мг с интервалом 12 ч) в течение 2-3 дней, после чего перейти на прием препарата внутрь [4, 16].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты

После обнаружения иммуномодулирующих свойств макролидов [9] существенный прогресс в этой области начался с публикации Kudoh S. et al. [19], посвященной лечению **диффузного панбронхолита (ДПБ)**. ДПБ характеризуется воспалением в области респираторных бронхиол и прилежащих центрилобулярных областях с последующим вовлечением в процесс проксимальных бронхов и формированием бронхоэктазов, в мокроте определяются *P. aeruginosa* и *H. influenzae* [20]. Клиническая эффективность длительного лечения эритромицином (а в последующих исследованиях – кларитромицином и азитромицином) в случае персистенции *P. aeruginosa* не мог-

ла объясняться их антимикробной активностью. Макролиды при ДПБ оказались более эффективны, чем фторхинолоны, у которых активность против синегнойной палочки несравненно выше. Это могло быть связано с ограничением уровня воспаления и восстановлением местных санационных механизмов. В настоящее время макролиды рассматриваются как препараты выбора для лечения ДПБ: их применение привело к увеличению 5-летней выживаемости от 26 до 90% [21, 22]. Эффект макролидов обусловлен уменьшением количества мокроты и улучшением функциональных показателей, а также преодолением устойчивости микроорганизмов.

Эти эффекты используются и при долгосрочной терапии **муковисцидоза** малыми дозами макролидов, что позволяет улучшить легочную функцию и качество жизни у таких больных. Макролиды повышают чувствительность *P. aeruginosa* к нейтрофильному кислородозависимому механизму уничтожения микробов, блокируют межклеточный сигнальный механизм, важный для патогенеза этой инфекции, а также усиливают действие других антибиотиков [23, 24].

Макролиды, в частности кларитромицин, блокируют реакции воспалительного каскада, уменьшая синтез ряда провоспалительных цитокинов и клеточную инфильтрацию. Торможение продукции интерлейкинов-1, 6, 8 и фактора некроза опухоли, возможно, опосредовано уменьшением экспрессии факторов транскрипции (ядерного фактора κB и активаторного протеина-1). Интерлейкин-8 служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, играющих важнейшую роль в патогенезе многих респираторных заболеваний, в том числе ХОБЛ и ДПБ [25-27]. Среди других механизмов действия макролидов – снижение синтеза лейкотриена B_4 , образования супероксиданиона нейтрофилами и экссудации нейтрофилов благодаря уменьшению экспрессии молекул адгезии для них [26, 28].

Кларитромицин и другие

14-членные макролиды влияют также на эозинофильные механизмы воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов эозинофилами и усиливая их апоптоз [29, 30].

Ряд иммунологических и противовоспалительных эффектов макролидов продемонстрирован не только *in vitro*, но также *in vivo*. Было показано, что в жидкости бронхоальвеолярного лаважа макролиды (включая КМ) уменьшают количество клеток воспаления и провоспалительных цитокинов, нормализуют соотношение $CD4^+/CD8^+$ -лимфоцитов, вызывают апоптоз активированных В-лимфоцитов [31, 32].

Макролиды влияют на реологические характеристики мокроты, воздействуя на хлорные каналы продуцирующих слизь клеток и уменьшая секрецию гликопротеина [26].

Многогранные неантибиотические эффекты кларитромицина послужили основанием для изучения его активности в лечении ряда заболеваний, в том числе ХОБЛ, БА, хронических синуситов.

При хроническом синусите клиническая эффективность терапии КМ с уменьшением симптомов, вязкости и объема назального секрета, улучшением мукоцилиарного клиренса, а также положительными сдвигами иммунологических маркеров продемонстрирована в ряде работ [33-35]. При полипозном риносинусите у части пациентов отмечался положительный эффект лечения КМ в виде уменьшения размеров полипов [36].

При БА длительное лечение (8 нед) кларитромицином вызывало снижение бронхиальной гиперреактивности и показателей эозинофильного воспаления [37]. У стероидозависимых больных прием КМ сопровождался улучшением симптомов заболевания и легочной функции, а также снижением потребности в глюкокортикостероидах [38]. Положительное действие КМ при БА отчасти может быть обусловлено и эффектом

в отношении персистирующих хламидий или микоплазм: у таких больных позитивное влияние макролидов более выражено [32].

Данные относительно действия КМ при ХОБЛ пока противоречивы: в одном из исследований не найдено подтверждений его преимуществ, тогда как в другом (при обострении ХОБЛ) терапия КМ привела к клиническому и функциональному улучшению [39]. Предварительные результаты плацебо-контролируемого испытания свидетельствуют о снижении содержания клеток и медиаторов воспаления в индуцированной мокроте и в крови у пациентов со стабильной ХОБЛ в результате 2-недельной терапии КМ.

Противовоспалительный эффект КМ, безусловно, реализуется и в его форме пролонгированного действия – Кладид СР.

Заключение

В подавляющем большинстве случаев при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей макролиды могут рассматриваться как средства первой линии вследствие совокупности оптимального спектра действия, бактерицидного и неантибиотических эффектов, в частности противовоспалительного и иммуномодулирующего. Кларитромицин (Кладид СР), как и некоторые другие макролиды, оказывает комплексное действие: с одной стороны, усиливая механизмы защиты макроорганизма, с другой – ослабляя микроорганизм, что в итоге повышает эффективность антимикробной терапии.

Разнообразие иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств макролидов, а также результаты, полученные *in vitro* и в клинических испытаниях, служат стимулом для продолжения исследований в этой области и реального воплощения достижений клинической фармакологии в лечебную практику.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 2/2005, с. 46-48,
www.atmosphere-ph.ru



оригинальный **КЛАЦИД®** СР

кларитромицин

- ✦ Инфекции верхнего отдела дыхательных путей
- ✦ Инфекции нижнего отдела дыхательных путей
- ✦ Инфекции кожи и мягких тканей

Торговое название: Клацид®СР

МНН: Кларитромицин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия по 500 мг №7

Показания к применению:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (фарингит, синусит и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, эризипелоид и др.)

Способ применения и дозы для взрослых:

500 мг 1 раз в день во время еды. При более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг 1 раз в день (2 таб. по 500 мг). Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют 6 – 14 дней терапии.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая.

Побочные действия:

часто: головная боль, искажение вкуса; диарея, тошнота, боль в животе, диспепсия, рвота; повышение активности печеночных ферментов. Редко: пируэтную желудочковую тахикардию, удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия

Противопоказания:

повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам или другим компонентам препарата; одновременное применение с каким-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин, ловастатин, симvastатин; пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (так как эта форма препарата не позволяет снизить дозу ниже 500 мг в день). Пациенты, имевшие в анамнезе удлинение интервала QT или желудочковые сердечные аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию (torsade de pointes); одновременное применение колхицина и Р-гликопротеина или сильного ингибитора CYP3A4 (например, кларитромицина) пациентам с почечной или печеночной недостаточностью

Лекарственные взаимодействия: Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами. Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия: цизаприд, пимозид, терфенадин, астемизол, что может привести к нарушению сердечного ритма. Одновременное применение кларитромицина и эрготамина или дигидроэрготамина ассоциируется с

признаками острого эрготизма, что характеризуется вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Особые указания: Для пациентов со средней тяжестью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин) дозу снижают на 50 % до максимальной дозы кларитромицина 1 таблетка пролонгированного действия в день.

Пероральные гипогликемические препараты/инсулин: одновременное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических препаратов и/или инсулина может привести к выраженной гипогликемии. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Пероральные антикоагулянты: существует риск серьезных кровотечений и существенного повышения протромбинового времени при одновременном применении кларитромицина и варфарина. Следует тщательно контролировать протромбиновое время при комбинированном применении кларитромицина и пероральных антикоагулянтов.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение кларитромицина, ловастатина и симvastатина противопоказано. Как и другие макролиды, кларитромицин повышает концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Беременность и период лактации: Безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не была установлена. Поэтому применение препарата этой категории женщин не рекомендуется без тщательной оценки соотношения польза/риск. Кларитромицин выделяется с грудным молоком.

Применение в педиатрии: Препарат Клацид СР не применяется у пациентов младше 18 лет в связи с содержанием красителя «Хинолиновый желтый», поэтому следует применять препарат Клацид в форме суспензии.

Производитель: Аесика Квинборо Лтд, Великобритания

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

тел./факс: +7 (727) 244-75-44 (вн.142)

РК-ЛС-5-№013156 от 02.12.2008

Разрешение № 3384 от 17.05.2012

Место Беродуала в лечении бронхиальной астмы

Низовцева О.А.

Институт клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения, г. Москва

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое заболевание, обусловленное повышенной чувствительностью бронхов к различным раздражителям. Она проявляется приступами удушья, обусловленными обструкцией бронхов и разрешающимися самостоятельно или в результате лечения. Бронхиальная астма протекает волнообразно, с чередованием обострений и ремиссий. В период ремиссии заболевание может никак не проявляться. Обострения обычно кратковременны и продолжаются от нескольких минут до нескольких часов, после чего состояние больного полностью нормализуется. Однако возможны более длительные обострения, когда приступы различной тяжести повторяются ежедневно. В тяжелых случаях обструкцию бронхов не удается устранить в течение нескольких дней и даже недель. Это состояние известно как астматический статус [1, 2].

БА – заболевание, с которым все чаще сталкиваются врачи в последнее время. В развитых странах мира около 5% взрослого населения и почти 10% детей страдают этим недугом. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще в детстве: примерно у половины больных бронхиальная астма развивается до 10 лет, еще у трети – до 40 лет. Среди детей, больных бронхиальной астмой, мальчиков в два раза больше, чем девочек. К 30 годам соотношение полов выравнивается.

БА – многофакторное заболевание, в основе которого лежат генетическая предрасположенность и агрессивное воздействие факторов окружающей среды. Накопление новых данных о патогенетических механизмах развития БА к началу 90-х годов потребовало пересмотреть наши взгляды на это заболевание. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза БА находится хроническое воспаление дыхательных путей, в развитии которого играют определенную роль многие клетки и клеточные элементы, особенно тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты,

нейтрофилы и эпителиоциты [3, 4]. При наличии предрасположенности это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или ранним утром. Эти симптомы обычно сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхов, которая практически всегда обратима полностью, спонтанно или под влиянием лечения. Воспаление приводит к формированию повышенной чувствительности дыхательных путей к самым различным стимулам, которые у здоровых лиц никакой реакции не вызывают. Это состояние – бронхиальная гиперреактивность, которая может быть специфической и неспецифической. Специфическая гиперреактивность представляет собой повышенную чувствительность бронхов к определенным, специфическим аллергенам, вызвавшим развитие астмы. Под неспецифической гиперреактивностью понимают повышенную чувствительность к разнообразным неспецифическим стимулам неаллергенной природы: холодному воздуху,

физической нагрузке, резким запахам, стрессам и пр. Одним из важных признаков гиперреактивности, используемых для оценки степени тяжести бронхиальной астмы, является суточная вариабельность пиковой скорости выдоха, составляющая 20% и более [4, 5].

Целью лечения бронхиальной астмы, независимо от возраста пациента, должны быть полное устранение или существенное уменьшение симптомов, достижение наилучших показателей функции внешнего дыхания, уменьшение количества и тяжести обострений, оптимизация терапии самой болезни и ее осложнений, а также сопутствующих заболеваний, рациональное использование лекарственных средств.

Препараты для лечения БА делят на:

- Препараты, контролирующие течение заболевания. Сюда относятся ингаляционные кортикостероиды (ИКС), модификаторы лейкотриенов, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, теofilлины, кро-



моны, системные ГК, препараты для анти-IgE терапии и аллергенспецифической иммунотерапии. Некоторые из этих препаратов принимаются ежедневно и длительно для предупреждения симптомов заболевания, так как обладают противовоспалительным действием и обеспечивают контроль воспаления в бронхиальном дереве.

- Препараты неотложной терапии или препараты по требованию. Они действуют быстро, купируя симптомы заболевания и применяются по потребности. К этой группе препаратов относят: β_2 -агонисты быстрого действия, ингаляционные антихолинергические средства, системные КС, теофиллин, пероральные β_2 -агонисты короткого действия. Даже при очень хорошем контроле астмы не существует гарантий полного отсутствия симптомов и обострений. Контакт с аллергеном, в том числе

неожиданный, пребывание в накуренном помещении и другие подобные ситуации могут вызвать затруднение дыхания, появление кашля и внезапное развитие приступа удушья. Это может случиться в любом месте и в любое время, а значит, необходимо иметь при себе средство для неотложной помощи и, конечно, уметь его применять [5, 8]. Самой оптимальной формой приема препаратов для лечения обструктивных заболеваний легких является ингаляционная.

Широко используются β_2 -агонисты короткого (4-6 ч) действия: фенотерол, сальбутамол. В последние годы стали применяться β_2 -агонисты пролонгированного (12 ч) действия (формотерол, сальметерол) [6, 7]. β_2 -Агонисты – препараты, оказывающие быстрый и выраженный бронходилатационный эффект преимущественно на уровне мелких воздухоносных путей. Больные в большинстве случаев отме-

чают облегчение дыхания сразу после применения β_2 -агониста, что является несомненным достоинством препарата. Бронходилатирующее действие β_2 -агонистов обеспечивается за счет стимуляции β_2 -рецепторов гладкомышечных клеток. Кроме того, вследствие увеличения концентрации аденозинмонофосфата под влиянием β_2 -агонистов происходит не только расслабление гладкой мускулатуры бронхов, но и учащение биения ресничек эпителия и улучшение функции мукоцилиарного транспорта. Бронходилатирующий эффект тем выше, чем дистальнее преимущественное нарушение бронхиальной проходимости. После применения β_2 -агонистов быстрого действия больные в течение нескольких минут ощущают существенное улучшение состояния, положительный эффект которого нередко ими переоценивается [9]. β_2 -Агонисты обладают аритмогенным действием, могут усугублять коронарную недостаточность, способствовать повышению артериального давле-

ния. Кроме того, при их длительном применении возможна утрата эффективности из-за блокады β_2 -рецепторов.

Ингаляционные антихолинергические препараты (АХП) для лечения БА представлены ипратропия бромидом (длительность действия 6-8 ч), который обладает бронхолитическим действием за счет блокады М-холинорецепторов и снижения тонуса блуждающего нерва. АХП тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, а уровень их активности в этом отношении зависит от выраженности реакции бронхиальной мускулатуры. Механизм действия антихолинергических препаратов при БА не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры [8, 10]. Существенную роль играет и их влияние на секрецию бронхиальной слизи. Известно, что прямая или опосредованная холинергическая стимуляция вызывает активацию секреторной функции подслизистых желез и бокаловидных клеток слизистой дыхательных путей, что усиливает бронхиальную обструкцию при БА. Антихолинергические средства могут способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы за счет ограничения секреции бронхиальной слизи. Современные антихолинергические препараты характеризуются способностью полно и продолжительно связываться с мускариновыми холинорецепторами, что ведет к практической утрате этими соединениями центральных свойств и повышает их периферическую холинолитическую активность. Они отличаются хорошей переносимостью, редко вызывают побочные эффекты, не кардиотоксичны и при длительном применении отчетливо улучшают вентиляционную функцию легких, тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию [11]. По силе и скорости наступления эффекта антихолинергические препараты уступают β_2 -агонистам, их бронхолитическое действие развивается через 30-40 мин после ингаляции. Однако совместное

их использование с β_2 -агонистами обеспечивает взаимно усиливающееся действие этих препаратов, оказывает выраженный бронхолитический эффект, особенно при среднетяжелой и тяжелой астме, а также у пациентов с астмой и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Таким комбинированным препаратом, содержащим ипратропия бромид и β_2 -агонист короткого действия, является Беродуал.

Беродуал – комбинированный препарат с выраженным бронхолитическим эффектом, обусловленным действием входящих в его состав фенотерола и ипратропия бромида. Механизм действия β_2 -адреномиметика фенотерола связан с активацией сопряженной с адренорецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата, стимулирующего работу кальциевого насоса, и как следствие этого к снижению концентрации кальция в миофибриллах и бронходилатации. Ипратропия бромид является блокатором М-холинорецепторов, устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, при ингаляционном введении вызывает бронходилатацию, обусловленную главным образом местным, а не системным антихолинергическим действием [12, 13]. Не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Добавление АХП к β_2 -агонистам усиливает их бронходилатационный эффект. Оба активных компонента Беродуал Н (фенотерол и ипратропия бромид) расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, воздействуя на разные мишени, в результате чего их бронхолитическое действие усиливается. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей, чем в Беротеке Н, дозы фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность нежелательных эф-

фектов (как правило, они возникают только при передозировке). Благодаря этому Беродуал Н можно назначать и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [13, 14].

Сочетание фармакологических компонентов обеспечивает Беродуалу Н:

- более выраженный и длительный бронхолитический эффект, чем у каждого из компонентов;
- широкий спектр показаний, включающий бронхиальную астму, хронический обструктивный бронхит и сочетание этих заболеваний у одного больного;
- большую безопасность при сочетанной сердечно-сосудистой патологии, чем монотерапия β_2 -агонистами;
- удобство для больных и экономичность лечения по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей;
- возможность применения препарата как с помощью дозирующего аэрозоля, так и небулайзера;
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении.

Многие пациенты с БА предпочитают использовать для облегчения симптомов именно Беродуал Н.

Немаловажное значение имеет влияние препарата на течение БА с преобладающим влиянием тонуса парасимпатической нервной системы, так называемая «холинергическая астма». Ее особенностями являются пожилой возраст пациентов (как правило, но не всегда), повышенная потливость, гипергидроз ладоней, частое сочетание с язвенной болезнью, преобладание приступов в ночные и утренние часы, нередко продуктивный кашель со слизистой пенистой мокротой, выраженная реакция на неспецифические провоцирующие факторы (физическая нагрузка, холодный воздух, резкие запахи), симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы – склонность к брадикардии, гипотонии и нарушениям ритма. При признаках «хо-

линергической астмы» представляется оптимальным использование Беродуала Н, воздействующего на тонус парасимпатической системы и содержащего малые дозы β_2 -агониста короткого действия. Беродуал Н является эффективным препаратом при лечении БА в сочетании с ХОБЛ [9, 16]. При обострении БА на фоне вирусных респираторных инфекций возникает нарушение парасимпатической регуляции тонуса бронхов, связанной с дисфункцией рецепторов, что делает оправданным использование Беродуала Н при появлении симптомов обструкции.

При БА Беродуал Н в ингаляциях не должен рекомендоваться для постоянного применения в качестве базисной терапии. В период обострения его используют как один из препаратов первого выбора в сочетании с базисной терапией ИКС, а в период ремиссии можно использовать по потребности для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, контактом с аллергеном.

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. 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 де-

монстрировал лучшую эффективность (уменьшение кашля, одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитика) и более высокий комплаенс пациентов [17-19].

Беродуал Н выпускается в виде дозированного бесфреонового ингалятора и раствора для небулайзерной терапии. Дозированный ингалятор Беродуала Н содержит в одной дозе ипратропия бромид (20 мкг) и фенотерола гидробромид (50 мкг). При его использовании реже отмечаются побочные эффекты, потому что доза β_2 -агониста в этом препарате вдвое меньше, чем в стандартных ингаляторах; при этом сочетание двух лекарственных средств потенцирует действие друг друга. Фенотерол начинает действовать через 4 мин, максимум действия наблюдается через 45 мин, продолжительность действия составляет 5-6 ч.

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 дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) – Беродуал Н, содержащий в качестве пропеллента безопасный 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.

Беродуал можно использовать и в виде раствора для небулайзера. Абсолютным показанием для небулайзерной терапии является невозможность доставки препарата в дыхательные пути никаким другим ингаляционным устройством. Рекомендованную дозу Беродуала не-

посредственно перед применением разводят физиологическим раствором до объема 3-4 мл и ингалируют через небулайзер в течение нескольких минут, пока раствор не будет израсходован полностью. 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 или им противопоказан дозированный ингалятор (маленькие дети, пациенты преклонного возраста и пр.) [17, 18]. Показания для применения раствора Беродуала через небулайзер возникают в случаях необходимости применения высоких доз бронхолитиков, затруднения координации вдоха и впрыскивания лекарства из ДАИ, при ОФВ₁ < 1 л или при субъективном предпочтении небулайзера. 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 [22].

Применение Беродуала Н показало эффективность и безопасность в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Побочные эффекты крайне незначительны и возникают в основном при передозировке, при этом даже в избыточно высоких дозах не отмечается кардиотоксических реакций. Беродуал ДАИ можно назначать детям с 6 лет, а Беродуал раствор – с первых дней жизни, что свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата. Несмотря на появление новых комбинаций бронхолитиков длительного действия, этот оригинальный комбинированный препарат не утратил своего значения и прочно удерживает свое место в терапии БА.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликована в журнале «Трудный пациент», №1, том 10, 2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие-2012» в номинации «Научно-медицинский журнал 2012 года».

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



Лучший научно-медицинский журнал 2012 года

ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

- АПТЕКИ КАЗАХСТАНА** (1 журнал/квартал)
- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ** (2 журнала/год)
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ПЕДИАТРИЯ** (2 журнала/год)
- УРОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055-Ж



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

Организационные 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)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дедлайн	Дедлайн
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»

Тема: **АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД**

Лекарственная аллергия и ее иммунокомплексные проявления



Зайков С.В., Дмитриева Э.Н.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Лекарственная аллергия (ЛА) относится к осложнениям лекарственной терапии, развитие которых опосредовано иммунными механизмами. Она представляет собой серьезное самостоятельное заболевание, имеющее свои этиологию, патогенез, клинику, методы диагностики, лечения и профилактики. Известно, что ЛА может развиваться на введение практически любого лекарственного средства (ЛС), но механизмы развития гиперчувствительности к ЛС различны и включают в себя реакции анафилактического, цитотоксического, иммунокомплексного, замедленного и смешанного типов. В данной статье мы хотим остановиться на лекарственных аллергических реакциях (ЛАР) иммунокомплексного типа, поскольку они в меньшей степени освещены в литературе.

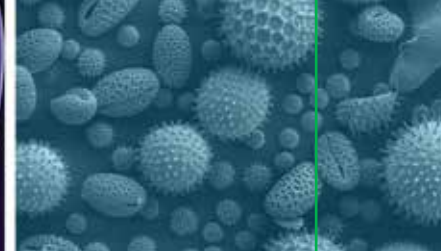
К наиболее серьезным иммунокомплексным проявлениям ЛА относятся сывороточная болезнь, феномен Артюса, васкулиты, лекарственно-индуцированный волчаночный синдром, гломерулонефрит, аллергический артрит, лекарственная лихорадка (может развиваться по клеточно-опосредованному или иммунокомплексному типу ЛАР), экзантемы, тромбоцитопения и агранулоцитоз. Данные клинические формы ЛАР иммунокомплексного типа также подразделяются на системные и органнне. К системным проявлениям относятся такие наиболее тяжелые клинические формы ЛА, как сывороточная болезнь, лекарственно-индуцированный волчаночный синдром и системный лекарственный васкулит. Прочие

клинические формы ЛАР данного типа считаются органнне.

Развитие ЛАР иммунокомплексного типа чаще связано с применением пенициллинов и других антибиотиков, различных сывороток, вакцин, сульфаниламидных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств пиразолонового ряда, анестетиков, парааминосалициловой кислоты, реже – других ЛС. В патогенезе ЛАР иммунокомплексного типа растворимые антигены взаимодействуют с антителами (преципитирующие антитела) не на клеточных поверхностях, а в жидкостных системах (прежде всего в сосудистом русле). В результате этого с участием всех классов иммуноглобулинов образуются иммунные комплексы, про-

исходит активация системы комплемента и агрегация тромбоцитов. Далее образовавшиеся в сосудистом русле комплексы откладываются на клеточных мембранах эндотелия сосудов мелкого калибра с последующим развитием тканевых повреждений. Так как иммунокомплексные реакции протекают с вовлечением в патологический процесс комплемента, то при этом его компоненты С3 и С5 вызывают высвобождение различных биологически активных веществ (гистамин, протеолитические ферменты, катионные белки, вазоактивные амины и пр.), которые еще более усиливают повреждение тканей.

Классическим примером иммунокомплексной ЛАР является сывороточная болезнь. Впервые она



была подробно описана С. Pirquet и В. Schick в 1905 г. Данными авторами было отмечено, что через 1-3 недели после введения сыворотки (отсюда и название «сывороточная болезнь») у больных появлялась крапивница, пятнисто-папулезная сыпь, лихорадка, артралгия в области крупных суставов, иногда – увеличение лимфатических узлов. Однако позже было отмечено, что сывороточная болезнь возникает не только при введении чужеродной сыворотки (против столбняка, дифтерии, ботулизма, гангрены, бешенства), вакцин, плазмы крови и ее компонентов, иммуноглобулинов, столбнячного анатоксина с лечебной и профилактической це-

животных применяют также для подавления реакций отторжения трансплантата. Кроме того, отмечено возникновение сывороточной болезни после введения моноклональных антител, которые использовались у онкологических больных с целью иммуномодулирующей терапии. Заболевание чаще возникает у взрослых, но описаны случаи его развития и у детей.

Клиническая картина сывороточной болезни отличается многообразием симптомов и течения заболевания, что обусловлено различием видов и титров образующихся антител. Обычно симптомы сывороточной болезни возникают через 1-3 недели после введения ЛС,

или скарлатиноподобной сыпи, иногда возникает геморрагическая сыпь и образуются участки некроза кожи. Болезненность, уплотнение, гиперемия кожи, подкожной клетчатки локализуются обычно в месте парентерального введения аллергена, позже распространяясь по всему телу. Повышение температуры тела и появление сыпи сопровождаются позже системным увеличением лимфатических узлов, возникновением припухлости и болезненности в области коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей и стоп. Часто в процесс вовлекается сердечно-сосудистая система с развитием у больных слабости, одышки, сердцебиения, кардиалгии, снижением вольтажа зубцов на ЭКГ, появлением признаков ишемии миокарда. У пациентов наблюдаются отечность лица и особенно век, болезненность в мышцах и суставах при движении, болезненность при пальпации увеличенных лимфатических узлов, снижение артериального давления, тахикардия, быстро возникающий и длительный белый дермографизм. Могут быть боли в животе и диспептические явления (тошнота, рвота, диарея), увеличение селезенки. Болезнь может осложниться развитием анафилактического шока, миокардита, невритов, радикулита, гломерулонефрита, гепатита. Может наблюдаться развитие бронхообструктивного синдрома. Возможен и быстро проходящий отек гортани. К редким проявлениям сывороточной болезни относятся синдром Гийена-Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия), системный васкулит, гломерулонефрит, гепатит, периферическая нейропатия, менингоэнцефалит. При исследовании крови находят лейкоцитоз или лейкопению с относительным лимфоцитозом, нейтропению, иногда эозинофилию, повышение количества плазматических клеток, умеренное увеличение СОЭ, тромбоцитопению, гипогликемию. В сыворотке крови отмечается снижение концентрации ком-



лью, но и некоторых ЛС (например, пенициллина, сульфаниламидов, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных средств, инсулина, АКТГ, йодидов и бромидов). Установлено, что реакция на лошадиную сыворотку развивается приблизительно у 5% лиц, получивших ее впервые, что говорит о наличии у них сенсибилизации к этой сыворотке. При этом следует учитывать, что препараты лошадиной сыворотки все еще используются при лечении дифтерии, ботулизма, укусов ядовитых змей и пауков. Препараты антилимфоцитарной или антимоноцитарной сыворотки от лошадей и других крупных домашних

однако у сенсибилизированных лиц инкубационный период может сокращаться до нескольких часов или 1-5 дней. В продромальный период можно наблюдать следующую симптоматику: гиперемия и гиперестезия кожи, увеличение регионарных лимфатических узлов, небольшие высыпания вокруг места инъекции. Далее чаще наблюдается острое начало заболевания с повышением температуры тела от субфебрильных цифр до 39-40°C. Одновременно с этим на коже появляются зудящие высыпания в виде крапивницы с симптомами ангионевротического отека Квинке, пятнисто-папулезной сыпи, эритематозных пятен, коре-

понентов комплемента, особенно С3 и С4, а в моче при поражении почек – протеинурия, микрогематурия, гиалиновые цилиндры. Как правило, симптомы сывороточной болезни исчезают в течение от 7-10 дней до нескольких недель после отмены ЛС-аллергена, однако в некоторых случаях наблюдается более затяжное и даже рецидивирующее течение заболевания. В случаях применения препаратов пролонгированного действия (например, бициллина) симптомы болезни могут сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев.

По интенсивности клинических проявлений сывороточная болезнь подразделяется на 4 формы: легкая, средней тяжести, тяжелая и анафилактическая. Легкая форма сывороточной болезни наблюдается примерно у половины пациентов. Общее состояние больного остается удовлетворительным на фоне повышения температуры тела до 38°C. Появляется уртикарного или другого характера сыпь, ангионевротический отек, увеличение лимфатических узлов незначительное и недолгое (в течение 2-3 дней). Боли в суставах бывают сравнительно редко. Среднетяжелая форма сывороточной болезни характеризуется зудом, жжением, болезненностью, припухлостью и гиперемией около места инъекции аллергена, умеренным увеличением регионарных лимфатических узлов, кожной сыпью уртикарного характера. Одновременно больного беспокоят головная боль, потливость, тахикардия, гипотензия, полиартралгии, тошнота и рвота. Температура тела достигает 38-39°C и удерживается в течение 1-2 недель. В крови отмечается умеренный лейкоцитоз с тенденцией к последующей лейкопении с относительным лимфоцитозом и эозинофилией, повышением уровня СОЭ. В моче выявляются следы белка. Длительность течения такого состояния составляет от 5-7 дней до 2-3 недель.

Тяжелая форма сывороточной болезни отличается от предыдущих

коротким инкубационным периодом, острым началом заболевания, появлением распространенной кореподобной или геморрагической сыпи, гиперемии зева и конъюнктив, более выраженных тошноты, рвоты, диареи, болей в суставах и по ходу нервов, развитием синовитов и невралгий, значительным увеличением и болезненностью лимфатических узлов, высокой (до 39-40°C) и длительной лихорадкой, частыми рецидивами, более выраженными тахикардией, гипотензией, одышкой. В крови пациентов отмечается лейкопения с относительным



лимфоцитозом, тромбоцитопенией, увеличение СОЭ, снижение свертываемости. Анафилактическая форма сывороточной болезни чаще возникает при повторном внутривенном введении сыворотки во время инъекции или сразу же после нее. Клинически она проявляется внезапным оглушением больного, снижением артериального давления и повышением температуры тела. Позже оглушение сменяется возбуждением, появляются судороги, самопроизвольное отхождение мочи и кала, развиваются альбуминурия, одышка, цианоз, может наступить и летальный исход. Данная форма заболевания, к счастью, встречается редко. Описаны также и такие тяжелые осложнения сывороточной болезни, как миокардит, эндокардит, экссудативный перикардит, нефрит, гепатит, аллергический энцефалит, менингит, по-

линевриты, диффузное поражение соединительной ткани, некроз кожи и подкожной клетчатки в месте инъекции причинного аллергена.

Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром, или лекарственный синдром красной волчанки также относится к системным проявлениям ЛАР иммунокомплексного типа. Клинический синдром, сходный с классической системной красной волчанкой, был впервые описан в 1954 году при длительном лечении больных артериальной гипертензией гидралазином (апрессином). Чаще всего он возни-

кает при применении гидралазина, прокаинамида, гуанидина, дифенина, пеницилламина, изониазида, интерферона-альфа, метилдопы, хлорпромазина, практолола, аминазина, фенитоина, карбамазепина. В результате взаимодействия с указанными препаратами нуклеиновые кислоты приобретают иммуногенные свойства с последующим образованием антинуклеарных антител. По своим клиническим проявлениям (артрит, сыпь, слабость, лихорадка и боли в груди) этот синдром сходен с системной красной волчанкой. При развитии данной формы ЛАР иммунокомплексного типа у пациентов развиваются слабость, лихорадка, миалгии, артриты, серозиты, поражение легких, кожные проявления в виде эритематозной сыпи, васкулита. Лекарственное поражение легких достаточно характерно и представлено плевральным выпо-



том без плевральных болей, множественной инфильтрацией легочной ткани, пневмонитом. Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия менее постоянны, а поражение почек (в отличие от системной красной волчанки) не является характерным. При лабораторных исследованиях больных отмечаются увеличение СОЭ, появление LE-клеток и антинуклеарных антител (частота их выявления зависит от продолжительности лечения препаратом, вызвавшим развитие указанного синдрома). Появление эритематозной сыпи чаще вызывают гидрхлортиазид, ингибиторы АПФ, тербинафин, интерфероны, а развитие васкулита чаще провоцирует гидралазин. Кроме того, возможно поражение почек в форме иммунокомплексного гломерулонефрита с соответствующей клинической картиной, о чем будет сказано ниже. Возможно также развитие гематологических нарушений, снижение уровня комплемента и обнаружение анти-ДНК-антител. После отмены ЛС-аллергена спонтанное разрешение заболевания может происходить в течение от 1-2 недель до 1-7 месяцев.

Васкулиты также обусловлены развитием иммунокомплексного типа ЛАР на ЛС. Аллергический васкулит могут вызывать пенициллины, сульфаниламиды (в т.ч. тиазидные диуретики), тетрациклины, цефалоспорины, аллопуринол, димедрол, бутадиион, индометацин, йодиды, изониазид, мепробамат, дифенин, фенотиазины, пропранолол, барбитураты, новокаин, хинин, препараты золота. При развитии ЛА васкулиты могут носить органический и системный характер. Для лекарственного геморрагического васкулита характерно появление на коже петехий – мелких точечных кровоизлияний. Элементы сыпи чаще располагаются симметрично на разгибательных поверхностях конечностей, груди, пояснице, лице. В легких случаях петехии бывают единичными, а в более тяжелых становятся распространенными. Петехиальная сыпь на коже нередко сочетается с кровоизлияниями

в слизистую оболочку желудка и других внутренних органов, может сопровождаться и другими видами кожной сыпи: эритемой, крапивницей, макуло-папулезной сыпью, уртикарной, пурпурой, а также развитием лекарственной лихорадки и артралгий. При этом лихорадка может быть ранним и даже единственным клиническим проявлением васкулита.

Для системных васкулитов, нуждающихся в проведении дифференциальной диагностики в ревматологии, характерны петехиальная сыпь, крапивница, лихорадка, слабость, миалгии, припухлость и боли в суставах, лимфаденопатия, одышка, головная боль. Иногда появляются симптомы поражения почек (гематурия, протеинурия, изменения цитогаммы мочи, редко с развитием острой почечной недостаточности), печени (гепатоцеллюлярная недостаточность), кишечника (боли в животе, кровавый стул), легких, сердца, центральной нервной системы. По сравнению с васкулитами не лекарственного происхождения чаще отмечается эозинофилия крови. Нередко при системных васкулитах выявляется повышение СОЭ. У большинства пациентов симптомы системного васкулита начинаются через 7-10 дней после введения виновного ЛС. Однако иногда латентный период может быть более коротким и составлять всего 2-7 дней, если пациент уже был сенсибилизирован к ЛС-аллергену, и более длинным (свыше 2 недель), если применялись пролонгированные формы лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что особенно трудна диагностика системных васкулитов с преимущественным поражением внутренних органов, но без кожных высыпаний. В этих случаях при биопсии пораженного органа можно обнаружить некротический васкулит с поражением мелких сосудов. Для васкулитов, развитие которых связано с гиперчувствительностью к ЛС, Американский колледж ревматологии предложил 5 основных критериев, наличие трех и более из которых с высокой степенью досто-

верности указывает на данное заболевание:

- возраст старше 16 лет;
- использование возможных виновных ЛС, которое по времени связано с возникновением симптомов;
- пальпируемая геморрагическая сыпь;
- пятнисто-папулезная сыпь;
- в биоптате кожного поражения видны нейтрофилы вокруг артериол и венул.

Экзантемы как клинические проявления ЛА могут быть кореподобными, пятнистыми и папулезными, а также локализованными и генерализованными, сопровождаться гиперемией слизистых оболочек. Развитие кореподобных или макуло-папулезных высыпаний чаще связано с приемом ампициллина и других антибиотиков, сульфаниламидов, барбитуратов, реже – других ЛС. При этом по внешнему виду элементы сыпи варьируют от мелких пятен, похожих на коревую сыпь, до бляшек, напоминающих розовый лишай. Возможно также возникновение пурпуроподобных высыпаний вследствие приема хлортиазида, мепробамата или антикоагулянтов. При этом на коже (чаще нижних конечностей) образуются различной величины (чаще мелкие) лиловые или красноватые пятна, не исчезающие при надавливании. Следует отметить, что распространенный характер подобной сыпи может свидетельствовать о развитии геморрагического васкулита. Характерным симптомом экзантем является кожный зуд, а также могут отмечаться невысокая лихорадка и эозинофилия крови. Обычно экзантемы возникают на протяжении двух недель с момента применения нового ЛС-аллергена или в течение нескольких дней при назначении ЛС, к которому пациент был уже сенсибилизирован. Возможно воспроизведение элементов экзантем при использовании ЛС, обладающих перекрестными аллергенными свойствами (например, фенитоин и карбамазепин). Необходимо также отметить, что экзантемы могут быть

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ

первыми симптомами таких гораздо более грозных проявлений ЛА, как токсический эпидермальный некролиз или сывороточная болезнь.

Феномен Артюса (Артюса-Сахарова) представляет собой развитие резкой воспалительной реакции в месте введения препарата, которая обусловлена тромбозом и некролизацией ткани за счет окклюзии сосудов в результате отложения в их стенках комплексов «аллерген-антитело». Этот феномен может быть первым и единственным клиническим проявлением ЛАР иммунокомплексного типа. Возникают артюсоподобные реакции обычно при применении пенициллина, стрептомицина, инсулина, значительно реже других ЛС. Клинические проявления феномена Артюса характеризуются развитием на 7-9-й день или через 1-2 месяца после начала лечения в месте введения ЛС инфильтратов, абсцессов и фистул. Иногда единственным проявлением данного феномена может быть лишь гиперемия кожи вокруг места инъекции ЛС. Образовавшиеся инфильтраты сохраняются достаточно долго, иногда – даже до нескольких месяцев. При пунктировании абсцессов обнаруживается жидкий стерильный гной.

Поражения почек в форме аллергического гломерулонефрита, острого интерстициального нефрита и нефротического синдрома наблюдаются более чем у 20% больных ЛА и требуют проведения дифференциальной диагностики в ревматологии. Развиваются они чаще при применении антибиотиков (метициллин и другие пенициллины, цефалоспорины, рифампицин, цiproфлоксацин и другие хинолоны, полимиксин В), сульфаниламидов, аллопуринола, циметидина, нестероидных противовоспалительных средств пиразолонового ряда, фенотиазинов, триметадона, параметадона, препаратов золота и нередко связаны с формированием ЛАР именно иммунокомплексного типа. Аллергические повреждения почек (чаще в форме острого интерстициального нефрита) проявляются

обычно спустя 2-3 или больше недель после первичного контакта с причинным ЛС-аллергеном. При повторном применении данного ЛС у сенсibilизированных пациентов симптомы заболевания формируются в течение 3-5 дней. Иногда латентный период болезни может быть более коротким (например, один день для рифампицина) или более длинным (например, 18 месяцев для нестероидных противовоспалительных средств). Для острого интерстициального нефрита характерны лихорадка, часто сопровождающаяся кожными высыпаниями, эозинофилия крови, лейкоцитурия, микрогематурия, альбуминурия, цилиндрурия, эозинофиурия, острое повышение концентрации креатинина в плазме крови, симптомы тубулоинтерстициальных повреждений (синдром Фанкони, почечный тубулярный ацидоз). Обычно у больных отмечается умеренно повышенная экскреция белка (менее 1 г/сут), хотя у лиц пожилого возраста она может достигать и 3 г/сут. Цитоз мочи в норме бывает редко, что, однако, не должно исключать диагноз острого интерстициального нефрита. При проведении сканирования почек с галием выявляются интенсивное диффузное двустороннее поражение почек с их интерстициальной воспалительной инфильтрацией. Описаны случаи изолированной тубулопатии с развитием острой почечной недостаточности, а также анальгетической нефропатии, связанной с длительным употреблением фенацетина и ацетилсалициловой кислотой, которая чаще носит токсический характер. Клинические симптомы поражения почек при ЛА характеризуются обратимостью патологических изменений и благоприятным прогнозом при своевременной отмене причинного ЛС. Необходимо также отметить, что поражение почек встречается и при других клинических формах ЛА иммунокомплексного типа (сывороточная болезнь, системный аллергический васкулит, лекарственно-индуцированный волчаночный

синдром). При этом аллергический генез поражения почек несомненен при сывороточной болезни и сывороточноподобных реакциях, синдроме лекарственной красной волчанки и других васкулитах.

Аллергический артрит может быть изолированным клиническим проявлением ЛАР иммунокомплексного типа, а также сопровождать развитие сывороточной болезни, лекарственно-индуцированного волчаночного синдрома, системного аллергического васкулита, реже – анафилактического шока, отека Квинке и других клинических проявлений ЛА. Это заболевание также иногда нуждается в проведении дифференциальной диагностики в ревматологии. Аллергические артриты возникают чаще при применении антибиотиков пенициллинового ряда, сульфаниламидов, пиразолоновых производных. Описаны отдельные случаи возникновения артрита при приеме изониазида, норфлоксацина, хинидина, левамизола. При этом симметрично поражаются коленные, голеностопные и лучезапястные суставы, а также мелкие суставы кистей и стоп. Обычно аллергический артрит сопровождается эритематозными высыпаниями или крапивницей, увеличением лимфатических узлов. Характерно быстрое обратное развитие процесса после отмены препарата, вызвавшего лекарственный артрит. Однако имеется наблюдение о длительном поражении суставов, исчезнувшем лишь после достаточно продолжительного лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

Лекарственная лихорадка как клиническое проявление ЛА может протекать по иммунокомплексному или клеточно-опосредованному типу ЛАР. Лекарственной считается лихорадка, возникновение которой совпадает по времени с применением препарата и которая проходит после его отмены, если нет других причин, объясняющих ее возникновение. Чаще она возникает вследствие применения пенициллинов, стрептомицина, ванкомицина, хлорамфеникола, сульфаниламидов,



барбитуратов, фенитоина, карбамазепина, хинидина, реже – других ЛС. Лихорадка может быть симптомом сывороточной болезни, лекарственного аллергического васкулита, острого лекарственного интерстициального нефрита, лекарственно-индуцированного волчаночного синдрома, а также являться самостоятельной формой ЛА и в 3-5% случаев быть ее единственным симптомом. У госпитализированных пациентов частота развития лекарственной лихорадки достигает 10%, однако имеет место гиподиагностика этого синдрома. Как правило, лекарственная лихорадка развивается на 6-8-е сутки от начала терапии и почти всегда разрешается спустя 48-72 ч после отмены антибиотика. При повторном применении препарата она возникает значительно быстрее – в течение нескольких часов. Лихорадка может доходить до 39-40°C, при этом нет типичной температурной кривой. Иногда лекарственная лихорадка может сочетаться с высыпаниями на коже, язвенным поражением слизистых, крапивницей, дисфункцией печени и почек, снижением функции внешнего дыхания, гематологическими нарушениями в виде эозинофилии, лейкоцитоза, тромбоцитопении, увеличения СОЭ. Примерно в 10% случаев лекарственная лихорадка сочетается с относительной брадикардией, не характерной для неаллергического повышения температуры тела, что может служить дополнительным диагностическим критерием для определения природы данного состояния. Интенсивность лекарственной лихорадки может колебаться от слабовыраженной до интенсивной с развитием ознобов. При этом часть пациентов чувствуют себя тяжело больными, а другие выглядят вполне удовлетворительно. Наличие лихорадки часто подталкивает врачей к назначению антибактериальных препаратов, что может в еще большей степени ухудшать состояние больных, особенно если назначаемые вновь ЛС сходны с лекарством-аллергеном в химическом и анти-

генном отношении. Отмена винного ЛС уже в течение 3-4 суток приводит к нормализации температуры тела, что является важным дифференциально-диагностическим признаком. При этом при отсутствии у больных сыпи после отмены вызвавшего лихорадку ЛС температура тела нормализуется менее чем за 48 часов, а у пациентов с кожными высыпаниями снижение температуры затягивается до нескольких дней или даже недель. Повторное введение ЛС, бывшего причиной развития лекарственной лихорадки, приводит к рецидиву данной формы ЛА.

Поражения системы кроветворения при ЛА (до 4% случаев) могут проявляться в виде различных цитопений (от определяемых только при лабораторном исследовании и до тяжелых форм в виде агранулоцитоза, апластической или гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры), а также в форме изолированной эозинофилии. Для ЛАР иммунокомплексного типа характерны развитие тромбоцитопении и агранулоцитоза. Причиной подобных реакций чаще являются антибиотики (особенно пенициллины, тетрациклины и макролиды, в меньшей степени – левомицетин и стрептомицин), нестероидные противовоспалительные средства (чаще фенацетин, ибупрофен, метамизол натрия), местные анестетики, изониазид, некоторые противоопухолевые препараты и антимаболиты. Лекарственный аллергический агранулоцитоз могут вызывать амидопирин (чаще других ЛС), хлоралгидрат, аминазин, хлорпропамид, метилдофа, бутадиион, пропранолол, сальфасалазин, сульфацилпиридин, сульфацилпиримидин. Начало подобной ЛАР острое. Симптомы ее развиваются уже через несколько дней после начала приема причинного ЛС с появления озноба, лихорадки, иногда сосудистого коллапса. В тяжелых случаях присоединяется язвенный стоматит с увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов, иногда язвенное поражение слизистой оболочки влагали-

ща и заднего прохода. В гемограмме наблюдается резкое снижение числа нейтрофилов, иногда вплоть до полного их отсутствия, увеличение СОЭ. В пунктате костного мозга обнаруживается реактивная гиперплазия, которая может переходить в аплазию, если прием ЛС-аллергена не прекращается. При своевременной отмене причинного аллергена прогноз для больного благоприятный.

Лекарственная аллергическая тромбоцитопения чаще связана с приемом хинидина, ацетилсалициловой кислоты, сульфаниламидов, допегита, мепробамата, препаратов раувольфии, гидрохлортиазида, левомицетина. ЛАР также начинается остро после нескольких дней или недель приема ЛС-аллергена. Первым симптомом ее является геморрагическая пурпура, которая чаще локализуется на нижних конечностях. Если прием причинного ЛС продолжается, то развиваются подкожные и мышечные гематомы, реже – кровоизлияние в мозг. В гемограмме отмечается быстрое падение числа тромбоцитов (до $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже). Кроме того, наблюдаются увеличение времени кровотечения и отсутствие реакции сгустка. При своевременной отмене ЛС-аллергена прогноз для больного благоприятный, однако возможен и летальный исход, если прием причинного ЛС продолжается. В целом же следует отметить, что клинические проявления лекарственной аллергической тромбоцитопении и агранулоцитоза не отличаются от соответствующих состояний неаллергического генеза и исчезают через 1-2 недели после отмены ЛС, вызвавшего данный тип ЛАР.

Диагностика клинических проявлений ЛА иммунокомплексного типа часто бывает затруднена, что объясняется гетерогенным характером проявления ЛАР, их различными клиническими проявлениями, не всегда ясными механизмами развития и пр. При этом частота диагностических ошибок может достигать 30 %, что связано с полиморфизмом клинической картины ЛА, непра-

вильной оценкой данных анамнеза, ошибками в интерпретации результатов клинических и лабораторных данных, трудностями в идентификации лекарственных аллергенов. В основном диагностика ЛАР иммунокомплексного типа проводится по общим принципам диагностики прочих аллергических заболеваний. Важное значение при этом имеет тщательно и правильно собранный аллергологический (в т.ч. фармакологический) анамнез, который позволяет заподозрить развитие ЛА, составить определенное представление об аллергене (сыворотка, вакцины, иммуноглобулины, ЛС, способные вызвать развитие этого типа реакции), правильно обосновать последующие этапы аллергологического обследования. При сборе аллергологического анамнеза необходимо выяснить:

- какие ЛС, сыворотки, вакцины принимал пациент до появления симптомов побочных реакций, учесть все ЛС, вакцины, сыворотки, в т.ч. и ранее применявшиеся и не вызывавшие нежелательных реакций;
- уточнить время, прошедшее между приемом возможных аллергенов и возникновением реакции, не забывая о длительности инкубационного периода при развитии ЛАР иммунокомплексного типа;
- выяснить клинические проявления нежелательной реакции и сопоставить их с проявлениями различных форм ЛА;
- выяснить продолжительность нежелательной реакции (может быть длительной при развитии ЛАР иммунокомплексного типа), прекратилась ли она после отмены возможных аллергенов, чем больной купировал симптомы нежелательной реакции;
- собрать данные об отягощенном личном (другие аллергические заболевания у больного, ранее отмечавшиеся реакции на другие сыворотки, вакцины, ЛС сходной или другой химической группы,

непереносимость пищевых продуктов) и семейном аллергологическом анамнезе;

- выяснить данные о сопутствующих заболеваниях, способствующих формированию ЛА.

Важное значение в диагностике имеет также обнаружение типичных клинических и лабораторных проявлений ЛАР иммунокомплексного типа, которые были приведены выше. К сожалению, использовать кожные и провокационные тесты с растворами лекарственных препаратов при данном типе ЛАР не представляется возможным, поскольку они информативны лишь при ЛАР анафилактического и клеточно-опосредованного типа. Поэтому для выявления причинных аллергенов при ЛАР иммунокомплексного типа необходимо использовать лабораторные аллергологические методы исследования, основанные на выявлении преципитирующих антител. К таким методам на сегодняшний день могут быть отнесены иммунофлюоресцентные тесты, радиоиммунный и иммуноферментный методы определения специфических IgG- и IgM-антител, реакции преципитации, методы выявления иммунных комплексов, метод иммунотермистометрии. Однако существующие лабораторные методы диагностики ЛА не всегда, к сожалению, имеют решающее значение для выявления лекарственных аллергенов, так как в их качестве может выступать не нативный препарат, а его многочисленные и часто неизвестные метаболиты. При оценке результатов обследования необходимо учитывать, что ни положительный, ни отрицательный его результат далеко не являются окончательно достоверными. В связи с этим информативность лабораторных тестов в ряде случаев недостаточна, они также требуют наличия современной хорошо оснащенной лаборатории, поэтому рутинное их использование в Украине в настоящее время затруднено.

Дифференциальная диагностика органных проявлений ЛАР иммунокомплексного типа осуществляется

с соответствующими заболеваниями неаллергического генеза. Системные проявления ЛАР иммунокомплексного типа (сывороточная болезнь, системный лекарственный васкулит) дифференцируются с ревматизмом, инфекционным мононуклеозом, скарлатиной, корью, краснухой, сепсисом, синдромом неаллергической гиперчувствительности, некоторыми видами дерматитов. Клиническая картина данных заболеваний, за исключением синдрома неаллергической гиперчувствительности, подробно освещена в литературе. Синдром неаллергической гиперчувствительности относится к тяжелым реакциям идиосинкразии неиммунного генеза и сопровождается развитием сыпи в виде красных фолликулярных папул и пустул, лихорадки, иногда – гепатита, реже – нефрита, артралгий, лимфаденопатии и гематологических нарушений в форме эозинофилии и появления в крови циркулирующих атипических моноцитов. Подобная реакция возникает в течение 2-6 недель после первого приема противосудорожных ЛС (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) или сульфаниламидов. Выздоровление после отмены «виновного» ЛС обычно полное, особенно если с целью лечения применяются системные глюкокортикостероиды. В связи с такой клинической картиной синдром неаллергической гиперчувствительности бывает трудно отличить от сывороточной болезни и системного аллергического васкулита. Системную красную волчанку приходится нередко дифференцировать с лекарственно-индуцированным волчаночным синдромом. При этом наиболее важное значение имеет обнаружение доказательств связи развития клинических проявлений ЛА с причинным аллергеном и обнаружение специфических антител к нему.

Лечение больных с ЛА, развившейся по иммунокомплексному типу, основано на общих принципах лечения ЛА, но имеет также и ряд особенностей. К общим принципам лечения больного ЛА относятся:



1. Отмена всех ЛС, кроме жизненно необходимых (например, инсулина).

2. Назначение голодной паузы или гипоаллергенной диеты. Показаны обильное питье, очистительная клизма, слабительные, энтеросорбенты, инфузионная терапия.

3. Антигистаминные препараты (АГП) при развитии ЛАР преимущественно по I типу, при всех остальных типах ЛАР необходимо использовать ГКС.

4. При ЛАР, развивающихся преимущественно по III типу (например, сывороточная болезнь), показан длительный прием ГКС и ингибиторов протеиназ, гемосорбция, энтеросорбция.

5. При развитии ЛАР клеточно-опосредованного типа ГКС назначаются внутрь и местно (аллергический контактный дерматит).

6. Посиндромная терапия основных клинических проявлений ЛА.

7. Обязательная фиксация данных о развитии ЛА в медицинской документации.

Особенности лечения больных с иммунокомплексными проявлениями ЛА заключаются в том, что кроме применения АГП (как при реакциях анафилактического типа) и ГКС (как при реакциях цитотоксического и клеточно-опосредованного типа) используются также контрикал или гордокс (апротинин), кислота аминокaproновая, натрия тиосульфат, а также гемосорбция и энтеросорбция. Данные методы лечения способствуют угнетению протеиназ, фибринолиза, связыванию и выведению из организма образовавшихся иммунных комплексов. Обязательной при всех формах ЛА является отмена ЛС-аллергена.

Лечение сывороточной болезни – симптоматическое и включает в себя применение ЛС, направленных на купирование симптомов заболевания. При легкой и средней степени тяжести заболевания применяются неседативные АГП 2-го поколения (цетиризин, лоратадин) или их активные метаболиты (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) внутрь. В случае тяжело-

го течения сывороточной болезни парентерально используются АГП первого поколения (клемастин, хлоропирамин) и системные ГКС (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) парентерально и/или внутрь. Дозы ГКС и длительность их приема определяются степенью тяжести заболевания. Обычно больным ГКС назначаются в течение 6-8 дней в дозе до 30-40 мг/сут в пересчете на преднизолон с быстрым последующим ее снижением. В случае преобладания зудящих поражений кожи обязательно рекомендуются неседативные АГП 2-го поколения или их активные метаболиты внутрь. Положительный эффект дают также ацетилсалициловая кислота, антикоагулянты, антагонисты серотонина (ципрогептадин), седативные средства и транквилизаторы. В некоторых случаях может быть эффективным делагил. При выраженных суставных поражениях применяются нестероидные противовоспалительные средства, а при отеком синдроме – диуретики.

В случае анафилактической формы сывороточной болезни лечебная тактика определяется в соответствии со степенью ее тяжести и должна отвечать рекомендациям Протокола оказания медицинской помощи больным при анафилактическом шоке, которые были утверждены МЗ Украины приказами №767 от 27.12.2005 г. (относительно детей), №432 от 03.07.2006 г. (относительно взрослых). С этой целью необходимо:

1. Немедленно прекратить введение ЛС или иммунобиологического препарата, если больной начал отмечать изменения в общем самочувствии или появились признаки развития ЛАР. Уложить больного на твердую кушетку на спину, приподнять ноги, запрокинуть и повернуть в сторону голову, зафиксировать язык, удалить имеющиеся зубные протезы.

2. Обколоть место введения аллергена 0,3-0,5 мл 0,1% раствора адреналина с 4,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

3. К месту инъекции приложить

пузырь со льдом или холодной водой на 10-15 минут.

4. Если препарат был введен в конечность, наложить жгут выше места введения (ослаблять через 15-20 минут на 2-3 минуты). В конечность ввести 0,3-0,5 мл 0,1% раствора адреналина (детям – 0,15-0,3 мл).

5. Немедленно вызвать врача.

6. При необходимости произвести венесекцию, установить в вену катетер для введения адреналина и плазмозамещающих жидкостей.

7. Вводить подкожно 0,3-0,5 мл (детям – 0,15-0,3 мл) 0,1% раствора адреналина гидрохлорида с интервалами 10-15 минут до тех пор, пока не наступит терапевтический эффект (общая доза – до 2 мл, детям – до 1 мл) или не последует развитие побочных явлений (обычно тахикардия).

8. При отсутствии эффекта вводят внутривенно капельно 0,2-1 мл 0,2% норадреналина или 0,5-2 мл 1% раствора мезатона в 400 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия (скорость – 2 мл/мин; детям – 0,25 мл/мин).

9. Одновременно внутримышечно или внутривенно (струйно, а затем капельно по 20-30 капель в минуту) вводят ГКС: разовая доза – 60-120 мг преднизолона, (детям – 40-100 мг) или дексаметазон 8-16 мг (детям – 4-8 мг).

10. При систолическом давлении выше 90 мм рт.ст. внутривенно или внутримышечно вводят 2 мл 0,1% тавегила (детям – 0,5-1,5 мл) или 2,5% супрастина.

11. Вводят внутривенно водно-солевые растворы. На каждый литр жидкости вводят внутривенно или внутримышечно 2 мл лазикса или 20 мг фуросемида.

12. При бронхоспазме внутривенно вводят 10,0 мл (детям – 2-8 мл) 2,4% раствора эуфиллина на 0,9% растворе хлорида натрия или дексаметазон (20-40 мг).

13. Сердечные гликозиды, дыхательные analeптики (строфантин, коргликон, кордиамин) вводят по показаниям.

14. При необходимости следует отсосать слизь из дыхательных пу-

тей, рвотные массы и проводить оксигенотерапию.

15. Все больные с анафилактической формой сывороточной болезни должны быть госпитализированы в стационары, где есть возможность проводить реанимационные мероприятия. Наблюдение за больными после выведения их из тяжелого состояния должно осуществляться не менее 3 дней.

При лекарственно-индуцированном волчаночном синдроме основным методом лечения является применение системных ГКС (обычно внутрь) в дозе 40-60 мг преднизолона в сутки. В случае более тяжелого течения синдрома (поражение легких, почек, васкулит) возможно сочетание ГКС с иммунодепрессантами (азатиоприн). Лечение васкулитов и иммунокомплексного поражения почек включает системное (чаще пероральное) применение ГКС в дозах, зависящих от степени тяжести заболевания. При тяжелом течении заболевания применяют антикоагулянты, реже – иммунодепрессанты. При локализованных экзантемах применяют АГП преимущественно 2-го поколения или их активные метаболиты, а также топические ГКС (мометазон, флутиказон, флуметазон, метилпреднизолон и пр.). При генерализованных экзантемах применяют АГП 1-го или 2-го поколения, короткие курсы системных ГКС (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) перорально, реже – парентерально. В случае развития феномена Артюса-Сахарова применяют АГП 1-го и 2-го поколения, системные и топические (стадия инфильтрации локальных поражений) ГКС. Если локальные поражения переходят в стадию флюктуации, то проводится вскрытие гнойника и хирургическая обработка раны. При развитии аллергических артритов назначают нестероидные противовоспалительные средства в тех случаях, если они не были причиной развития ЛА. Системные ГКС внутрь показаны только при тяжелых формах заболевания, особенно в случае поражения

почек и нервной системы. Лекарственная лихорадка не требует проведения специфической терапии. Необходимой является немедленная отмена ЛС, вызвавшего развитие лихорадки. ГКС используются только при сочетании лекарственной лихорадки с другими тяжелыми системными или органными проявлениями ЛАР (лекарственный аллергический васкулит, интерстициальный нефрит, лекарственно-индуцированный волчаночный синдром, сывороточная болезнь). При лечении гематологических проявлений ЛАР иммунокомплексного типа (тромбоцитопения, агранулоцитоз) используются переливание компонентов крови и системные ГКС внутрь.

Профилактика ЛА делится на меры общего порядка и индивидуальные. Меры общего порядка включают борьбу с полипрагмазией, изменение порядка работы аптекных учреждений, повышение качества выпускаемых или продаваемых лекарственных и иммунобиологических препаратов (вакцины, сыворотки, антисыворотки, иммуноглобулины, интерфероны и пр.), налаживание в учреждениях здравоохранения методов раннего выявления и профилактики различных форм ЛА, их тщательный учет, запрещение использования ЛС в качестве консервантов (ацетилсалициловой кислоты – при консервировании овощей, левомицетина – при заготовке крови и плазмы, пенициллина – для сохранения мяса при перевозках в жаркую погоду и пр.), ограничение использования лошадиной сыворотки для изготовления вакцин, сывороток, антисывороток и пр., проведение разъяснительной работы среди населения. К ним также можно отнести улучшение подготовки врачей по вопросам диагностики, лечения и профилактики ЛА, изменение порядка назначения ЛС и иммунобиологических препаратов в амбулаторных и стационарных учреждениях, тщательное обследование пациентов перед началом проведения фармакотерапии

и/или профилактических прививок, наличие противошоковых наборов и инструкций по их применению в лечебных учреждениях и пр. Индивидуальные меры профилактики ЛА должны осуществляться непосредственно лицами, назначающими и принимающими лекарственные и иммунобиологические препараты, нутрицевтики с лечебной и профилактической целью. Больные должны представлять себе всю возможную небезопасность таких препаратов и соблюдать комплекс необходимых мер предосторожности. В этом им должны помогать медицинские работники, внимательно относясь к анамнезу больного. Чрезвычайно важно собрать и правильно оценить данные аллергологического и фармакологического анамнеза, при замене одного ЛС на другое необходимо учитывать возможность перекрестных антигенных свойств между ними. Важно назначать дозы ЛС в соответствии с массой тела и возрастом пациентов, не назначать комплексные препараты, содержащие те компоненты, к которым в анамнезе была ЛА, ограничить самолечение, не использовать препараты с гистаминолиберирующими свойствами у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, нарушениями обмена веществ, дисбиозами, по возможности ограничить применение парентеральных, пролонгированных и поликомпонентных форм лекарственных и иммунобиологических препаратов у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом. Тщательная оценка и подбор переносимого лекарственного и иммунобиологического препарата являются основой профилактики возможных осложнений лечебной и профилактической терапии.

Таким образом, иммунокомплексные проявления лекарственной аллергии относятся к нередким, но недостаточно хорошо диагностируемым проявлениям лекарственной болезни, требующим специфических подходов к их выявлению, лечению и профилактике.

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации»

Аллергология, пульмонология, антимикробная терапия (435) 2012 (тематический номер)



Клинические эффекты Нотта-сановель (монтелукаста) в лечении пациентов с сезонным аллергическим ринитом



Артеменко С.А., Караева Е.Р.
Отделение аллергологии ГКП на ПХВ «РДЦ», г. Алматы

В настоящее время по данным ВОЗ более 40% населения планеты страдают различными аллергическими заболеваниями – бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, конъюнктивитом, поллинозом, различными проявлениями пищевой и лекарственной аллергии. В соответствии с научными прогнозами, ожидается дальнейший рост числа аллергических заболеваний, т.е. речь уже может идти о неинфекционной пандемии.

Аллергические заболевания верхних дыхательных путей являются одной из острых проблем в медицинской практике. Их большая распространенность, ранняя манифестация, большое число осложнений, резистентность к базисной терапии, а также большие экономические затраты на лечение вывели эти заболевания в число наиболее значимых социальных болезней. Одним из самых распространенных заболеваний выделяют аллергический ринит. Несмотря на разработку новых лекарственных препаратов, внедрение современных методов диагностики, лечение и профилактику аллергического ринита, заболевание чаще всего переходит в хроническую форму и проявлению серьезных осложнений.

Аллергический ринит – заболевание, возникающее после контакта сенсibilизированного организма с аллергеном и обусловленное IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки носа с характерными симптомами (ринорея, назальная обструкция, зуд носа, чихание), обратимыми спонтанно или под влиянием

лечения. Это одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, связанное с различными ограничениями в физических, психологических и социальных аспектах жизни, являющееся причиной существенного снижения качества жизни, нарушений сна, и в тяжелых случаях создающее проблемы в обучении и выборе профессии.

Аллергическая реакция является вторичной иммунной реакцией, развивающейся после попадания в организм антигена (аллергена). Иммунологическая стадия, в ходе которой аллерген соединяется с антителом или с сенсibilизированными лимфоцитами, представляет собой первую стадию аллергической реакции. Вторая стадия – патохимическая – запускается после этого взаимодействия и сопровождается выделением медиаторов из клеток. Третья стадия аллергической реакции называется патофизиологической или стадией клинических проявлений. В этой стадии медиаторы повреждают органы и ткани, что ведет к нарушению их функций.

Наибольший интерес в запуске аллергических реакций представляют медиаторы цистеиновые лейкотриены. Цистеиновые лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTE₄ являются мощными медиаторами аллергического воспаления; они выделяются тучными клетками и эозинофилами. Это единственный вид медиаторов, ингибирование которого приводит к улучшению функции дыхательных путей и уменьшению выраженности симптомов аллергического ринита. В табл. 1 представлены данные о медиаторах при аллергическом рините.

Как видно из табл. 1, наиболее важную роль в запуске аллергических реакций представляют лейкотриены.

Источником ЛТ является арахидоновая кислота, образующаяся из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы A₂ в результате воздействия на мембрану клеток различных повреждающих агентов. Образование ЛТ происходит в процессе дальнейшего метаболизма арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути с участием клеток воспаления (полиморфноядерных лейкоцитов,

Таблица 1. Медиаторы симптомов при аллергическом рините

Симптомы заболевания	Патофизиологический механизм	Предполагаемые медиаторы
Зуд	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин (H_1 -), простагландины
Заложенность носа	Отек слизистой	Гистамин (H_1 -), кинины, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Чихание	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин (H_1 -), LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Ринорея	Стимуляция секреции слизи	Гистамин (H_1 -) – прямое действие и через мускариновый эффект, LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Неспецифическая гиперреактивность	Поздняя фаза ответа	Эйкозаноиды, хемокины

Таблица 2. Биологические эффекты лейкотриенов

Эйкозаноид	Биологическое действие
ЛТВ₄	Является сильным хемотаксическим агентом для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов Индуктирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, их агрегацию и дегрануляцию Способствует аккумуляции лейкоцитов в тканях Способствует секреции радикалов кислорода, лактоферрина и гидролитических ферментов нейтрофилами Синергично с другими медиаторами увеличивает проницаемость сосудов (особенно в присутствии ПГЕ ₂) Способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам Индуктирует сокращение легочной паренхимы (путем стимуляции освобождения TxA ₂) Вызывает бронхоспазм Участвует в иммунных реакциях
LTC₄ LTD₄ LTE₄	Вызывает бронхоконстрикцию Усиливает бронхоконстрикторное действия гистамина Повышает секрецию слизи в бронхиальном дереве Вызывает вазоконстрикцию Повышает проницаемость системных сосудов (вследствие сокращения терминальных артериол и дилатации венул) Повышает проницаемость мелких сосудов Участвует в иммунных реакциях
5-ГЭТЕ 15-ГЭТЕ	Вызывает вазоконстрикцию Активирует нейтрофилы и эозинофилы Стимулирует хемокинез и хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов Потенцирует освобождение медиаторов из тучных клеток Повышает проницаемость сосудов Стимулирует секрецию слизи
LXA₄ LXB	Является антагонистом в отношении бронхоконстрикции, вызванной LTC ₄ Точно не установлено

базофилов, тучных клеток, эозинофилов, макрофагов).

В табл. 2 представлены данные по основным биологическим эффектам лейкотриенов.

Фармакотерапия аллергического ринита должна быть эффективной, доступной, безопасной, учитывать тяжесть и характер симптомов, продолжительность заболевания, предпочтения пациентов, быть направленной на достижение контроля над симптомами аллергического ринита, профилактику осложнений, улучшение качества сна и качества жизни пациентов.

Согласно рекомендациям ARIA (2001, 2008, 2010), общепринятым является ступенчатый подход к терапии АР в зависимости от тяжести заболевания.

Следует подчеркнуть тот факт, что с позиций клинической фармакологии подавление синтеза лейкотриенов как важнейших липидных медиаторов аллергии и блокаду их физиологического действия (см. табл. 1) невозможно осуществить с помощью ГКС и антигистаминных препаратов. Отсюда вытекает непреложное условие новой стратегии рациональной патогенетической те-

рапии аллергического ринита на современном этапе – использование ингибиторов рецепторов лейкотриенов (монтелукаста) в комплексной терапии.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут применяться для лечения сезонного аллергического ринита у детей и взрослых, а также у дошкольников с персистирующим аллергическим ринитом.

В клиническом исследовании Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SE, LaForce CF, Ratner PH, Malice M-P, Reiss TF for the Montelukast Spring Rhinitis Study Group изучалось



применение монтелукаста при сезонном аллергическом рините по сравнению с антигистаминным препаратом и плацебо. Было доказано, что монтелукаст при приеме 1 раз в сутки существенно:

- уменьшает широкий спектр дневных и ночных симптомов аллергии по сравнению с плацебо, по сравнению с исходным уровнем;
- снижает эозинофилы в крови «маркера воспаления»;
- показывает хорошую переносимость;
- показывает терапевтическую ценность при лечении сопутствующих заболеваниях аллергическим ринитом и астмой.

В Республике Казахстан зарегистрирован Нотта-сановель (монтелукаст) в дозировках 4 мг, 5 мг и 10 мг для использования пациентами соответствующего возраста. Нотта-сановель (монтелукаст) ингибирует цистеинил-лейкотриеновые рецепторы эпителия дыхательных путей, обладая тем самым одновременно способностью предупреждения возникновения бронхоспазма, обусловленного образованием цистеинил-лейкотриена LTD₄ у пациентов с БА.

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и может усилить бронходилатацию, вызванную β_2 -адреномиметиками. Для клинической практики важным является тот факт, что кроме вышеуказанного, Нотта-сановель (монтелукаст) эффективно уменьшает проявления аллергического ринита, способствуя достижению ремиссии заболевания. Нотта-сановель является эффективным лекарственным средством для лечения сочетанной бронхиальной астмы и аллергического ринита. Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность и максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) таблеток, покрытых оболочкой, и жевательных таблеток. У взрослых при приеме натошак таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг C_{max} достигается через 3 часа. Биодоступность при приеме внутрь составляет 64%. При приеме натошак таблеток жевательных 5 мг

Стах у взрослых достигается через 2 часа. Биодоступность составляет 73%. Монтелукаст активно метаболизируется в печени. Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 CYP (3A4 и 2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Клиренс монтелукаста составляет у здоровых взрослых в среднем 45 мл/мин. После перорального приема монтелукаста 86% его количества выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% – с мочой, что подтверждает то, что монтелукаст и его метаболиты экскретируются почти исключительно с желчью. Период полувыведения Нотта-сановель у молодых здоровых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 часов.

Режим дозирования: Нотта-сановель принимается внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы Нотта-сановель следует использовать вечером.

При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента. Пациенты, страдающие БА и АР, должны принимать одну таблетку Нотта-сановель один раз в сутки вечером. Взрослым в возрасте 15 лет и старше – доза составляет одну таблетку, покрытую оболочкой 10 мг в сутки. Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет – одна жевательная таблетка 5 мг в сутки. Подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется. Дети в возрасте от 2 до 5 лет – разовая доза составляет одна жевательная таблетка 4 мг в сутки. Подбора дозировки для этого возраста не требуется. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, а также пациентам с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется. Допускается назначение Нотта-сановель одновременно с другими видами лечения БА или АР. Продолжительность лечения: минимальный срок – 2 месяца, при необходимости прием препарата может быть продлен до 12 месяцев.

На базе отделения аллергологии ГКП на ПХВ «РДЦ» г. Алматы было

проведено клиническое исследование с целью оценить эффективность и безопасность терапии Нотта-сановель в комплексной терапии сезонного аллергического ринита. Было обследовано 400 пациентов с сезонным аллергическим ринитом (300 женщин и 100 мужчин), которым проводилась комплексная терапия, включая антигистаминные препараты. Средний возраст обследованных составил 42,5 лет. Выбор пациентов для лечения препаратом Нотта-сановель являлось наличие симптомов, таких как заложенность носа, водянистые выделения из носа, чихание, зуд, утраченное обоняние, слезотечение, плохое засыпание в связи с возникшими симптомами. Лабораторно определено повышение количества эозинофилов в крови и выделениях из носа как маркера воспаления. Препарат Нотта-сановель назначался в таблетках per os по 10 мг 1 раза в день на ночь. Средняя продолжительность лечения составляла 6 месяцев. Пациенты приходили на повторный прием через 1 месяц.

Эффект от приема Нотта-сановель в комплексной терапии сезонного аллергического ринита среди всех обследованных пациентов проявился выраженным снижением симптомов в течение первого месяца назначения. Отмечалось уменьшения количества эозинофилов в крови и выделениях из носа до нормального уровня.

Препарат переносился пациентами хорошо. Аллергических реакций и индивидуальной непереносимости не было отмечено ни у одного пациента.

Таким образом, после проведенного клинического исследования можно утверждать, что клинические эффекты в плане лечения препаратом Нотта-сановель в комплексной терапии сезонного аллергического ринита подтверждают его необходимость применения в практике врача-аллерголога, а также ЛОР-врачей в качестве лечения респираторных аллергозов и в частности сезонного аллергического ринита учитывая широкую распространенность данного заболевания в РК.

*Список литературы
находится в редакции*

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 дольше, 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 простагландинов, 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: обезвоживание, сонливость, мидриаз, гиперкинезия, боль в животе.

Лечение: удаление невсосавшегося 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



Оральный аллергический синдром у детей и подростков



Розенсон Р.И.

Медицинский Университет Астана, Национальный Научный Центр
Материнства и Детства, г. Астана

Оральный аллергический синдром (ОАС) – аллергическая реакция немедленного типа, клинически ограниченная исключительно ротовой полостью, проявляющаяся зудом, болью, отеком губ, языка, неба и глотки [1–2]. Принципиально важным является то, что ОАС с патогенетической точки зрения является реакцией немедленного типа, то есть его развитие обусловлено исключительно IgE-опосредованными реакциями [3]. Другим важнейшим компонентом современного определения данного синдрома является то, что его развитие обусловлено лишь термолабильными протеинами, содержащимися в определенных овощах и фруктах, перекрестно реагирующих с пыльцевыми аллергенами, к которым исходно был сенсибилизирован больной [4].

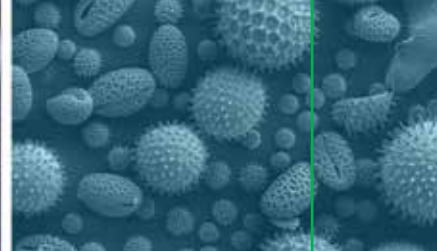
Наиболее типичным проявлением ОАС в Республике Казахстан является воспаление полости рта у больного полынным поллинозом после употребления в пищу меда, дыни, орехов, халвы или семечек. Клинический опыт показывает, что у пациентов-мигрантов из средней полосы Российской Федерации, страдающих «весенним» поллинозом и имеющих сенсибилизацию к пыльце березы, такие проявления со стороны ротовой полости чаще бывают обусловлены употреблением в пищу продуктов семейства *Rosacea* – яблок, вишни, персиков.

До сих пор в литературе нет однозначного мнения о том, какое в точности определение следует дать ОАС. Единственная страна, принявшая однозначное определение в связи с наличием общепринятого стандарта по диагностике, лечению и специфической профилактике синдрома – это Япония [5]. В связи с этим нужно вспомнить о том, как синдром был описан в аллергологической литературе в историческом аспекте. Ученые группы P.L. Amlot, впервые описавшие обусловленное

пищевыми продуктами острое воспаление полости рта в 1987 году, указывали на то, что такие проявления развивались у больных, употреблявших в пищу не только овощи и фрукты, но также и другие пищевые продукты, а после поражения ротовой полости клинические проявления могли распространяться на все тело [6]. Самым важным в этом описании являлось то, что в первоначальном варианте не было указано, что больные имели клинически выраженную пыльцевую сенсибилизацию, а в перечне причинных аллергенов перечислялись, помимо пыльцевых аллергенов, еще и рыба, яйца, морепродукты. Через год после первого описания данного синдрома итальянские исследователи С. Ortolani et al предложили ограничить термин ОАС только теми клиническими случаями, когда у больного имелась исходная пыльцевая сенсибилизация, а клинические проявления были ограничены ротовой полостью [7]. Подобные ограничения были обусловлены исключительно практическими соображениями, так как лишь у больных, соответствующих

последнему определению, удавалось добиться наиболее высоких эффектов применения специфической иммунотерапии (СИТ), что и является конечной целью лечения аллергического заболевания [8]. Наличие этой нечеткости в определениях и незнание исторических этапов описания ОАС являются причиной того, что в русскоязычной литературе к ОАС до сих пор причисляют клинические проявления, развивающиеся не только на овощи и фрукты, но также и на рыбу, яйца, орехи и бобовые.

В связи с вышесказанным с практической точки зрения следует указать, что в настоящее время является важным разделение пищевых аллергенов на две разные группы. Аллергены первой группы, во-первых, быстро всасываются из ротовой полости, во-вторых, легко расщепляются пищеварительными ферментами желудочного сока. Лечение при наличии сенсибилизации к таким аллергенам направлено в основном на возможно более полную элиминацию, и СИТ при такой сенсибилизации малоэффективна [9-10]. Аллергены второй группы, напротив,



резистентны к воздействию пищевых ферментов желудочного сока и вызывают сенсибилизацию, будучи расщепленными уже в кишечнике.

Основные различия между этими двумя типами аллергенов приведены в табл. 1.

Нами проведено анкетирование больных поллинозом, находившихся под нашим наблюдением за период с 2008 по 2013 годы. Исследования показали, что ОАС является достаточно частым состоянием, существенно снижающим качество жизни больных поллинозом. Однако в связи с недостаточной осведомленностью практических аллергологов он в нашей практике не диагностируется, так как даже не входит в имеющиеся МКБ-9 и 10. Исследования показали, что среди больных «весенним» поллинозом частота ОАС достигала 34,1% (49 случаев из 144 детей, больных поллинозом). При этом частота существенно зависела от наличия или отсутствия сопутствующей патологии ЖКТ. Так, у детей, больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце деревьев (преобладающей в нашем регионе являлась сенсибилизация к пыльце березы, 77,1% случаев), в случае наличия патологии ЖКТ оральный аллергический синдром отмечался в 1,5 раза чаще,

чем при отсутствии такой патологии ($P < 0,001$).

Такая же закономерность была нами установлена при изучении частоты ОАС у больных летне-осенним поллинозом, который в нашем регионе был обусловлен почти исключительно сенсибилизацией к аллергенам полыни и их сочетанием с другими преимущественно сорными травами. Из 237 анкетированных детей с поллинозом проявления ОАС были выявлены в 59 случаях (24,9%), причем у детей с наличием сопутствующей патологии ЖКТ они встречались в 1,4 раза чаще, чем без таковой ($P < 0,01$).

Диагностика ОАС базируется на общепринятых в аллергологической практике подходах: сборе аллергологического анамнеза, кожных аллергологических тестах, лабораторном и иммунологическом обследовании. Кожные тесты, как правило, проводятся вне периода обострения заболевания, но их информативность зависит от выявления во время сбора анамнеза предположительного типа сенсибилизации. Только при истинной пылевой сенсибилизации, обусловленной IgE-зависимыми механизмами, когда клинические проявления развиваются в пределах нескольких минут или (гораздо реже!) часов после употребления аллергена,

удается получить положительные результаты при кожно-аллергическом тестировании. Напротив, при третьем и четвертом типах сенсибилизации, когда аллергические проявления отмечаются лишь на следующий день после употребления подозреваемого продукта, результаты кожно-аллергического тестирования будут ложноотрицательными.



Таблица 1. Основные проявления сенсибилизации в зависимости от группы пищевых аллергенов

Характеристика проявлений	Пищевые аллергены первой группы	Пищевые аллергены второй группы
Преимущественный механизм первоначальной сенсибилизации	Через желудочно-кишечный тракт	Через респираторный тракт
Возраст появления первых проявлений	С раннего детства	Со школьного возраста, обычно после пубертата
Особенности клинической симптоматики	Быстрое появление желудочно-кишечных симптомов: болей, колик, тошноты, рвоты, диареи; частое сочетание с кожными и/или респираторными проявлениями	Клиника ограничена ротовой полостью: зуд неба, небольшой отек губ и чувство «инородного тела» в гортани, не доходящего до симптоматики удушья
Типичные пищевые продукты	Яйцо, молоко, орехи, рыба	Овощи и фрукты
Термостабильность	Выражена: аллергенность после кипячения не снижается	После варки аллергенность либо значительно снижается, либо полностью исчезает
Лечение	Только элиминация. Пероральная СИТ малоэффективна	Высокая эффективность пероральных методов СИТ, доступных самому больному

Наиболее достоверным методом диагностики ОАС является тест пероральной провокации. Вместе с тем, в связи с опасностью развития системной реакции автор осуществляет такие тесты только в условиях аллергологического кабинета, расположенного в детском многопрофильном стационаре с отделением интенсивной терапии. За 15 дней до этого теста больному назначается элиминационная диета с исключением предполагаемых причинных пищевых аллергенов. Этот тест, по нашим наблюдениям, гораздо информативнее, чем очень распространенные в последнее время иммуноферментные и другие лабораторные тесты, которые во многих случаях ОАС (69,7% в целом) давали ложноотрицательные результаты.

Наиболее эффективным методом купирования острых проявлений ОАС является сочетание достаточно мощных антигистаминных препаратов второго поколения (предпочтительно лишенных гепатотоксических и кардиотоксических эффектов, например, из группы цетиризинов) с антилейкотриеновыми препаратами, если симптоматика носит затяжной характер. В таких случаях мы отдаем предпочтение монтелукасту. Наконец, если симптомы ОАС развились у больного с поллинозом во время сезонного обострения, то значительное облегчение симптоматики может быть достигнуто в случае одновременного назначения ингаляционного назального кортикостероида – например, мометазона фуората.

Для профилактики ОАС применяется элиминация «виноватых» продуктов во время цветения аллергенных растений, плюс специфическая иммунотерапия в зимне-весенний период. Вместе с тем, следует учитывать, что СИТ может быть успешной только в тех доказанных случаях ОАС, когда в основе заболевания лежит реактивный механизм. Второе условие необходимости его проведения – это существенная необходимость данного пищевого продукта для ро-

ста и развития ребенка. Собственные исследования показали, что в условиях Республики Казахстан наиболее эффективным методом профилактики ОАС является сочетание традиционной инъекционной специфической иммунотерапии с пероральной СИТ на те продукты, которые вызывают обострение. При иммунологическом исследовании в подобных случаях удавалось установить, что помимо повышения уровня антигенспецифических IgG (что косвенно свидетельствовало об уменьшении синтеза общих и антигенспецифических IgE-антител с увеличением содержания «блокирующих» антител класса IgG), обусловленных переключением иммунного профиля с TH₂ на TH₁-лимфоциты, отмечалось повышение концентрации и аллергенспецифических IgA-антител.

Важным подспорьем для практического врача может явиться разработанная нами Памятка для больного с оральным аллергическим синдромом (Приложение 1).

Таким образом, в условиях Республики Казахстан у трети больных поллинозом развивается сопутствующий оральный аллергический синдром, существенно снижающий качество жизни заболевших. Лечение его проявлений может быть достаточно успешно проведено в случае сочетания антигистаминных препаратов второго поколения с антилейкотриенами на фоне тщательной элиминации, а профилактика обострений – в случае сочетания подкожной СИТ с пероральной десенсибилизацией.

Список литературы находится в редакции

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПАМЯТКА ДЛЯ БОЛЬНОГО ОРАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

1. Помните, что самые частые аллергены при Вашем заболевании:

- а. фрукты – яблоки, груши, сливы, персики, абрикосы, нектарины, вишни;
- б. овощи: морковь, сельдерей, анис, репе – томаты, зеленый сладкий перец;
- в. орехи – арахис, миндаль, грецкие;
- г. бобовые – горох, фасоль, бобы, маш;
- д. семечки, халва, казинаки, нерафинированное масло.

2. Ваши симптомы могут исчезнуть в процессе термической обработки пищи. В большинстве случаев достаточно для этого разогреть ее до 80–90% в течение 2–3 минут в микроволновой печи.

3. Если Вы убедились в том, что Ваши симптомы обусловлены именно употреблением данной пищи, прекратите ее прием вплоть до точной диагностики у аллерголога.

4. Если проявления обусловлены орехами, то прекращение употребления должно быть полным. Аллергия на орехи может быть опасна для Вашей жизни!





Место антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита



Супрун Э.В., Пиминов А.Ф.

Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Аллергические заболевания представляют собой актуальную проблему современности, значение которой в будущем будет только возрастать [19, 27]. Одним из них является аллергический ринит – интермиттирующее или постоянное воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, вызываемое причинно-значимым аллергеном. Клинически аллергический ринит (АР) проявляется назальными симптомами: отек, затруднение носового дыхания, гиперсекреция и выделения из носа, зуд и жжение в полости носа. Согласно статистическим данным, около 25% населения Украины имеют аллергические заболевания, среди них у 3–5% отмечают круглогодичный АР. При этом часто приходится сталкиваться с уже осложненным ринитом (синусит, бронхиальная астма): у 80% больных бронхиальной астмой (БА) диагностируется АР, в то же время БА развивается у 50% пациентов с АР [3, 11, 12]. Поэтому достижение и поддержание контроля за симптомами АР является одной из важных задач современной медицины и фармации.

Классификация

Проблемами классификации и рационального лечения различных форм АР занимаются коллективы международных экспертов, что отражено в Программе ВОЗ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) от 2008 г. [11,12], Соглашении Конгресса (2006 г.) [4] Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) [1] и Протокола оказания медицинской помощи больным с АР (далее – Протокол). В соответствии с рекомендациями современного соглашения ЕААСИ/ARIA и Протокола АР подразделяется на:

- **интермиттирующий (ИАР):**
 - пыльцевой;
 - грибковый;
- **персистирующий (ПАР):**
 - бытовой;
 - эпидермальный;
 - пищевой.

ИАР – заболевание, при котором симптомы беспокоят больного менее

4 дней в неделю или менее 4 нед в год. ПАР считают заболеванием, при котором симптомы отмечают более 4 дней в неделю или более 4 нед в год. Причиной ИАР является сезонное появление аллергенных частиц в воздухе (пыльца растений, споры простейших грибов), для ПАР наиболее значимые аллергены – клещи домашней пыли и перхоть домашних животных.

Выделяют **варианты течения АР** [21]:

- по тяжести – легкое; среднетяжелое; тяжелое течение;
- по наличию осложнений – неосложненный и осложненный.

При **легком течении АР** не установлено явного отрицательного влияния на общее состояние пациентов, трудоспособность или отдых, то есть не нарушаются сон и дневная активность, работоспособность, занятия спортом и обучение в школе, поэтому прием лекарственных средств требуется эпизодически. **Средне-**

тяжелое течение АР отличается более выраженными симптомами, которые устраняются при курсовом применении соответствующих лекарственных средств. При **тяжелом течении АР** отмечаются нарушение сна и дневной активности, что мешает занятиям спортом, снижение работоспособности и успеваемости в школе. При этом применение лекарственных средств не влияет (или влияет незначительно) на клинические проявления и не улучшает качество жизни больных, возможно развитие осложнений.

В основе **патогенеза АР** лежат реакции гиперчувствительности немедленного типа (по Джеллу-Кумбсу), главную роль в которых реализуют специфические иммуноглобулины – IgE. Пусковым моментом – контакт между причинным аллергеном и слизистой оболочкой носа, при этом за счет дегрануляции тучных клеток развивается клиническая ранняя фаза реакции и запускается

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОВ

процесс последующего аллергического воспаления. После однократного воздействия аллергена признаки аллергического воспаления могут продолжаться несколько дней.

Клинические проявления АР [21,22] характеризуются 4 классическими назальными симптомами (возможно наличие только нескольких из перечисленных):

- щекотание в носу;
- приступообразное чихание;
- водянистые выделения из носа (ринорея);
- заложенность носа.

К назальным симптомам нередко присоединяются глазные симптомы (зуд, слезотечение, проявления конъюнктивита) и общие: головная боль, снижение обоняния, реже – ощущение распирания и боли в придаточных пазухах носа, ухе, снижение слуха, изменение голоса, частые фаринготрахеиты, снижение внимания и работоспособности. Характерен вид больного, растирающего кончик носа ладонью (симптом называют «аллергический салют»). При ос-

мотре у пациентов часто выявляют классические симптомы, такие как приоткрытый рот, темные круги под глазами, возникающие из-за стаза в периорбитальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания («аллергические очки»), «шмыганье» носом и покраснение кожи вокруг крыльев носа. Тяжесть заболевания и степень клинических проявлений зависят от концентрации аллергена и его структурной принадлежности [2]. Часто единственной жалобой может быть заложенность носа, из-за чего возникают проблемы в носоглотке и появляются храп, отит, сухой кашель (преимущественно в утренние часы), носовые кровотечения у детей. Часто пациенты с АР жалуются на повышенную утомляемость, головную боль, учащенное сердцебиение и повышенное потоотделение. Выделения из носа при АР преимущественно слизистые. Характерными бывают утренние приступы заложенности и выделений из носа. Могут отмечать также дисфункцию слуховой трубы и синуситы.

При тяжелом течении у некоторых больных определяется скрытый бронхоспазм. У 30-70% больных с АР развивается бронхиальная астма.

Дифференциальная диагностика

Некоторые другие состояния могут вызвать симптомы, аналогичные АР [19,21]. К ним относятся неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (англоязычная аббревиатура – NARES), который может быть первым проявлением непереносимости препаратов пиразолонового ряда, а также ринит при эндокринных, профессиональных заболеваниях, последствиях инфекционных заболеваний, побочные эффекты при приеме препаратов, в частности злоупотребление сосудосуживающими каплями (деконгестантами) – медикаментозный ринит. При установлении диагноза АР следует проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как идиопатический ринит, полипозный риносинусит, хронический синусит,

Таблица. Отличительные признаки инфекционных и аллергических ринитов

1. Симптомы		
Инфекционный ринит	Аллергический ринит	
	«Чихальщики»	«Блокадники»
Для дифтерийного насморка характерны слизисто-сукровичные выделения из носа, выраженный дерматит в преддверии носа, отсутствие эффекта от обычного лечения. Гриппозному насморку свойственны геморрагии, вплоть до обильного носового кровотечения	<ul style="list-style-type: none">• Чихание (обычно приступами)<ul style="list-style-type: none">• Выделения из носа• Зуд в полости носа• Заложенность (умеренная)• Суточный ритм (симптомы усиливаются днем)• Часто сочетается с конъюнктивитом	<ul style="list-style-type: none">• Чихание редко• Густая слизь стекает в носоглотку• Отсутствие зуда• Заложенность носа (значительная)• Постоянство симптомов в дневное и ночное время
2. Анамнез		
Отсутствует связь с причинно-следственным аллергеном	<ul style="list-style-type: none">• Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям<ul style="list-style-type: none">• Отягощенный собственный аллергологический анамнез• Наличие связи обострения заболевания с причинно-значимым аллергеном<ul style="list-style-type: none">• Положительный эффект элиминации	
3. Обследование оториноларинголога – риноскопия, проведение риноцитограммы		
Преобладание нейтрофилов	Преобладание эозинофилов	
4. Определение уровня общего и специфических IgE		
Не повышены	Повышены	
5. Проведение кожных проб со стандартными аллергенами		
Неинформативна	Высокоинформативна	



муковисцидоз, болезнь Вегенера, доброкачественные и злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. Все это подчеркивает важность тщательного обследования у пациентов с симптомами ринита, так как у одного больного возможно наличие нескольких заболеваний, требующих различного подхода. Отличить симптомы АР и инфекционного ринита бывает затруднительно, так как даже среди пациентов с АР выделяют две условные группы по выраженности основных симптомов: «чихальщики» и «блокадники». В этом случае следует учитывать ряд клиничко-анамнестических и лабораторных признаков (табл.).

Особенности АР у детей [10, 13, 15]. Отмечаются стертые признаки ринита или риносинусита (особенно в дошкольном возрасте), без классических приступов чихания и обильных выделений из носа на фоне затруднения носового дыхания из-за отека носовых раковин и щекотания в носу. У детей школьного возраста возможно такое же течение АР, как и у взрослых. Часто выявляют присоединение вторичной инфекции, при этом типичные признаки АР изменяются, что может затруднять установление диагноза. Также у детей АР часто сочетается с аденоидитом, что способствует вторичному инфицированию синусов, а также с аллергическими проявлениями в гортани (особенно уязвимы ткани пространства, расположенного под голосовыми складками). Именно у маленьких детей на фоне АР может возникнуть такое опасное заболевание, как подскладочный ларингит (круп).

Лечение

Согласно современному соглашению ЕААС/ARIA и Протоколу лечение АР, как и других аллергических заболеваний, включает четыре основных направления [23, 26]:

- 1) образование пациентов;
- 2) элиминационная терапия;
- 3) фармакотерапия;
- 4) специфическая иммунотерапия (СИТ) аллергенами.

Все эти позиции осуществляются только врачами, причем позиция 4 –

исключительно аллергологами. Ведущие специалисты мира считают, что терапия АР должна быть комбинированной и включать как СИТ аллергенами, так и фармакотерапию, при этом в зависимости от течения заболевания у конкретного больного, его тяжести и давности последовательность компонентов лечения должна меняться.

Комбинированная терапия АР включает следующие направления [8,17]:

- **элиминационная терапия** – полная или частичная, которую проводить при активном АР обычно очень сложно. Перспективными считают средства для смывания аллергенов со слизистой оболочки носа;
- **лечение антимадиаторными средствами** в острый период АР (очень важно при интермиттирующем АР) – в первую очередь антигистаминными препаратами;
- **противовоспалительная терапия** – наиболее эффективны топические глюкокортикостероиды (ТГКС);
- **начальная фаза СИТ** на фоне снижения интенсивности фармакотерапии – особенно при ПАР (вне сезона цветения пыльцы);
- **образовательные программы для пациентов** и элиминация значимых аллергенов должны обязательно входить в схемы лечения больных АР любой формы и степени тяжести.

В Протоколе рекомендуется в сезон цветения пыльцы при ИАР применять неседативные антигистаминные препараты (АГП), кромоны. При **среднетяжелом или тяжелом** течении – ИГКС [2, 9], которые можно сочетать с антигистаминными препаратами. Вне сезона цветения пыльцы пациентам рекомендуется проведение СИТ различными методами. При **легком течении** ПАР и выявлении ограниченного круга аллергенов назначают СИТ на фоне (при необходимости) предварительной терапии АГП и ИНГКС. При **среднетяжелых и тяжелых формах** ПАР применя-

ют ИНГКС, АГП и СИТ аллергенами с обязательной оценкой ее эффективности. В случае неэффективности СИТ продолжают только фармакотерапию. При **осложненных формах** АР показано комплексное лечение.

В основе АР лежит IgE-опосредованная аллергическая реакция первого типа на повторный контакт с аллергеном с развитием аллергического воспаления [17, 25]. Главными «действующими лицами» аллергического воспаления, которые определяют раннюю и позднюю фазы воспаления, выступают тучные клетки, эозинофилы, базофилы, лимфоциты и эндотелиальные клетки. При первом попадании в организм значимых аллергенов происходит выработка аллергенспецифического IgE (например, к клубнике), фиксирующегося на высокоаффинных рецепторах тучных клеток (тканевых базофилах), локализованных в слизистой оболочке носа, – это иммунологическая стадия. При повторном контакте с этим аллергеном наступает его связывание с IgE, фиксированным на тканевых базофилах, что запускает активацию и последующую дегрануляцию тучных клеток с выделением в межклеточное вещество огромного количества медиаторов аллергии и воспаления – гистамина, лейкотриенов, простагландинов, брадикинина, тромбоцитарного фактора и др. Именно эти медиаторы и способствуют развитию симптомов острого ринита. Новый контакт с аллергеном только усиливает активность аллергического воспаления. Поэтому остро развившееся воспаление имеет все шансы приобрести затяжной и даже хронический характер.

Таким образом, ключевым звеном в развитии аллергического воспаления являются указанные медиаторы, в первую очередь гистамин. Этот медиатор способен оказывать влияние на дыхательные пути (вызывая отек слизистой оболочки носа, бронхоспазм, гиперсекрецию слизи), кожу (зуд, уртикарно-гиперемическую реакцию), желудочно-кишечный тракт (кишечные колики, стимуляцию желудочной секреции), сердечно-со-

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОВ

Алгоритм беседы провизора с посетителем аптеки



судистую систему (расширение капилляров, повышение проницаемости сосудов, гипотензию, нарушение сердечного ритма), гладкие мышцы (спазм).

Следует также обратить внимание на результаты многочисленных исследований, которые показали, что у больных с аллергией в организме отмечен постоянный уровень минимального персистирующего воспаления [22, 27]. Минимальное персистирующее воспаление (Minimal Persistent Inflammation – MPI) определяют как воспалительный процесс, который постоянно происходит (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию низких доз аллергенов. MPI характеризуется инфильтрацией тканей воспалительными клетками (эозинофилами и нейтрофилами), а также экспрессией (активацией) молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). Установлено, что ICAM-1 является рецептором для 90% риновирусов, которые используют межклеточные адгезивные молекулы для пенетрации (проникновения) в эпителиальные клетки человека. Это в значительной степе-

ни объясняет склонность больных аллергией к частым острым респираторным вирусным инфекциям. Образуется замкнутый круг – с одной стороны, у пациентов с атопией повышен уровень ICAM-1, что приводит к повышению риска развития ОРВИ, а с другой – при ОРВИ уровень ICAM-1 также повышается, что не только увеличивает выраженность симптомов, обусловленных гистамином, но и усугубляет риск развития осложнений.

В настоящее время установлено, что для пациентов, склонных к АР, характерны особенности иммунного ответа, обуславливающие частое развитие осложнений. Снижение синтеза интерферона- γ (ИФН- γ) способствует снижению противовирусной и противомикробной защиты. Также у пациентов с аллергией некоторые вирусы изменяют активность ICAM-1 и тем самым повышают свою способность проникать в клетки респираторного эпителия, что повышает вероятность развития инфекции, способствуют проявлению дополнительных аллергических реакций и существенно повышают риск развития бронхиальной астмы [3]. При этом воспаление и сен-

сибилизация, играя огромную роль в патогенезе, никак не проявляются, но обязательно присутствуют при аллергическом заболевании. Поэтому такие аллергические заболевания, как АР и БА, даже в период клинической ремиссии следует рассматривать как хронические воспалительные заболевания, а пациенты должны получать также противовоспалительную терапию [23,27].

АГП отводится важное место в лечении больных с АР, так как в развитии АР значительную роль играет **гистамин** [6,18]. Наиболее важным в механизме действия АГП считается блокирование H_1 -рецепторов клеточных мембран по принципу обратной конкуренции с гистамином. При этом гистамин, высвобождаемый в результате в очаге аллергического воспаления, не имеет возможности связываться с заблокированным H_1 -рецептором и поддержать или развить данный процесс. При этом активность воспалительного процесса в очаге снижается и создаются условия для выздоровления пациента и ремиссии аллергического заболевания (см. Алгоритм беседы провизора с посетителем аптеки) [28].



Первые антигистаминные препараты стали доступными для клинического применения более 60 лет назад. С тех пор они остаются одной из наиболее широко применяемых из научно обоснованных групп противоаллергических лекарственных средств. Применение **АГП I поколения** ограничивается их седативными и антихолинергическими эффектами; кроме того, короткий период полувыведения не способствует их применению при АР. Эти препараты, достаточно эффективно блокируя H_1 -гистаминовые рецепторы, не оказывают противовоспалительного действия. Кроме того, они вызывают сонливость, головокружение, нарушают координацию. К АГП I поколения быстро развивается привыкание и уже через неделю требуется изменение лечения. Важно помнить, что АГП I поколения обладают также М-холинолитическим эффектом, следовательно, вызывают сухость слизистых оболочек и ухудшают отхождение и без того вязкой мокроты, поэтому нежелательны для пациентов с АР, поллинозом, обструктивным бронхитом. АГП I поколения нельзя использовать у больных БА (так как, увеличивая вязкость мокроты, эти препараты усиливают обструкцию бронхов, ухудшая тем самым течение заболевания) и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку некоторые АГП I поколения вызывают удлинение интервала Q-T.

Более новые **АГП II поколения** оказались эффективнее в уменьшении выраженности таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея, заложенность носа. Также пероральные АГП уменьшают проявление неназальных симптомов (конъюнктивит, крапивница и атопический дерматит), нередко сопутствующих АР. Экспериментальные работы некоторых авторов продемонстрировали дополнительное влияние новых АГП на высвобождение медиаторов (лейкотриенов и гистамина), местный приток воспалительных клеток и аллергениндуцированную ICAM-1 экспрессию на эпителиальных клетках как на ранней, так и на поздней стадиях после проведения назальной провокационной про-

бы, то есть блокаторы H_1 -рецепторов II поколения способны подавлять как раннюю, так и позднюю фазы аллергического ответа. H_1 -антагонисты II поколения оказывают быстрое воздействие (от 20 мин до 2 ч) и имеют продолжительность действия до 12–24 ч (кроме акривастина с более коротким действием) при приеме 1 раз в сутки.

Однако некоторые АГП II поколения имеют ограничения по сочетанному применению с другими лекарственными средствами (кетоназол, макролиды и др.), а также с определенными продуктами питания (из-за метаболизма через P450) [7,14]. Большинство АГП представляют собой пролекарства, которые после поступления в организм человека подвергаются метаболизму с высвобождением активных конечных продуктов, оказывающих основное фармакологическое действие – блокаду H_1 -рецепторов. В случае нарушения метаболизма лекарственного средства происходит накопление исходного продукта, что может сопровождаться нежелательными эффектами [16]. Именно это произошло с терфенадином и астемизолом, которые при превышении рекомендованных терапевтических доз или при нарушении метаболизма вследствие поражения печени или сопутствующем приеме препаратов, угнетающих активность ферментов цитохрома P450, участвующих в превращении указанных пролекарств в конечные метаболиты, вызывали нарушения сердечного ритма, в некоторых случаях закончившиеся смертельным исходом.

Именно поэтому была поставлена задача по совершенствованию АГП II поколения [5]. Оптимальным направлением исследований по улучшению профиля этих препаратов стало создание препаратов на основе фармакологически активных конечных метаболитов препаратов II поколения, которые должны были сохранить все их преимущества и не оказывать побочного действия на сердечно-сосудистую систему, а также не взаимодействовать с лекарственными препаратами, угнетающими систему цитохрома P450.

Одним из наиболее эффективных и безопасных антигистаминных препаратов последнего поколения, крайне незначительно подвергающимся метаболизму, является цетиризин [18,24]. Он широко применяется в лечении АР у взрослых и детей до настоящего времени. Его эффективность и безопасность доказаны результатами многих исследований и подтверждены многолетним опытом клинического применения. Препарат является селективным антигистаминным средством, обладает высокой аффинностью к H_1 -гистаминовым рецепторам. За счет своего двойного действия (антигистаминного/противовоспалительного и влияния на экспрессию ICAM-1) цетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает противозудное и противовоспалительное действие, уменьшает заложенность носа. Важнейшей целью фармакотерапии АР является 24-часовой контроль симптомов заболевания при однократном суточном приеме препарата – цетиризин соответствует этому требованию: начало эффекта наступает уже через 20 мин и продолжается более суток. Применять цетиризин можно длительно, при необходимости – несколько месяцев. Цетиризин практически не вызывает сонливости, не увеличивает вязкости бронхиального секрета, что важно для пациентов с БА и сопутствующими заболеваниями дыхательных путей.

Возможность длительного приема цетиризина у детей [15], склонных к АР и часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями, особенно полезна в случае гиперплазии аденоидных вегетаций (аденоидов), поскольку у 30–40% детей раннего возраста именно аллергическое воспаление стимулирует их чрезмерное стремительное увеличение уже к 2-летнему возрасту, выходящее за пределы физиологической гиперплазии. Таким больным для улучшения носового дыхания необходим более длительный прием АГП последнего поколения (в течение 2–3 мес), способных не только контролировать симптоматику ринита (зуд, чиханье, ринорея), но и глобально

уменьшать выраженность отечно-воспалительных реакций со стороны лимфоидной ткани. Именно аллергическое воспаление является причиной продолженного роста аденоидных вегетаций у детей, перенесших удаление аденоидов (аденотомию). Поэтому если больным с АР проводят такие вмешательства (по строгим показаниям), то в послеоперационный период целесообразно назначение 2-3-недельного лечения АГП последнего поколения с выраженным противоотечным эффектом.

В Казахстане зарегистрирован препарат **Цетрин®** («Др. Редди'с Лабораторис Лимитед»), активным веществом которого является блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов и конкурентный антагонист гистамина цетиризин, – один из наиболее эффективных и безопасных АГП последнего поколения, который облегчает течение аллергических реакций, оказывает противоотечное и противовоспалительное действие, уменьшает заложенность носа [20]. Начало эффекта наступает уже через 20 мин и продолжается более суток. Применять **Цетрин®** можно длительно. Препарат практически не вызывает сонливости, не увеличивает вязкости бронхиального секрета. Показаниями к применению **Цетрина®** служат назальные симптомы сезонного и хронического аллергического ринита (ринорея, зуд в носу, чихание); неназальные симптомы, связанные с конъюнктивитом; зуд, крапивница различных типов, включая хроническую и идиопатическую крапивницу.

Цетрин® выпускается в форме таблеток и сиропа. Рекомендуемая доза детям в возрасте 6-12 лет – по ½ таблетки (5 мг) 2 раза в сутки, детям старше 12 лет и взрослым – по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки. Сироп принимают независимо от приема пищи, рекомендуемая доза для детей в возрасте 2-6 лет составляет 2,5 мг (2,5 мл) 1 раз в сутки, детей старше 6 лет и взрослых – 10 мг (10 мл) 1 раз в сутки, максимальная суточная доза для взрослых – 20 мг.

Таким образом, лечение пациентов с АР является актуальной и весьма непростой задачей. Этим пациентам требуется комплексная терапия с обязательным включением АГП последнего поколения на протяжении не менее 7-10 дней. **Цетрин®** может быть рекомендован для лечения АР, поскольку позволяет добиться полноценного контроля за всеми симптомами аллергии.

Список литературы находится в редакции

Пройти тест

Выделите признаки, позволяющие отличить аллергический ринит от инфекционного:

- жалобы пациента
- связь заболевания с причинно-следственным аллергеном
- наличие характерных внешних признаков
- комплекс клинико-анамнестических и лабораторных признаков

В современные схемы лечения аллергического ринита не входит:

- образование пациентов
- лечебная физкультура
- элиминационная терапия
- фармакотерапия
- специфическая иммунотерапия (СИТ) аллергенами

В основе аллергического ринита лежит:

- идиосинкразия к табачному дыму
- IgE-опосредованная аллергическая реакция первого типа
- воспаление слизистой оболочки носа
- искривление носовой перегородки

Наиболее важным в механизме действия АГП считается:

- блокирование α -адренорецепторов клеточных мембран
- блокирование H_1 -рецепторов клеточных мембран по принципу обратимой конкуренции с гистамином
- блокирование H_2 -рецепторов клеточных мембран по принципу обратимой конкуренции с гистамином

В развитии аллергического воспаления гистамин не способен оказывать влияние на:

- дыхательные пути (вызывая отек слизистой оболочки носа, бронхоспазм, гиперсекрецию слизи)
- кожу (зуд, уртикарно-гиперемическая реакция)
- желудочно-кишечный тракт (кишечные колики, стимуляция желудочной секреции)
- сердечно-сосудистую систему (расширение капилляров, повышение проницаемости сосудов, гипотензия, нарушение сердечного ритма)
- скелетные мышцы (судороги)

АГП I поколения вызывают такие побочные эффекты как:

- возбудимость, утомляемость, нарушения сна
- сонливость, нарушение координации, М-холинолитический эффект, привыкание
- гипотония, бессонница, язвеногенное действие
- бессонница, депрессия, гипогликемия

При приеме АГП I поколения допускается:

- выполнение работ, требующих концентрации внимания, быстроты реакции, четкой координации движений
- вождение автомобиля
- прием алкоголя
- выполнение обычной физической нагрузки
- 24-часовой контроль симптомов АР возможен при приеме 1 раз в сутки:
- АГП I поколения
- антимедиаторных средств
- топических глюкокортикостероидов
- АГП II поколения

Укажите эффекты, нехарактерные для цетиризина:

- предупреждение развития и облегчение течения аллергических реакций
- противоотечное и противовоспалительное действие
- уменьшение заложенности носа
- снижение артериального давления

Цетрин®

Цетиризин

Антигистаминный препарат
системного, пролонгированного
действия

Показания к применению

- ➔ сезонный и круглогодичный ринит
- ➔ атопическая бронхиальная астма в составе комплексной терапии
- ➔ аллергический конъюнктивит
- ➔ ангионевротический отек
- ➔ аллергический дерматит
- ➔ сенная лихорадка
- ➔ крапивница

Перед назначением и применением
изучите инструкцию по медицинскому применению.



Способ применения:

Цетрин назначается внутрь, независимо от приема пищи. Взрослым и детям старше 6 лет назначается однократно по 10 мг или по 5 мг 2 раза в сутки.



РК – ЛС-5№ 003698 от 15.05.12
Разрешение № 3783 от 31.10.2012г.

Торговое название

Цетрин®

Международное непатентованное название

Цетиризин

Фармакотерапевтическая группа

Антигистаминные препараты системного действия. Производные пиперазина.

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество - цетиризина гидрохлорид 10 мг и вспомогательные вещества.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема препарата внутрь максимальная концентрация (C_{max}) цетиризина в плазме достигается в пределах 1 часа. Прием препарата с пищей не влияет на величину абсорбции.

Связывание с белками плазмы составляет 93%.

Проникает в грудное молоко.

В небольших количествах метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивного метаболита. Не кумулирует. 3/4 препарата выводится в неизменном виде почками и около 10% - с каловыми массами.

Фармакодинамика

Цетрин – селективный антагонист периферических гистаминовых H₁-рецепторов, карбоксилированный метаболит гидроксизина, блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, препарат пролонгированного действия. Оказывает противоаллергическое действие, ингибируя позднюю фазу миграции клеток, участвующих в воспалительной реакции (в основном, эозинофилов). Снижает экспрессию молекул адгезии. Имеет незначительную антихолинергическую и антисеротониновую активность. Цетрин подавляет кожные реакции у больных с холодовой крапивницей и дермографизмом.

Показания к применению

- ➔ сезонный и круглогодичный ринит
- ➔ аллергический конъюнктивит
- ➔ крапивница
- ➔ сенная лихорадка
- ➔ аллергический дерматит
- ➔ ангионевротический отек
- ➔ атопическая бронхиальная астма в составе комплексной терапии

Способ применения и дозы

Цетрин назначается внутрь, таблетки запивают 200 мл воды, независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 6 лет назначается однократно по 10 мг или по 5 мг 2 раза в сутки.

Максимальная суточная доза – 10 мг. Рекомендованную суточную дозу превышать нельзя.

Продолжительность лечения определяется индивидуально и обычно составляет 2 – 3 недели. При сезонном аллергическом рините – 3 – 4 недели, при кратковременном воздействии пылицы – 1 неделя.

Побочные действия

- ➔ сухость во рту, тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея,
- ➔ сонливость, утомляемость, головокружение, головная боль, мигрень, снижение вкусовой чувствительности, раздражительность, возбудимость, депрессия, агрессивные реакции, судороги, галлюцинации, мертворождение
- ➔ фарингит, ларингит, носовое кровотечение

- ➔ ангионевротический отек, сыпь, крапивница, зуд
- ➔ бронхоспазм, кашель
- ➔ тахикардия
- ➔ повышает уровень АЛТ/АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина
- ➔ нарушение мочеиспускания

Противопоказания

- ➔ повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- ➔ беременность и период лактации
- ➔ детский возраст до 6 лет
- ➔ тяжелая степень хронической почечной недостаточности

Лекарственные взаимодействия

Фармакокинетического взаимодействия с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, диазепамом и глипизидом не обнаружено.

Совместное назначение с теофиллином (400 мг/сут) привело к 16% снижению общего клиренса цетиризина (кинетика теофиллина не изменилась).

Особые указания

Применение у больных с нарушенной функцией печени
Взрослым и детям старше 12 лет с нарушенной функцией печени ежедневную дозу препарата можно снизить до 5 мг один раз в сутки. Также у больных в возрасте от 6 до 11 лет рекомендуемая ежедневная доза составляет 5 мг один раз в день. Больным в возрасте от 2 до 5 лет с нарушенной функцией печени назначать цетиризин не рекомендуется.

Применение у больных с нарушенной функцией почек
Взрослым и детям старше 12 лет со сниженной функцией почек или больным, находящимся на гемодиализе ежедневную дозу препарата можно снизить до 5 мг один раз в сутки. Также больным в возрасте от 6 до 11 лет с нарушенной функцией почек рекомендуется ежедневная доза – 5 мг один раз в день. Больным в возрасте от 2 до 5 лет с нарушенной функцией почек назначать цетиризин не рекомендуется.

Применение у больных пожилого возраста

У больных пожилого возраста часто нарушена функция почек.

Поэтому в дальнейшем доза подбирается индивидуально и возможно будет необходимость в контроле функции почек.

При одновременном приеме с алкоголем возможно появление чувства тревоги и снижение активности ЦНС.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

С осторожностью назначают препарат пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат может вызывать сонливость.

Передозировка

Симптомы: сонливость, беспокойство, повышенная раздражительность, задержка мочи, тахикардия, сухость во рту, запор.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием активированного угля, проводят симптоматическую терапию.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту

Представительство компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед»

в Республике Казахстан:

050057 г. Алматы, ул. 22 линия, 45,

тел.: +7 727 394 16 99, 394 16 89

факс: 394 12 94 (110)

info@drreddys.kz

Риск возникновения случаев легочной эмболии повышается при бронхиальной астме

В ходе нового исследования ученые из Департамента терапии заболеваний дыхательной системы при Академическом медицинском центре (Department of Respiratory Medicine, Academic Medical Centre) в Амстердаме, Нидерланды, доказали, что бронхиальная астма (БА), как и другие хронические воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, стимулирует коагуляцию и повышает риск возникновения венозной тромбоэмболии. Результаты этого исследования опубликованы в «European Respiratory Journal».

Его участниками стали 648 пациентов с БА в возрасте 18-88 лет. У 365 из них (средний возраст – 50 лет) наблюдалась умеренная или легкая форма заболевания, у 283 (средний возраст – 51 год) – тяжелая форма заболевания. Все они отвечали на вопросы анкеты о наличии случаев тромбоза глубоких вен и легочной эмболии в прошлом, протекании БА, применении лекарственных препаратов, присутствии дополнительных факторов риска. При оценке результатов исследователи принимали во внимание пол участников, их индекс массы тела, статус курения, объем форсированного выдоха и жизненную емкость легких. В ходе исследования (31 889 человеко-лет) учеными диагностировано 35 случаев венозной тромбоэмболии (16 случаев тромбоза глубоких вен

и 19 – легочной эмболии). Средний возраст их возникновения составил 39 лет (20-63 года). Частота возникновения инцидентов легочной эмболии у пациентов с тяжелой формой БА составила 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,42-1,44), у пациентов с легкой формой БА и БА умеренной тяжести – 0,33 (95% ДИ 0,07-0,60), в общей популяции – 0,18 (95% ДИ 0,03-0,33) на 1000 человеко-лет. Ученые установили, что тяжелая форма БА и пероральный прием кортикостероидов являются независимыми факторами риска возникновения легочной эмболии (относительный риск 3,33 (95% ДИ 1,16-9,93) и 2,85 (95% ДИ 1,09-7,30) соответственно). Взаимосвязи между тромбозом глубоких вен и БА не выявлено. Однако исследователи обратили внимание на то, что фактором риска развития тромбоза глубоких вен являются избыточная масса тела и ожирение (ОР 1,09; 95% ДИ 1,01-1,16).

Авторы исследования отмечают, что данная работа имеет некоторые ограничения. Так, данные о случаях венозной тромбоэмболии получены из анкет, заполняемых участниками, и могли содержать неправдивые сведения. Однако подтверждений наличия необъективных исходных данных ученые не приводят.

Учитывая относительно молодой возраст возникновения первых случаев венозного тромбоза среди пациентов с БА, ученые рекомендуют врачам с настороженностью относиться к таким больным, особенно тем, кто дополнительно применяет кортикостероиды, с целью своевременного предотвращения наступления серьезных осложнений.

Юлия Котикович
Издательство «МОРИОН»



Какие средства гигиены опасны для здоровья детей?

Практически повсеместно используемые компоненты гигиенических средств, в том числе разрешенных для детской гигиены, могут быть опасны для здоровья детей. Американские ученые выявили, что продукция, содержащая такие вещества, как триклозан и парабены, приводят к сенсibilизации организма ребенка, повышая риск развития пищевой аллергии и изменений со стороны реактивности верхних дыхательных путей.

Напомним, парабены представляют собой класс химических соединений, обладающих бактерицидным и фунгицидным свойствами. Триклозану свойственен широкий спектр антимикробного действия,

Они изучали данные о 10 348 пациентах (из них 859 – дети в возрасте 8-16 лет), полученные в ходе Государственной экспертизы здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey) в США в 2005-2006 гг. Биомаркером контакта с триклозаном и парабенами служило выявление их в моче испытуемого. О сенсibilизации к воздушным или пищевым аллергенам говорили, если в сыворотке крови участника исследования отмечали повышенный уровень ($\geq 0,35$ кЕд/л) хотя бы 1 специфического иммуноглобулина (Ig E) к соответствующему аллергену.

После выравнивания по возрасту, полу, расовой и этнической принадлежности, уровню креатинина в моче и социально-экономическим факторам были получены такие результаты: риск сенсibilизации к воздушным аллергенам значительно возрастает при повышении в моче концентраций триклозана, пропил- и бутилпарабена. Вероятность развития аллергии



в том числе в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов. Благодаря высокой эффективности и низкой стоимости триклозан и парабены широко используются в качестве консервантов и антисептиков в косметических и гигиенических средствах – от шампуней и антиперспирантов до зубной пасты. При этом потенциальное вредное влияние парабенов обсуждается в последнее время достаточно активно: говорят об их накоплении в опухолевых образованиях молочной железы, а также слабой эстрогеноподобной активности. Тем не менее парабены разрешены к использованию в ЕС в концентрации до 0,4% от общей массы продукта, а триклозан – до 0,5% (в медицинских дезинфицирующих средствах – до 1%).

Джессика Сэвейдж (Jessica Savage) и ее коллеги из отделения аллергии и клинической иммунологии при Университете Джона Хопкинса (Johns Hopkins Division of Allergy and Clinical Immunology), Балтимор, США, опубликовали результаты своего исследования в онлайн-версии журнала «Journal of Allergy and Clinical Immunology».

при контакте с триклозаном достоверно возрастала у пациентов из 3-го терциля по сравнению с лицами из 1-го терциля на 73% (отношение шансов (ОШ) 1,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,69; $p=0,02$); при контакте с пропилпарабеном – в 2 раза (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,12-3,74; $p=0,02$), с бутилпарабеном – на 55% (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,02-2,33; $p=0,02$). Наиболее показательны результаты в отношении пищевой аллергии – ее вероятность достоверно возрастала в 3,9 раза у тех пациентов мужского пола, в моче которых были выявлены высокие концентрации триклозана.

Авторы исследования полагают, что нельзя исключить вероятность того, что лица, склонные к аллергии, чаще используют гигиенические средства с антибактериальными компонентами. Тем не менее, результаты исследования вполне согласуются с высказанной ранее теорией о необходимости контакта детского организма с определенным спектром непатогенных микроорганизмов для «созревания» иммунной системы и верного формирования иммунного баланса.

Алина Жигунова

© Denisnata/Dreamstime.com/Dreamstock.ru

Восприимчивость к простуде связали с длиной теломер

Частая заболеваемость ОРВИ оказалась связана с короткими теломерами клеток иммунной системы человека. К таким выводам пришла группа американских ученых из Университета Карнеги-Меллон (Carnegie Mellon University), сообщает Medical Xpress. Результаты работы исследователей опубликованы в Journal of the American Medical Association.

Теломерами называют концевые участки хромосом, выполняющие защитную функцию. Теломеры укорачиваются при каждом делении клетки, поскольку фермент ДНК-полимераза не может синтезировать соответствующий участок ДНК. Это явление называется концевой недорепликацией и является одним из факторов старения.

Ранее другой группе ученых удалось доказать, что уменьшение длины теломер с возрастом связано с повышением риска возникновения инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у пожилых людей. Однако связь длины теломер с восприимчивостью к инфекционным заболеваниям у молодежи и людей среднего возраста до сих пор не была изучена.

Чтобы проверить, влияют ли теломеры на частоту возникновения ОРВИ, исследователи отобрали 152 здоровых человека в возрасте от 18 до 55 лет. Ученые определили длину теломер Т-лимфоцитов, полученных у добровольцев. После этого участников исследования поместили в отдельные комнаты и заразили ОРВИ при помощи назального спрея с риновирусом. Медики наблюдали за добровольцами в течение пяти дней.

В результате эксперимента 69 процентов участников исследования оказались носителями рино-



вируса, а еще 22 процента заболели. Сравнив эти показатели с ранее полученными данными о длине теломер добровольцев, ученые пришли к выводу, что люди, чьи Т-клетки обладают короткими концевыми участками хромосом, имеют повышенный риск возникновения ОРВИ.

«Возможно, что появление укороченных теломер у некоторых людей обусловлено рядом генетических факторов. С другой стороны, возможно, что короткие теломеры ухудшают способность Т-клеток бороться с инфекционными заболеваниями», – пояснил один из авторов исследования.

В 2011 году британские ученые выяснили, что у людей с высшим образованием (независимо от пола) длина теломер больше, чем у тех, чей уровень образования ниже.

Жизнь больных муковисцидозом и хронической обструктивной болезнью легких изменится к лучшему

Американские ученые из Университета Северной Каролины (University of North Carolina), США, под руководством доктора Роберта Таррана (Robert Tarran) разработали абсолютно новый подход, который может помочь кардинальным образом изменить жизнь больных муковисцидозом и хронической обструктивной болезнью легких. Новая методика способна облегчить удаление вязкой мокроты из бронхов и легких.

Это станет возможным благодаря влиянию на уровень белка SPLUNC (short palate, lung, and nasal epithelium clone) 1, который способствует выведению слизи за счет ингибиторного воздействия на натриевые каналы эндотелиоцитов. Указанные мембранные каналы за счет контроля над транспортом ионов лития, натрия и протонов влияют на текучесть и вязкость слизистого секрета в легких и дыхательных путях.

Ученые отмечают, что в перспективе результаты данного открытия позволят создать новый класс пептидных ингибиторов, помогающих приостановить процесс вывода воды из синтезируемой в легких и бронхах слизи, например у больных муковисцидозом, и таким образом снизить ее вязкость.

Татьяна Харченко
www.irishhealth.com

VI Международный конгресс – 2013

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**30-31 октября г. Алматы
1 ноября г. Шымкент**



**Ведущие ученые
Казахстана,
России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, педиатрия, дерматология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор

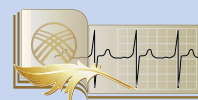
SANOFI 

Генеральные информационные партнеры

**Человек и Лекарство –
Казахстан**
Научно-популярный
тематический журнал

**КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК**

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
КМЖ
КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Издательство
"Здравоохранение
Казахстана"

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

www.chil.kz