

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Консенсус «Глобальная
инициатива
по бронхиальной астме»
(GINA): обзор некоторых
основных изменений

Антибактериальная
терапия острых
респираторных
заболеваний

Протоколы диагностики
и лечения острых
тонзиллофарингитов

Парадигма
коморбидности:
синтропия ХОБЛ и ИБС

Лекарственная аллергия
при проведении
антибиотикотерапии



№11 (57), 2015

Пульмонология
Аллергология

Зафирон

Формотерол

Порошок для ингаляции
в твердых капсулах, 12 мкг

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности МЗСР
Республики Казахстан
от 12 января 2015 г. №2

Торговое название
Зафирон

**Международное непатентованное
название**
Формотерол

Лекарственная форма
Порошок для ингаляции в твердых капсулах,
12 мкг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество: формотерола фумарата
12 мкг (эквивалентно формотерола фумарата ди-
гидрату 12,5 мкг)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат
полумикронизированный, лактозы моногидрат
микронизированный.
Корпус и крышка - желатин.

Описание
Твердые желатиновые капсулы, размер № 3, с про-
зрачным и бесцветным корпусом и крышечкой.
Содержимое капсул – белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения обструктивных заболева-
ний дыхательных путей. Симпатомиметики инга-
ляционные. β_2 -адреностимуляторы селективные.
Формотерол.
Код АТХ R03AC13

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
После ингаляции однократной дозы 12 микро-
граммов формотерола фумарата здоровыми до-
бровольцами, формотерол быстро всасывается в
плазму крови и достигает максимальной концен-
трации 266×10^3 пикограмм/л в течение 5 минут по-
сле ингаляции. У пациентов с ХОБЛ, проходивших

лечение в течение 12 недель, получавших дозу 12
или 24 микрограмм формотерола фумарата два
раза в сутки, средняя концентрация формотерола
в плазме крови составляла от $11,5 \times 10^3$ пикограмм/л
до $25,7 \times 10^3$ пикограмм/л и от $23,3 \times 10^3$ пикограмм/л до
50,3 $\times 10^3$ пикограмм/л, соответственно 10 минут, 2
часа и 6 часов после ингаляции.
Исследования кумулятивного выведения с мочой
формотерола и (или) его (R,R)- и (S,S)-энантимеров
показали, что концентрация формотерола в крови
увеличивается пропорционально ингаляционной
дозе препарата (12 до 96 микрограммов).
После ингаляции 12 микрограммов или 24 микро-
граммов формотерола фумарата два раза в сутки
в течение 12 недель, выведение формотерола в
неизменном виде с мочой составляет от 19% до
38% у пациентов с ХОБЛ. Вышеизложенные дан-
ные свидетельствуют об ограниченном накопле-
нии формотерола в плазме крови после приема
многократных доз. После многократного приема
не наблюдалось относительно большой кумуляции
одного из энантимеров в сравнении с другим.
Формотерол связывается с белками плазмы крови
от 61 до 64% (в том числе 34% с альбуминами).
Основным процессом биотрансформации являет-
ся непосредственное связывание с глюкуроновой
кислотой. Другим процессом биотрансформа-
ции является G-деметилирование с дальнейшей
конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Процесс
катализируют большое количество изоферментов
системы CYP450 (2D6, 2C19, 2C9, 2A6), поэтому
возможность метаболических лекарственных
взаимодействий низкая. Кинетика формотерола
после однократного и повторного введения ока-
зывается сходной, что указывает на отсутствие
аутоиндукции или подавления метаболизма.
Препарат и его метаболиты полностью выводятся
из организма; около 2/3 пероральной дозы выво-
дится с мочой, а 1/3 с калом. Почечный клиренс
формотерола составляет 150 мл/мин. У здоро-
вых добровольцев период полувыведения в фазе
элиминации формотерола из плазмы крови после
ингаляции однократной дозы 12 микрограммов
фумарата формотерола составил 10 часов, а пе-
риоды полувыведения в фазе элиминации энанти-
меров (R,R) и (S,S), рассчитанные на основании
коэффициентов выведения с мочой, составили со-
ответственно 13,9 и 12,3 часов.

Фармакокинетические свойства формотерола у
пациентов в преклонном возрасте и у пациентов
с нарушениями работы печени или почек не ис-
следовались.

Фармакодинамика
Зафирон бета-адреностимулирующее сред-
ство, с избирательностью по отношению к β_2 -
адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов,
оказывает расширяющее действие на бронхи у
пациентов с обратимой обструкцией дыхательных
путей. Это действие наступает быстро (в течение
1-3 минут) и поддерживается в течение 12 часов
после ингаляции. В терапевтических дозах дей-
ствие на вестибулярный аппарат незначительное и
появляется только в единичных случаях. Формоте-
рол тормозит высвобождение гистамина и лейко-
триенов, которые образуются в легких вследствие
воспалительных процессов.

Показания к применению
- предупреждение и лечение бронхоспазма у па-
циентов с хронической обструктивной болезнью
легких (ХОБЛ), в том числе хроническим бронхи-
том и эмфиземой

Способ применения и дозы
Препарат предназначен для взрослых для приме-
нения путем ингаляции.

Взрослые:
*Предупреждение и лечение бронхоспазма у па-
циентов с хронической обструктивной болезнью
легких (ХОБЛ)*

от 1 до 2 капсул для ингаляции (12 до 24 микро-
грамм) два раза в сутки.
Максимальное количество ингаляций при постоян-
ном применении составляет – 2.

**Способ применения и использования ингаля-
тора**
Капсулу следует извлечь из блистера непосред-
ственно перед использованием. Не следует про-
тыкать капсулы. Порошок в капсуле предназначен
исключительно для ингаляции с помощью ингаля-
тора.

1. Снять насадку.
2. Крепко придерживая подставку ингалятора от-
крыть путем поворота мундштука в направлении,
указанном стрелкой.
3. Поместить капсулу на перегородке в форме кап-

сулы, которая находится в подставке ингалятора. **Капсулу следует извлечь из блистера непосредственно перед использованием.**

4. Повернуть мундштук обратно до закрытой позиции.

5. Нажать кнопки на опоре (только один раз), удерживая ингалятор в вертикальном положении, затем отпустить кнопки.

ВНИМАНИЕ: в этот момент капсула может развалиться и мелкие кусочки желатина, после выполнения вдоха, могут попасть в ротовую полость или в горло. Так как желатин съедобен, его проглатывание не вредно. Вероятность образования такого случая минимальна в том случае, если капсула будет проткнута не более одного раза, будут соблюдены условия хранения и если капсула будет вынута непосредственно перед использованием из блистера.

6. Сделайте глубокий выдох.

7. Поместите мундштук в рот и немного наклоните голову назад. Зажмите губы вокруг мундштука и сделайте равномерный вдох, настолько глубокий, как это возможно. В процессе, когда капсула вращается в камере ингалятора, а порошок подвергается распылению, должен быть слышен характерный звук (шуршание). Если этот звук не появится, это может означать, что капсула застряла в перегородке. Следует тогда открыть ингалятор и, подняв капсулу, удалить ее с перегородки.

НЕ СЛЕДУЕТ поддевать капсулу путем многократного нажатия кнопок.

8. После того, как вы услышали характерный звук, следует продыхаться так долго, как это возможно, без дискомфорта и вынуть ингалятор изо рта. Сделайте выдох. Открыть ингалятор и проверить, не остался ли в капсуле еще порошок. Если порошок остался в капсуле, следует повторить действия, описанные в пунктах с 6 по 8.

9. После использования откройте ингалятор, удалите пустую капсулу, закройте мундштук и снова наложите насадку.

Очистка ингалятора

С целью удаления остатков порошка, протрите мундштук и перегородку для капсулы сухой салфеткой или чистой мягкой щеткой.

Побочные действия

Часто

- головные боли, головокружение, дрожание мышц
- учащенное сердцебиение

Иногда

- возбуждение, страх, нервозность, бессонница
- тахикардия
- бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей
- судороги мышц, мышечные боли, тремор

Очень редко

- реакции повышенной чувствительности, такие как пониженное артериальное давление, крапивница, ангионевротический отек, зуд, кожная сыпь
- расстройство вкуса
- периферические отеки
- тошнота, сухость во рту

Местно – раздражение ротоглотки.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет
С *осторожностью*. Сахарный диабет, выраженная ХСН, ИБС, нарушения сердечного ритма, АВ блокада III ст., удлинение интервала Q-T (Q-T скорректированный > 0.44 с), ГОКМП, тиреотоксикоз.

Лекарственные взаимодействия

Формотерол, как и другие лекарства, возбуждающие β_2 -адренорецепторы, следует применять осторожно у пациентов, принимающих такие препараты, как хинидин, дизопирамид, прокаинамид, производные фенотиазида, антигистаминные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы и

трициклические антидепрессанты или препараты, удлиняющие интервал QT, так как они могут усилить действие препаратов, возбуждающих адренорецепторы, на вестибулярный аппарат. Лекарства, удлиняющие интервал QT, увеличивают риск образования камерных нарушений сердечного ритма.

Одновременно принимаемые другие симпатомиметические препараты могут усиливать побочные эффекты формотерола.

Одновременно принимаемые производные ксантина, стероиды или мочегонные лекарства могут усиливать возможный гипокалиемический эффект лекарств, возбуждающих β_2 -адренорецепторы.

β_2 -адреноблокаторы могут ослабить или затормозить действие препарата Зафирон. Поэтому препарат Зафирон не следует применять с лекарствами, блокирующими β_2 -адренорецепторы (также и в виде глазных капель), поскольку нет безусловной необходимости их приема.

Особые указания

Пациенты должны быть обучены врачом или средним медицинским персоналом правилам пользования ингалятором. Больные, получающие лечение в виде ингаляций ГКС в сочетании с аэрозолем, не должны прекращать лечение ГКС. Больным с сахарным диабетом показан контроль концентрации глюкозы в крови. У пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы увеличивается риск развития гипокалиемии на фоне гипоксии и сопутствующей терапии, поэтому им необходим регулярный контроль K^+ в сыворотке крови.

Рекомендуемая доза

Доза препарата Зафирон должна быть определена для индивидуальных нужд пациента и должна быть выбрана наименьшая доза, обеспечивающая терапевтический эффект. Не следует превышать максимальную рекомендуемую дозу.

Противовоспалительная терапия

Не следует применять препарат Зафирон в сочетании с другими препаратами длительного действия, стимулирующими β_2 -адренорецепторы.

У пациентов, не получающих противовоспалительной терапии, ее следует начинать одновременно с началом применения препарата Зафирон. Каждый раз в случае рекомендации препарата Зафирон следует оценивать, получает ли пациент достаточную противовоспалительную терапию. Пациентам следует рекомендовать продолжать применение противовоспалительных препаратов после начала приема препарата Зафирон, даже если симптомы исчезли.

Сопутствующие болезни

Препарат Зафирон следует применять осторожно и под контролем, а также с детальным учетом рекомендуемой дозы у пациентов со следующими заболеваниями:

- ишемическая болезнь сердца,
- нарушения сердечного ритма (особенно в случае предсердно-камерной блокады третьей степени), тяжелая не поддающаяся лечению сердечная недостаточность, идиопатический подклапанный аортальный стеноз, обструкционная кардиомиопатия с сужением пути оттока, гиперфункция щитовидной железы, обнаруженное или подозреваемое удлинение интервала QTc > 0.44s.

По причине гипергликемизирующего действия препаратов, возбуждающих β_2 -адренорецепторы, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль уровня глюкозы в крови.

Гипокалиемия

Терапия препаратами, возбуждающими β_2 -адренорецепторы может спровоцировать образование тяжелой гипокалиемии. Гипокалиемия может увеличить риск появления нарушения ритма сердца и поэтому рекомендуется постоянный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и в случае других препаратов, принимаемых в виде аэрозоли, после приема Зафирона может

произойти парадоксальный бронхоспазм. В этой ситуации следует немедленно прервать введение препарата и применять соответствующие меры.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
В случае появления головокружения или других подобных нежелательных симптомов не следует управлять автотранспортом, а также работать с движущимися механизмами. Тремор или тревожность, возникающие во время лечения бета-адреностимуляторами, могут влиять на способность пациента управлять автомобилем.

Передозировка

Передозировка препарата Зафирон может привести к эффекту, характерному для лекарств, стимулирующих β_2 -адренорецепторы

Симптомы: тошнота, рвота, головные боли, дрожание мышц, сонливость, учащенное сердцебиение, тахикардия, камерные нарушения ритма, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее лечение. В тяжелых случаях необходима госпитализация. Можно рассматривать применение кардиоселективных препаратов, блокирующих β -адренорецепторы, но исключительно под контролем и при соблюдении чрезвычайной осторожности, так как применение препарата, блокирующего β -адренорецепторы, может вызвать спазм бронхов. В случае тяжелого отравления следует наблюдать уровень электролитов в сыворотке крови, а также кислотно-щелочной баланс.

Форма выпуска и упаковка

10 капсул в контурную ячейковую упаковку из ПА-Ал-ПВХ/Ал. По 6 контурных упаковок вместе с ингалятором и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку. Ингалятор состоит из корпуса и крышки, двух кнопок со стальной пружиной для запуска.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint Stock Company, 5, marsz. J. Piłsudskiego Str., 95-200 Pabianice, Польша

Владелец регистрационного удостоверения

Adamed Limited Liability Company
Pienkov 149, 09-152, Czosnow, Польша

Наименование и страна организации-упаковщика

Pharmaceutical Works Adamed Pharma Joint Stock Company,
33, Szkolna Str., 95-054 Ksawerow, Польша

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

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польша» в РК
059000, г. Алматы, пр. Абая, дом 109В, бизнес-центр «Глобус», этаж 13, офис 13-2
Тел/факс: +7(727) 2776977
E-mail: info.kz@adamed.com.pl

Человек и Лекарство –

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

Казахстан

№ 11 (57), 2015

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые коллеги!

Холод, снег, пасмурные дни, простуда – такой ассоциативный ряд возникает при наступлении зимы. Все знают, что пик простудных заболеваний приходится на это время года, несмотря на закалывающие летние процедуры, витаминизацию щедрыми дарами осени. Поэтому зиму надо встретить во всеоружии – надо знать, как лечить бронхолегочные заболевания.

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен именно этой проблеме. На страницах журнала вы ознакомитесь с новой версией консенсуса «Глобальная инициатива по бронхиальной астме», с новыми подходами к фармакотерапии внебольничной пневмонии, лечению пациентов с ХОБЛ, воспалительной патологии ЛОР-органов, острых тонзиллофарингитов.

Для практикующих врачей будет весьма информативна статья о том, как за специфичными клиническими симптомами различить грозное заболевание – туберкулез.

Самое распространенное заболевание у детей в холодное время года – это кашель. Как его лечить, расскажет главный пульмонолог Министерства здравоохранения и социального развития РК проф. И.Ю. Козлова.

На сегодняшний день остро стоит вопрос лечения аллергических заболеваний. В Клубе аллергологов мы подняли актуальную тему лекарственной аллергии при проведении антибиотикотерапии.

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие

в VIII Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан»

28-29 октября 2015

Алматы (Дом приемов «Бакшасарай», ул. Тимирязева, 42, Атакент)

30 октября 2015

Шымкент (Областной театр оперы и балета)

С уважением, Дуйсеева Гульмира



Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

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

Выпускающий редактор:

Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Тленчиева Нағима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Суздаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

GINA 2014: обзор некоторых основных изменений. <i>Ненашева Н.М.</i>	6
Подходы к фармакотерапии внебольничной пневмонии. Обзор современных рекомендаций. <i>Максимов М.Л., Каннер Е.В.</i>	18

ИНТЕРВЬЮ. КОММЕНТАРИИ

Кашель у детей – рациональный подход к лечению.....	21
-----------------------------------------------------	----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. <i>Куценко М.А., Чучалин А.Г.</i>	26
Актуален и эффективен	31

ОБЗОРЫ

Гастроинтестинальная пищевая аллергия. <i>Мачарадзе Д.Ш., Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И.</i>	35
Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний. <i>Полякова А.С., Гадлия Д.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К.</i>	43
Клинические рекомендации по лечению бронхиальной астмы в реальной клинической практике и подходы к лечению трудных пациентов. <i>Княжеская Н.П.</i>	49
Эозинофильная астма: клиника и лечение. <i>Черняк Б.А., Воржева И.И.</i>	54
Применение иммунокорректирующего препарата Полиоксидоний® при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов. <i>Морозова С.В.</i>	62

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида. <i>Ненашева Н.М.</i>	68
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии. <i>Скорородкина О.В., Луницов А.В.</i>	76
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме. <i>Авдеев С.Н.</i>	84
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай развития туберкулеза под маской обострения хронического бронхита. <i>Руженцова Т.А.</i>	95
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Лечение пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких: новые возможности фармакотерапии.....	97
Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. <i>Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П.</i>	100
Особенности лечения деструктивной пневмонии в условиях терапевтического отделения. <i>Швецова Е.А., Зимина И.А., Федотова В.Н., Аснер Т.В., Казакова Р.В., Калягин А.Н.</i>	104

НОВОСТИ.....	108
--------------	-----

GINA 2014: обзор некоторых основных изменений



Ненашева Н.М.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Статья посвящена новой версии консенсуса «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA 2014), в которой содержатся изменения и существенные дополнения в сравнении с предыдущими согласительными документами, имеющие важное клиническое значение для практического врача.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность БА начала резко увеличиваться с середины 1960-х годов в странах Западной Европы и Северной Америки, а с середины 1980-х годов – в странах Восточной Европы [1]. В связи с этим в 1993 г. по инициативе Национального института сердца, легких и крови США и Всемирной организации здравоохранения была создана рабочая группа из ведущих мировых экспертов, занимающихся БА. Итогом деятельности этой группы явилась программа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA), предназначенная для развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и официальными инстанциями с целью распространения информации о подходах к диагностике и лечению БА, а также для того, чтобы обеспечить внедрение результатов научных исследований в стандарты лечения БА. Начиная с 2002 г. доклад рабочей группы (ассамблеи) GINA ежегодно пересматривается (публикуется на сайте www.ginasthma.org). Многие национальные рекомендации по диагностике и лечению БА, в

том числе рекомендации Российской ассоциации респираторного общества (РРО), базируются на принципах GINA [2]. Настоящая статья посвящена новой версии GINA 2014, содержащей изменения и существенные дополнения в сравнении с предыдущими докладами, которые, по мнению редакции, имеют важное клиническое значение для практического врача [3]. В рамках одной статьи невозможно равноценно осветить все изменения, поэтому надеемся, что это издание GINA будет переведено на русский язык. Кроме того, в данной статье не будут обсуждаться разделы, посвященные диагностике и лечению БА у детей, так как автор не является педиатром, а таким проблемам, как синдром сочетания/перекреста БА-хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и обострение БА, будут посвящены отдельные статьи.

Основные изменения в GINA 2014 касаются:

- определения заболевания;
- подтверждения диагноза БА, в том числе у пациентов, уже получающих лечение;
- практических инструментов оценки контроля симптомов и факторов риска неблагоприятных исходов БА;

- комплексного подхода к терапии БА, признающего основную роль ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), но также обеспечивающего индивидуализированную терапию с учетом характеристик пациента, факторов риска, предпочтений пациента и практических аспектов;
- акцента на максимальной пользе, которая может быть получена от доступных лекарственных препаратов при правильной технике их применения и адекватной приверженности лечению, что позволяет избежать увеличения объема (step up) терапии;
- континуума ведения пациента с ухудшением БА – от самоведения с использованием письменного плана действий при БА до первичной медицинской помощи или, при необходимости, скорой помощи.

Пересмотрены стратегии эффективной адаптации и внедрения рекомендаций GINA для различных систем здравоохранения и социально-экономических условий, а также для доступных лекарственных препаратов. Кроме того, GINA 2014 включает две но-

Таблица 1. Дифференциальный диагноз БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет (адаптировано из GINA 2014, Box 1–3)

Возраст	Состояние	Симптомы
6–11 лет	Синдром хронического кашля, связанного с верхними дыхательными путями (синдром назального затека) Бронхоэктазы Первичная цилиарная дискинезия Врожденное заболевание сердца Бронхолегочная дисплазия Муковисцидоз	Чихание, зуд в носу, заложенность носа, желание «прочистить горло» Повторные инфекции, продуктивный кашель Повторные инфекции, продуктивный кашель, синуситы Сердечные шумы Чрезмерный кашель и продукция слизи, гастроинтестинальные симптомы
12–39 лет	Синдром хронического кашля, связанного с верхними дыхательными путями (синдром назального затека) Дисфункция голосовых связок Гипервентиляция, дисфункция дыхания Бронхоэктазы Муковисцидоз Врожденное заболевание сердца Дефицит α_1 -антитрипсина Вдыхание инородного тела	Чихание, зуд в носу, заложенность носа, желание «прочистить горло» Одышка, свисты на вдохе (стридор) Головокружение, парестезии, ощущение нехватки воздуха, желание вздохнуть Повторные инфекции, продуктивный кашель Чрезмерный кашель и продукция слизи Сердечные шумы Одышка, семейная история ранней эмфиземы Внезапное развитие симптомов
40 лет и старше	Дисфункция голосовых связок Гипервентиляция, дисфункция дыхания ХОБЛ Бронхоэктазы Сердечная недостаточность Кашель, связанный с приемом лекарств Паренхиматозные заболевания легких Легочная эмболия Обструкция дыхательных путей центрального генеза	Одышка, свисты на вдохе (стридор) Головокружение, парестезии, ощущение нехватки воздуха, желание вздохнуть Кашель, мокрота, одышка при физической нагрузке, курение или экспозиция (вдыхание) вредных агентов Повторные инфекции, продуктивный кашель Одышка при физической нагрузке, непродуктивный кашель, изменение ногтевых фаланг по типу «часового стекла» Лечение ИАПФ Одышка при физической нагрузке, непродуктивный кашель, изменение ногтевых фаланг по типу «часового стекла» Внезапное развитие одышки, боль в груди Одышка, отсутствие ответа на бронходилататоры

Обозначения: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

вые главы: главу 5, посвященную диагностике БА, ХОБЛ и синдрома сочетания, или перекреста БА и ХОБЛ (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS), и главу 6, посвященную диагностике и лечению БА у детей ≤ 5 лет. Внесены существенные изменения в структуру и макет отчета, появились новые таблицы и блок-схемы для лучшей доступности ключевых положений в клинической практике. С целью оптимизации доклада, улучшения его практической полезности исходная информация, ранее включавшаяся в конечный документ, в настоящей версии включена в приложения, доступные на сайте GINA (www.ginasthma.org) [3].

ГЛАВА 1

Данная глава включает определение, описание и диагноз БА. Этот раздел касается взрослых, подростков и детей 6 лет и старше. Обновленное определение заболевания следующее: *БА является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.* Это определение, принятое на основании консенсуса экспертов,

подчеркивает гетерогенность БА в отношении различных фенотипов и эндотипов заболевания. Впервые в GINA приводятся фенотипы БА, которые довольно легко могут быть идентифицированы:

- **аллергическая БА:** наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) в анамнезе или у родственников. У пациентов с этим фенотипом БА при исследовании индуцированной мокроты до лечения часто выявляется эозинофильное воспаление ды-

хательных путей. У больных с фенотипом аллергической БА обычно наблюдается хороший ответ на терапию ИГКС;

- *неаллергическая БА*: у некоторых взрослых больных имеет место БА, не связанная с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с этим фенотипом может быть нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным. У таких пациентов часто отмечается не очень хороший ответ на ИГКС;
- *БА с поздним дебютом*: у некоторых пациентов, особенно у женщин, БА впервые возникает уже во взрослом возрасте. У таких больных аллергия чаще отсутствует, им требуются более высокие дозы ИГКС, или они являются относительно рефрактерными к терапии глюкокортикостероидами (ГКС);
- *БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей*: у пациентов с длительным анамнезом БА может возникать фиксированная обструкция дыхательных путей, которая, по-видимому, формируется вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;
- *БА у больных с ожирением*: у некоторых пациентов с ожирением и БА имеются выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Сведения о распространенности, заболеваемости, смертности, социальном и экономическом бремени БА перенесены в приложение к главе 1, а факторы, предрасполагающие к развитию БА, патофизиологические и клеточные механизмы БА приведены в приложениях к главам 2 и 3.

Далее в главе 1 GINA 2014 представлены принципы и методы диагностики БА, блок-схема постановки диагноза впервые выявленной БА, диагностические критерии БА у взрослых, подростков и детей ≥ 6 лет. Недавно опубликованы Федеральные клинические рекомендации РРО по диагностике и лечению БА, в которых с позиции доказательной медицины подробно рассмотрены вопросы диагностики БА, полностью корреспондирующие с данными, приведенными в GINA 2014 [2].

Безусловное практическое значение имеет таблица дифференциального диагноза БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет, представленная в этой же главе (табл. 1).

ГЛАВА 2

Вторая глава посвящена оценке БА, включающая оценку контроля, состоящую из двух равноценных доменов (концепция, предложенная в GINA 2009): контроля симптомов (раньше назывался «текущий клинический контроль») и оценки будущих рисков неблагоприятных исходов (обострений, фиксированной

обструкции), также включающей оценку таких факторов, связанных с лечением, как техника ингаляции, приверженность терапии, побочные эффекты лекарств и коморбидные состояния.

Оценка контроля БА

В табл. 2 представлена оценка БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет.

В этой главе приводятся инструменты для оценки контроля симптомов БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет, которые представляют собой специальные вопросники и шкалы, позволяющие определить разные уровни контроля БА.

Простые скрининговые инструменты: могут быть использованы в первичном звене медицинской помощи для быстрого выявления пациентов, нуждающихся в более детальной оценке. Примером такого инструмента может служить вопросник Королевской коллегии врачей, состоящий из трех вопросов о нарушении сна, дневных симптомах и ограничении активности вследствие БА в предшествующий месяц [4]. Тридцатисекундный астма-тест также включает оценку пропущенных рабочих/учебных дней вследствие БА [5]. Эти вопросники в настоящее время не одобрены и не применяются в нашей стране.

Категорические инструменты оценки контроля симптомов: примером является основанная на кон-

Таблица 2. Оценка БА у взрослых, подростков и детей 6–11 лет (адаптировано из GINA 2014, Вох 2–1)

1. Оценка контроля БА – контроль симптомов и будущий риск неблагоприятных исходов
<ul style="list-style-type: none"> • Оценить контроль симптомов за последние 4 нед. • Определить факторы риска обострения БА, фиксированной обструкции дыхательных путей или побочных эффектов лекарств • Измерить легочную функцию при постановке диагноза/начале терапии, через 3–6 мес. после начала лечения препаратами для длительного контроля БА, в дальнейшем периодические измерения
2. Оценка лечения
<ul style="list-style-type: none"> • Документировать текущую ступень терапии • Проверить технику ингаляции, приверженность лечению и побочные эффекты лекарств • Проверить наличие индивидуального письменного плана действий при БА • Спросить об отношении пациента к терапии и его целях лечения БА
3. Оценка коморбидных состояний
<ul style="list-style-type: none"> • Риниты, риносинуситы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, ночное апноэ, депрессия и тревога могут усугублять симптомы, снижать качество жизни больных и иногда ухудшать контроль БА

Таблица 3. Оценка контроля БА у взрослых, подростков и детей по GINA
(адаптировано из GINA 2014, Box 2–2)

А. Контроль симптомов БА				
Показатели пациента за последние 4 нед.		Уровень контроля БА		
		хорошо контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Дневные симптомы чаще чем 2 раза в неделю	ДА НЕТ	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	ДА НЕТ			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю	ДА НЕТ			
Любое ограничение активности из-за БА	ДА НЕТ			

Б. Факторы риска неблагоприятных исходов

Следует оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. Следует измерять ОФВ₁ в начале терапии, спустя 3–6 мес. лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшей персональной легочной функции пациента, затем периодически для продолжения оценки риска

Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:

- неконтролируемые симптомы [7]
- чрезмерное использование КДБА (>1 ингалятора 200 доз/мес.) [8]
- неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность лечению; неправильная техника ингаляции [9, 10]
- низкий ОФВ₁ (особенно <60% должного) [11, 12]
- существенные психологические или социально-экономические проблемы [13]
- контакт с триггерами: курение, аллергены [12]
- коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия [14–16]
- эозинофилия мокроты или крови [17, 18]
- беременность [19]

Другие важные независимые факторы риска обострений:

- интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА [20]
- ≥1 тяжелого обострения за последние 12 мес. [21]

Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются

Факторы риска развития фиксированной обструкции дыхательных путей

- Отсутствие терапии ИГКС или недостаточная терапия [22]
- Экспозиция табачного дыма, вредных химических, профессиональных агентов [23, 24]
- Низкий исходный ОФВ₁, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови [23, 25]

Факторы риска развития нежелательных побочных эффектов лекарств

- Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз ИГКС или применение сильнодействующих ИГКС; применение ингибиторов цитохрома P450 [26]
- Локальные: применение высоких доз ИГКС или сильнодействующих ИГКС, плохая техника ингаляции [26–28]

Обозначения: КДБА – короткодействующие β-агонисты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

сенсусе экспертов оценка контроля симптомов по GINA. Эксперты GINA 2014 рекомендуют использовать эту классификацию контроля симптомов БА вместе с оценкой рисков обострений, развития фиксированной обструкции бронхов и побочных эффектов лекарственной

терапии (табл. 3) с целью правильного выбора лечения.

Численные инструменты оценки контроля симптомов: в этих инструментах обеспечена специально разработанная шкала оценки симптомов БА в баллах, позволяющая определить хороший, пограничный

уровень контроля или его отсутствие. К указанным инструментам относятся прежде всего такие валидизированные вопросники, как тест по контролю БА – АСТ (Asthma Control Test) и вопросник по контролю БА – АСВ (Asthma Control Questionnaire), одобренные, хоро-

шо известные и активно используемые врачами-специалистами нашей страны. Существуют специальные версии этих вопросников, разработанные для детей. Численные инструменты контроля более чувствительны к изменениям в контроле симптомов, чем категорические инструменты [6].

Большое внимание уделяется оценке риска неблагоприятных исходов БА (обострения, фиксированная обструкция и побочные эффекты лекарств, см. табл. 3), ибо показатель уровня контроля симптомов БА, хотя и является важным предиктором риска обострения, тем не менее недостаточен для полноценной оценки БА. Контроль симптомов БА может проводиться при помощи плацебо или фиктивного лечения, неправильного (изолированного) применения длительнодействующих β -агонистов (ДДБА), которые не влияют на воспаление; респираторные симптомы могут иметь место вследствие других заболеваний или состояний, в том числе тревоги и депрессии; у некоторых пациентов могут отмечаться небольшие симптомы, несмотря на низкую функцию легких [3]. Эксперты подчеркивают, что показатели уровня контроля симптомов БА и риска обострений не должны просто суммироваться, так как плохой контроль симптомов и развитие обострения могут иметь различные причины и требовать разных терапевтических подходов.

Роль функции легких в оценке контроля БА является существенной, хотя, как показывают результаты исследований у взрослых и детей, легочная функция не коррелирует строго с симптомами БА [29, 30]. Вместе с тем низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), особенно $<60\%$ от должного, является строгим независимым предиктором риска обострений и снижения легочной функции независимо от частоты и выраженности симптомов. Незначительные симптомы при низком $ОФВ_1$ могут свидетельствовать об ограничениях в образе жизни или сниженном восприятии бронхиальной обструкции.

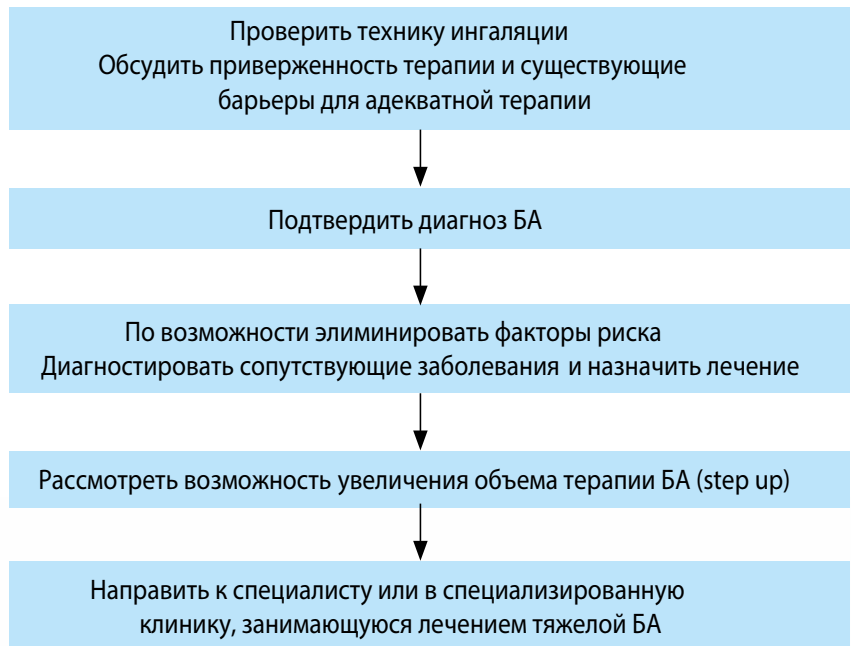


Рисунок 1. Алгоритм обследования пациента с плохим контролем симптомов и/или обострениями, несмотря на лечение (адаптировано из GINA 2014, Box 2–4)

Нормальный или высокий $ОФВ_1$ у пациентов с частыми респираторными симптомами может означать наличие других причин развития этих симптомов (заболевание сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или синдром назального затека, см. табл. 1). Персистирующая обратимость обструкции бронхов (увеличение $ОФВ_1$ на $>12\%$ и >200 мл от базального) у пациентов, принимающих препараты для длительного контроля, или применявших короткодействующие β -агонисты (КДБА) в течение 4 ч., или применявших ДДБА в течение 12 ч., свидетельствует о неконтролируемой БА.

Отмечается, что спирометрия не может быть выполнена адекватно у детей до 5 лет или даже старше, поэтому у них она менее полезна, чем у взрослых. У многих детей с неконтролируемой БА имеет место нормальная легочная функция в период между обострениями.

При регулярной ИГКС-терапии $ОФВ_1$ улучшается в течение нескольких дней и достигает плато в среднем через 2 мес. [31]. Средний уровень снижения $ОФВ_1$ у некурящих здоровых взрослых составляет 15–20 мл/год, однако у некоторых больных БА может отмечаться более выраженное снижение функции

легких и даже развиваться фиксированная (не полностью обратимая) обструкция дыхательных путей, факторы риска которой представлены в табл. 3 [32].

Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) рекомендуется в начале терапии для оценки ответа на лечение. Выраженные вариации ПСВ свидетельствуют о субоптимальном контроле БА и повышенном риске обострения. Длительный мониторинг ПСВ рекомендуется пациентам с тяжелой БА и большим с нарушенным восприятием бронхиальной обструкции.

Оценка тяжести БА в клинической практике

Тяжесть БА оценивается ретроспективно исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии. Оценка может быть проведена, когда пациент получает лечение препаратами для длительного контроля в течение нескольких месяцев и есть возможность снизить объем терапии с целью определения минимального ее объема, являющегося эффективным. Тяжесть БА не статичная характеристика, и она может изменяться на протяжении месяцев и лет.

Как определить тяжесть БА,

когда пациент в течение нескольких месяцев находится на регулярной контролирующей терапии:

- легкая БА – это БА, которая хорошо контролируется с помощью терапии ступеней 1 и 2, т.е. при изолированном применении КДБА по потребности, или совместно с низкими дозами ИГКС, или с антилейкотриеновыми препаратами (АЛП), или с кромонами;
- среднетяжелая БА – это БА, которая хорошо контролируется с помощью терапии ступени 3, т.е. низких доз ИГКС/ДДБА;
- тяжелая БА – это БА, требующая терапии ступеней 4 и 5, т.е. использования высоких доз ИГКС/ДДБА, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию.

Как различить неконтролируемую и тяжелую БА?

Необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы, прежде чем будет рассмотрен диагноз тяжелой БА:

- плохая техника ингаляции (до 80% больных);
- низкая приверженность лечению;
- неправильный диагноз БА;
- сопутствующие заболевания и состояния;
- продолжающийся контакт с триггером.

Экспертами предложен алгоритм обследования пациента с плохим контролем симптомов и/или обострениями, несмотря на лечение (рис. 1).

ГЛАВА 3

Данная глава, посвященная лечению БА с целью достижения контроля симптомов и уменьшения рисков неблагоприятных исходов, разделена на четыре части:

- часть А – основные принципы лечения БА;
- часть В – лекарственные препараты и стратегии для контроля симптомов и уменьшения рисков:



Рисунок 2. Цикл лечения БА, основанный на контроле (адаптировано из GINA 2014, Box 3–2)

- лекарственные препараты;
- устранение модифицируемых факторов риска;
- нефармакологическое лечение и стратегии;
- часть С – образование пациентов, навыки самоуправления:
 - информация, навыки ингаляции, приверженность лечению, индивидуальный план действий при БА, самоконтроль, регулярные осмотры;
- часть D – лечение БА у пациентов с коморбидными состояниями и особыми популяций больных.

Основные цели длительной терапии БА:

- достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности;
- минимизация рисков будущих обострений, фиксированной обструкции бронхов и побочных эффектов лечения.

Для достижения этих целей необходимы партнерские отношения между пациентом и работниками здравоохранения; стратегиям развития этих отношений уделяется большое внимание в части А.

На рис. 2 представлен цикл лечения БА, основанный на контроле.

Он включает оценку диагноза, контроля симптомов и факторов риска, техники ингаляции, приверженности пациента лечению и его предпочтений; подбор терапии (в том числе фармакологические и нефармакологические стратегии); оценку/варианты ответа на проводимые лечебные мероприятия.

Концепция лечения БА на основании контроля, предложенная в GINA 2006, поддерживается дизайном большинства рандомизированных клинических исследований: выявляют пациентов с плохим контролем симптомов при наличии или отсутствии факторов риска обострений и изменяют лечение с целью достижения контроля. Для многих пациентов контроль симптомов является хорошим ориентиром в снижении риска обострений [33]. На первоначальном этапе применения ИГКС для терапии БА отмечалось выраженное улучшение контроля симптомов, легочной функции, снижение количества обострений и смертельных исходов. Однако с появлением новых лекарственных препаратов ИГКС/ДДБА и особенно новых режимов их применения (ИГКС/формотерол в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купи-

рования симптомов) и началом их использования у пациентов с тяжелой БА возникла такая проблема, как возможность диссонанса в ответе в отношении контроля симптомов и влияния на обострения БА. У некоторых пациентов, несмотря на хороший контроль симптомов, продолжают развиваться обострения, а у пациентов с продолжающимися симптомами при увеличении дозы ИГКС могут возникать побочные эффекты. Поэтому экспертами подчеркивается важность учета обоих доменов контроля БА (контроля симптомов и оценки будущих рисков) для выбора терапии БА и оценки ответа на лечение.

Что касается альтернативных стратегий для подбора терапии БА, таких как исследование индуцированной мокроты и измерение

содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе, отмечается, что в настоящее время эти стратегии не рекомендованы для применения в общей популяции больных БА и могут использоваться (прежде всего исследование мокроты) у пациентов с тяжелой БА в специализированных центрах.

Лекарственные препараты для лечения БА разделяются на три категории:

- *препараты для контроля симптомов*: применяются для регулярного поддерживающего лечения. Они уменьшают воспаление дыхательных путей, контролируют симптомы и reduцируют будущие риски обострений и снижения функции легких;
- *препараты, купирующие сим-*

птомы (скорой помощи): ими обеспечиваются все больные БА для применения по необходимости, при возникновении симптомов затрудненного дыхания, включая периоды ухудшения и обострения БА. Они также рекомендуются для профилактического использования перед физической нагрузкой. Уменьшение потребности в этих препаратах (а в идеале полное ее отсутствие) является важной целью и мерой успеха лечения БА;

- *препараты дополнительной терапии для больных тяжелой БА*: могут применяться, когда у пациента имеются персистирующие симптомы и/или обострения, несмотря на лечение высокими дозами препара-

Таблица 4. Рекомендованные варианты для начальной контролирующей терапии у взрослых и подростков (адаптировано из GINA 2014, Box 3–4)

Имеющиеся симптомы	Предпочтительная контролирующая терапия
Симптомы БА или потребность в КДБА реже чем 2 раза в месяц; нет пробуждений из-за БА за последний месяц; нет факторов риска обострений (см. табл. 3, раздел Б); не было обострений за последний год	Нет контролирующей терапии (уровень доказательности D)*
Нечастые симптомы БА, но у пациента имеется один или более факторов риска обострений (см. табл. 3, раздел Б); низкая легочная функция или обострение, потребовавшее назначения системных ГКС, за последний год, или лечение в отделении интенсивной терапии	Низкие дозы ИГКС** (уровень доказательности D)*
Симптомы БА или потребность в КДБА с частотой от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю или пробуждения из-за БА 1 раз или чаще в последний месяц	Низкие дозы ИГКС** (уровень доказательности B)*
Симптомы БА или потребность в КДБА чаще чем 2 раза в неделю	Низкие дозы ИГКС** (уровень доказательности A) Другие, менее эффективные варианты: АЛП или теофиллины
Симптомы БА беспокоят большинство дней, или отмечаются пробуждения из-за БА 1 раз в неделю или чаще, особенно если имеется любой фактор риска (см. табл. 3, раздел Б)	Средние/высокие дозы ИГКС*** (уровень доказательности A) или низкие дозы ИГКС/ДДБА (уровень доказательности A)
Дебют с тяжелой неконтролируемой БА или с обострениями	Короткий курс пероральных ГКС и начать регулярную контролирующую терапию с: высоких доз ИГКС (уровень доказательности A) или средних доз ИГКС/ДДБА# (уровень доказательности D)

* Эти рекомендации отражают свидетельства о возможности наличия хронического воспаления дыхательных путей при БА, даже когда симптомы редки; известна польза применения низких доз ИГКС в уменьшении серьезных обострений у широкой популяции больных БА, и имеется недостаточное количество больших клинических исследований, в которых сравнивался бы эффект применения ИГКС и применения только КДБА по потребности в отношении обострений в этих популяциях больных.

** Соответствует ступени 2 (см. табл. 5).

*** Соответствует ступени 3 (см. табл. 5).

Не рекомендуется для начальной терапии у детей 6–11 лет.

Таблица 5. Ступенчатый подход к контролю симптомов и минимизации будущих рисков БА (адаптировано из GINA 2014, Box 3–5)

Предпочтительный выбор контролирующей терапии	Степень 1	Степень 2: низкие дозы ИГКС	Степень 3: низкие дозы ИГКС/ДДБА*	Степень 4: средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА	Степень 5: назначить добавочную терапию, например, анти-IgE
Другие варианты контролирующей терапии	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛП); низкие дозы теофиллина*	Средние/высокие дозы ИГКС; низкие дозы ИГКС + АЛП или ИГКС + теофиллин*	Высокие дозы ИГКС + АЛП или ИГКС + теофиллин*	Добавить низкие дозы пероральных ГКС
Купирование симптомов	КДБА по потребности		КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС/формотерола**		

Не забудьте:

- образовывать пациента и обеспечить информацией (индивидуальный план действий при БА, самоконтроль, регулярные осмотры)
- проводить лечение сопутствующих заболеваний и факторов риска, например, таких как курение, ожирение, депрессия
- посоветовать нефармакологические методы лечения и стратегии, например, такие как физическая активность, снижение массы тела, меры по избеганию контактов с аллергенами и триггерами
- рассмотреть переход на ступень вверх (step up), если не контролируются симптомы и есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, но вначале проверить правильность диагноза, технику ингаляции и приверженность терапии
- рассмотреть переход на ступень вниз (step down), если симптомы контролируются на протяжении 3 мес. + низкий риск обострений

Прекращение лечения ИГКС не рекомендуется

* Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительным выбором контролирующей терапии на ступени 3 являются средние дозы ИГКС.

** Низкие дозы ИГКС/формотерола в качестве препарата, купирующего симптомы, для пациентов, которым предписаны низкие дозы будесонида/формотерола или низкие дозы беклометазона/формотерола в качестве единого лечения – поддерживающего/контролирующего и облегчающего/купирующего симптомы.

тов для контроля симптомов (обычно высокие дозы ИГКС и ДДБА) и устранение модифицируемых факторов риска.

Более подробное описание лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, перенесено в приложение к главе 5 (доступно на сайте www.ginasthma.org).

В табл. 4 представлены рекомендованные варианты для начальной контролирующей терапии БА у взрослых и подростков.

В табл. 5 представлена рекомендованная ступенчатая терапия БА, принципы которой остались прежними, но в нее внесены некоторые дополнения, касающиеся возможности применения низких доз ИГКС уже на ступени 1, а также возможности использовать комбинацию ИГКС/формотерол в качестве препарата для купирования симптомов.

Степень 1: препараты, купирующие симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор:

КДБА по потребности. Короткодействующие β-агонисты высокоэффективны для быстрого облегчения симптомов БА (уровень доказательности А), однако этот вариант лечения может применяться только у пациентов с очень редкими (<2 раз в месяц) дневными симптомами короткой продолжительности (несколько часов), у которых отсутствуют ночные симптомы и отмечается нормальная функция легких. Более частые симптомы БА или наличие факторов риска обострения, таких как сниженный ОФВ₁ (<80% от лучшего персонального или должного) или обострение в предшествующие 12 мес., указывают на необходимость регулярной контролирующей терапии (уровень доказательности В).

Другие варианты. Регулярная терапия низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по потребности должна быть рассмотрена для пациентов с риском обострений (уровень доказательности В).

Другие варианты, не рекомендованные для рутинного применения. Антихолинергические препараты, такие как ипратропий, теофиллины короткого действия, пероральные КДБА, не рекомендуются для рутинного применения в силу медленного наступления эффекта, а пероральные КДБА и теофиллины еще и из-за высокого риска побочных эффектов.

Быстродействующий ДДБА формотерол эффективен в купировании симптомов так же, как КДБА, но регулярное или частое применение ДДБА без ИГКС категорически не рекомендуется вследствие риска обострений (уровень доказательности А).

Степень 2: низкие дозы препаратов для длительного контроля плюс препараты, купирующие симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор: регулярное применение низких доз ИГКС плюс КДБА по потребности. Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА (уровень доказательности А).

Другие варианты. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛП) менее эффективны, чем ИГКС (уровень доказательности А). Они могут применяться в качестве начальной контролирующей терапии у некоторых пациентов, которые не могут или не хотят применять ИГКС, у пациентов, отмечающих выраженные побочные эффекты от ИГКС, а также у больных с сопутствующим аллергическим ринитом (уровень доказательности В).

У взрослых или подростков, не применявших ранее контролирующую терапию, комбинация низких доз ИГКС/ДДБА в качестве начальной поддерживающей терапии для длительного контроля редуцирует симптомы и улучшает функцию легких в сравнении с монотерапией низкими дозами ИГКС. Однако эта терапия более дорогостоящая и не имеет предпочтений в отношении снижения риска будущих обострений в сравнении с монотерапией ИГКС (уровень доказательности А).

У пациентов с изолированной сезонной аллергической БА, например, обусловленной аллергией к пыльце березы, ИГКС следует начать применять немедленно с момента появления симптомов и продолжать применять в течение 4 нед. после окончания сезона цветения (уровень доказательности D).

Варианты, не рекомендованные для рутинного применения. Теофиллины замедленного высвобождения имеют низкую эффективность при БА (уровень доказательности В) и характеризуются высокой частотой побочных эффек-

тов, которые при применении высоких доз могут быть жизнеугрожающими.

Кромоны (недокромил натрия и кромогликат натрия) имеют высокую безопасность, но низкую эффективность (уровень доказательности А), кроме того, ингаляторы для этих лекарственных препаратов необходимо ежедневно промывать, чтобы избежать их блокирования.

Степень 3: один или два контролирующих препарата плюс препарат, купирующий симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор (взрослые/подростки): комбинация низких доз ИГКС/ДДБА как поддерживающая терапия плюс КДБА по потребности или комбинация низких доз ИГКС/формотерол (будесонид или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов по потребности.

Предпочтительный выбор (дети 6–11 лет): средние дозы ИГКС плюс КДБА по потребности. В нашей стране зарегистрировано абсолютное большинство комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА: флутиказона пропионат/салметерол, будесонид/формотерол, беклометазон/формотерол, мометазон/формотерол, флутиказона фуроат/вилантерол. Добавление ДДБА к той же самой дозе ИГКС обеспечивает дополнительное снижение симптомов и улучшение легочной функции с уменьшением риска обострений (уровень доказательности А). У пациентов групп риска ИГКС/формотерол в качестве единого ингалятора значительно редуцирует обострения и обеспечивает такой же уровень контроля БА при относительно низких дозах ИГКС в сравнении с фиксированными дозами ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или в сравнении с высокими дозами ИГКС + КДБА по потребности (уровень доказательности А). Режим единого ингалятора (для поддерживающей терапии и купирования симптомов) зарегистрирован и одобрен в России пока

только для препарата будесонид/формотерол.

Другие варианты. Одним из таких вариантов у взрослых и подростков может быть повышение доз ИГКС до средних, но эта стратегия менее эффективна, чем добавление ДДБА (уровень доказательности А). Другие варианты, тоже менее эффективные в сравнении с ИГКС/ДДБА, – комбинация низких доз ИГКС с АЛП (уровень доказательности А) или комбинация низких доз ИГКС с теофиллинами замедленного высвобождения (уровень доказательности В).

Степень 4: два или больше препаратов контролирующей терапии плюс препарат, купирующий симптомы, по потребности

Предпочтительный выбор (взрослые/подростки): комбинация низких доз ИГКС/формотерол в качестве единого ингалятора или комбинация средних доз ИГКС/ДДБА плюс КДБА по потребности.

Предпочтительный вариант для детей 6–11 лет: направить к специалисту для проведения экспертной оценки и получения рекомендаций.

Здесь в комментариях экспертов наблюдается некоторое разногласие с основной таблицей ступенчатой терапии (см. табл. 5), в которой в качестве предпочтительного варианта указываются средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА, а не комбинация низких доз ИГКС/формотерола в качестве единого ингалятора или комбинация средних доз ИГКС/ДДБА плюс КДБА по потребности. Вероятно, объяснение этому можно найти в дальнейшем комментарии к ступени 4, в котором говорится, что выбор терапии на ступени 4 зависит от выбора на ступени 3 и следует проверить технику ингаляции, приверженность лечению, контакт с триггерами и еще раз подтвердить диагноз БА, прежде чем увеличивать объем терапии.

Кроме того, отмечается, что у взрослых и подростков с БА, имеющих ≥ 1 обострения в предшествующий год, комбинация низких

доз ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов является более эффективной в уменьшении обострений, чем те же самые дозы ИГКС/ДДБА в качестве постоянной поддерживающей терапии фиксированными дозами или более высокие дозы ИГКС (уровень доказательности А). Этот режим может быть назначен начиная с низких доз ИГКС/формотерола на ступени 3, а на ступени 4 поддерживающие дозы ИГКС могут быть увеличены до средних. Также и у пациентов, получающих низкие дозы ИГКС/ДДБА в режиме фиксированного дозирования плюс КДБА по потребности и не достигающих адекватного контроля, доза ИГКС в комбинации ИГКС/ДДБА может быть увеличена до средней.

Другие варианты. Комбинация высоких доз ИГКС/ДДБА может быть рассмотрена у взрослых и подростков, но увеличение дозы ИГКС в основном приносит небольшую дополнительную пользу (уровень доказательности А) и повышает риск нежелательных побочных эффектов. Применение высоких доз ИГКС рекомендуется только на период 3–6 мес., когда контроль БА не может быть достигнут при средних дозах ИГКС плюс ДДБА и/или третий препарат для контроля симптомов (АЛП или теофиллины замедленного высвобождения; уровень доказательности В).

Для средних и высоких доз будесонида эффективность может быть повышена путем увеличения кратности дозирования до 4 раз в день (уровень доказательности В), но поддержание приверженности такому режиму может быть проблематичным. Для других ИГКС подходит кратность дозирования 2 раза в день (уровень доказательности D). Другие варианты препаратов этой ступени лечения БА для взрослых и подростков, которые могут быть добавлены к средним или высоким дозам ИГКС, но менее эффективны, чем ДДБА, – это АЛП (уровень доказательности А) и теофиллин замедленного высвобождения (уровень доказательности В).

Ступень 5: самый высокий уровень терапии и/или дополнительное лечение

Предпочтительный выбор: направить пациента к специалисту для обследования и рассмотрения дополнительной терапии. Больной с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, должен быть направлен к специалисту, занимающемуся оценкой и лечением тяжелой БА (уровень доказательности D).

Варианты лечения:

- анти-IgE-терапия (омализумаб): может быть предложена больным среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, которая не контролируется с помощью лечения, соответствующего ступени 4 (уровень доказательности А);
- терапия, основанная на анализе индуцированной мокроты: может быть рассмотрена для больных с персистирующими симптомами и/или обострениями, несмотря на высокие дозы ИГКС или ИГКС/ДДБА, лечение может подбираться на основании эозинофилии (>3%) индуцированной мокроты. У больных тяжелой БА эта стратегия ведет к редукции обострения и/или снижению дозы ИГКС (уровень доказательности А);
- бронхиальная термопластика (в РФ не зарегистрирована): может быть рассмотрена для некоторых пациентов с тяжелой БА (уровень доказательности В). Доказательства эффективности ограничиваются отдельными наблюдениями, и неизвестен долгосрочный эффект;
- добавление низких доз пероральных ГКС ($\leq 7,5$ мг/сут. по преднизолону): может быть эффективно у некоторых пациентов с тяжелой БА (уровень доказательности D), но часто связано с существенными побочными эффектами (уровень доказательности В), поэтому этот вариант может рассматриваться только для взрослых

больных с плохим контролем симптомов и/или частыми обострениями, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, и после исключения других усугубляющих факторов. Пациенты должны быть осведомлены о вероятных побочных эффектах, необходимо осуществлять тщательный мониторинг в отношении развития ГКС-индуцированного остеопороза, должно быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

Оценка ответа на лечение и подбор терапии

Как часто больные БА должны посещать врача? Частота визитов к врачу зависит от начального уровня контроля БА, отмечавшегося у пациента, ответа на терапию, дисциплинированности больного и его участия в лечении. В идеале оценка пациента должна быть проведена врачом через 1–3 мес. от начала контролирующего лечения и затем проводиться каждые 3–12 мес. После обострения визит должен быть назначен через 1 нед. для оценки состояния.

Увеличение объема терапии (step up). Бронхиальная астма переменного течения, поэтому периодически возникает потребность в корректировке терапии врачом или самим пациентом:

- *step up на продолжительный (по крайней мере 2–3 мес.) период:* у некоторых пациентов может отсутствовать адекватный ответ на начальное лечение, и в случае правильного диагноза, правильной техники ингаляции, хорошей приверженности лечению, элиминации триггерных факторов и контроля сопутствующих заболеваний должно быть назначено лечение, соответствующее более высокой ступени (см. табл. 5). Ответ на усиленное лечение должен быть оценен через 2–3 мес. В случае отсутствия эффекта следует вернуться к предыдущей ступени и рассмотреть альтернативные

возможности лечения или необходимость обследования и консультации специалиста;

- *step up на короткий (1–2 нед.) период*: необходимость в краткосрочном увеличении поддерживающей дозы ИГКС может возникнуть в период вирусных респираторных инфекций или сезонного цветения

растений. Это увеличение объема терапии пациент может провести самостоятельно в соответствии с имеющимся у него индивидуальным планом действия при БА или по назначению врача;

- *каждодневная корректировка*: у пациентов, которым назначен ИГКС/формотерол (в

РФ – будесонид/формотерол) в режиме единого ингалятора, дополнительные ингаляции будесонида/формотерола проводятся в зависимости от наличия симптомов на фоне постоянной поддерживающей терапии рекомендованными дозами ИГКС/формотерола.

Уменьшение объема терапии

Таблица 6. Варианты снижения объема терапии у больных с контролируемой БА в зависимости от получаемого объема лечения (адаптировано из GINA 2014, Box 3–7)

Степень терапии	Получаемые препараты и дозы	Варианты снижения (step down)	Уровень доказательности
5-я	Высокие дозы ИГКС/ДДБА + пероральные ГКС	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить прием высоких доз ИГКС/ДДБА и уменьшить дозу пероральных ГКС • Использовать исследование индуцированной мокроты для уменьшения дозы пероральных ГКС • Перейти на прием пероральных ГКС через день • Заменить пероральные ГКС на высокие дозы ИГКС 	<p>В</p> <p>D</p> <p>D</p> <p>D</p>
	Высокие дозы ИГКС/ДДБА + другая добавочная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Направить на консультацию к эксперту 	D
4-я	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА для поддерживающей терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить прием ИГКС/ДДБА с 50% редукцией дозы ИГКС, используя доступные формы • Отмена ДДБА ведет к ухудшению состояния • Уменьшить дозу ИГКС/формотерола до низкой и продолжить применение поддерживающей терапии 2 раза в день и для купирования симптомов по потребности • Уменьшить дозу ИГКС на 50% и продолжить применение второго контролирующего препарата 	<p>В</p> <p>A</p> <p>D</p>
	Средние дозы ИГКС/формотерола в режиме единого ингалятора		<p>В</p>
3-я	Высокие дозы ИГКС + другой препарат контролирующей терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу ИГКС/ДДБА до однократного приема в день • Отмена ДДБА ведет к ухудшению состояния • Уменьшить применение ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии до однократного в день и продолжить по потребности для купирования симптомов • Уменьшить дозу ИГКС на 50% 	<p>D</p> <p>A</p> <p>C</p>
	Низкие дозы ИГКС/ДДБА для поддерживающей терапии		<p>В</p>
2-я	Низкие дозы ИГКС	<ul style="list-style-type: none"> • Однократно в день (будесонид, циклесонид, мометазон) • Рассмотреть возможность отмены контролирующих препаратов, только если симптомы отсутствуют на протяжении 6–12 мес. и у пациента нет факторов риска неблагоприятных исходов (см. табл. 3, раздел Б). Обеспечить пациента индивидуальным планом действий и проводить тщательное наблюдение • Полное прекращение приема ИГКС у взрослых больных не рекомендуется, так как повышается риск обострения 	<p>A</p> <p>D</p> <p>A</p>
	Низкие дозы ИГКС или АЛП		

(step down). После того как контроль БА достигнут и поддерживается на протяжении 3 мес., а функция легких достигла плато, объем терапии БА во многих случаях может быть успешно уменьшен без потери контроля заболевания.

Цели уменьшения объема терапии БА:

- определить минимально необходимое эффективное лечение для поддержания контроля и редукции риска обострений, что позволит минимизировать стоимость лечения и риск побочных эффектов;
- поощрять пациента продолжать регулярный прием препаратов. Пациенты часто экспериментируют с интермиттирующим применением лечения, чтобы сэкономить деньги или избежать нежелательных побочных эффектов, поэтому целесообразно разъяснять, что возможность использования

минимально необходимого объема терапии может быть достигнута только при регулярном применении терапии.

Снижение дозы ИГКС на 25–50% с трехмесячным интервалом, как правило, является подходящим и безопасным у большинства пациентов с контролируемой БА.

В табл. 6 представлены различные варианты снижения объема терапии у больных с контролируемой БА в зависимости от получаемого объема лечения.

Заключение

В новой версии GINA 2014 в главах, посвященных определению, оценке БА, в том числе оценке тяжести и контроля, ступенчатой терапии, подчеркивается гетерогенность этого заболевания и указываются фенотипы, идентификация которых не вызывает затруднений и может быть полезной для выбора терапии; делается акцент на важности

оценки факторов риска неблагоприятных исходов БА, определяющих наравне с контролем симптомов объем фармакотерапии; основным принципом лечения БА является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и снижением объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска. В целом следует отметить более практичный характер построения GINA 2014, содержащей лаконичные и понятные таблицы (дифференциального диагноза БА, оценки контроля и факторов риска, выбора начальной контролирующей терапии и выбора варианта снижения объема терапии), критерии определения тяжести заболевания в клинической практике, комментарии к разным вариантам ступенчатого лечения БА и алгоритм действий при отсутствии контроля. ■

Список литературы

1. Masoli M. et al. // *Allergy*. 2004. V. 59. P. 469.
2. Чучалин А.Г. и др. // *Пульмонология*. 2014. №2. С. 11.
3. GINA 2014 // www.ginasthma.org.
4. Pinnock H. et al. // *Prim. Care Respir. J.* 2012. V. 21. P. 288.
5. Ahmed S. et al. // *Can. Respir. J.* 2007. V. 14. P. 105.
6. O'Byrne P.M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2010. V. 36. P. 269.
7. Haselkorn T. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. V. 124. P. 895.
8. Suissa S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. V. 149. P. 604.
9. Ernst P. et al. // *JAMA*. 1992. V. 268. P. 3462.
10. Melani A.S. et al. // *Respir. Med.* 2011. V. 105. P. 930.
11. Fuhlbrigge A.L. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. V. 107. P. 61.
12. Osborne M.L. et al. // *Chest*. 2007. V. 132. P. 1151.
13. Sturdy P.M. et al. // *Thorax*. 2002. V. 57. P. 1034.
14. Fitzpatrick S. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. V. 42. P. 747.
15. Bousquet J. et al. World Health Organization, GA(2)LEN, AllerGen // *Allergy*. 2008. V. 63. Suppl. 86. P. 8.
16. Burks A.W. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. V. 129. P. 906.
17. Belda J. et al. // *Chest*. 2001. V. 119. P. 1011.
18. Ulrik C.S. // *Clin. Exp. Allergy*. 1995. V. 25. P. 820.
19. Murphy V.E. et al. // *Thorax*. 2006. V. 61. P. 169.
20. Turner M.O. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 157. P. 1804.
21. Miller M.K. et al. // *Respir. Med.* 2007. V. 101. P. 481.
22. O'Byrne P.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 179. P. 19.
23. Lange P. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 339. P. 1194.
24. Baux X. et al. // *Eur. Respir. J.* 2012. V. 39. P. 529.
25. Ulrik C.S. // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 13. P. 904.
26. Raissy H.H. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. V. 187. P. 798.
27. Foster J.M. et al. // *Respir. Med.* 2006. V. 100. P. 1318.
28. Roland N.J. et al. // *Chest*. 2004. V. 126. P. 213.
29. Kerstjens H.A. et al. // *Thorax*. 1994. V. 49. P. 1109.
30. Brand P.L. et al. // *Thorax*. 1999. V. 54. P. 103.
31. Reddel H.K. et al. // *Eur. Respir. J.* 2000. V. 16. P. 226.
32. Kohansal R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 180. P. 3.
33. Haldar P. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 178. P. 218.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая пульмонология», №3, 2014 г., стр. 2–14.

Подходы к фармакотерапии внебольничной пневмонии. Обзор современных рекомендаций



Максимов М.Л.¹, Каннер Е.В.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

² ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. ВП – острое заболевание, возникающее во внебольничных условиях и характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией. Выявляется при объективном и рентгенологическом обследовании. Протекает с выраженными в различной степени симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты (возможно, гнойной), боль в грудной клетке, одышка) [1–3].

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести течения заболевания, наличия сопутствующей патологии. Наиболее частым возбудителем ВП является пневмококк *Streptococcus (S.) pneumoniae* (30–50% случаев заболевания), который может вызывать как нетяжелые, так и тяжелые пневмонии с высокой летальностью. На долю так называемых атипичных микроорганизмов в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания: *Chlamydomphila (C.) pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* (для них характерно тяжелое течение заболевания с высокой летальностью). Атипичные возбудители чаще встречаются у пациентов молодого и среднего возраста, вызывают нетяжелое течение заболевания, возможны вспышки инфекции в организованных коллективах (воинские подразделения, школы). К редким (3–5%) возбудителям ВП относятся: *Haemophilus (H.) influenzae* (обычно у курильщиков и/или на фоне хронического бронхита), *Staphylococcus (S.) aureus* (у пациентов пожилого возраста, после перенесенного гриппа), *Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии. В очень

редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов), *Escherichia coli* (у пациентов пожилого возраста, с факторами риска: сахарным диабетом (СД), декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и др.). Нередко у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляется смешанная или коинфекция [3–6].

Тяжесть пневмонии может быть различной и во многом определяется характером возбудителя. Наиболее тяжелое течение (с высокой частотой развития осложнений и летальных исходов) отмечается у больных с пневмонией, вызванной *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, метициллин-резистентными штаммами *S. aureus*. С другой стороны, тяжесть течения зависит от своевременного начала антибактериальной терапии (АБТ). По данным клинических исследований, раннее назначение антибактериальных лекарственных средств (ЛС) является наиболее важным фактором, уменьшающим смертность больных. Наконец, более тяжелое течение пневмонии наблюдается у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями:

СД, тяжелой ХСН, почечной и печеночной недостаточностью, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками. Смертность от пневмонии у больных старше 75 лет в 10–15 раз выше, чем в целом в популяции [1–3].

Помимо неспецифических изменений в крови (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ, уровня СРБ, гиперглобулинемия) для пневмонии характерно изменение кислотно-щелочного состояния и газового состава крови. Основным рентгенологическим признаком пневмонии является обнаружение «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких. При появлении очагов деструкции участки инфильтрации становятся неоднородными, с участками просветления. Заподозрить у больного пневмонию можно на основании клиники и данных объективного осмотра, однако диагноз подтверждается только при наличии рентгенологических изменений. Диагноз ВП может быть установлен только на основании клинической картины заболевания и данных физического обследования без проведения рентгенологического исследования. Однако рентгенография грудной клетки це-

лесообразна в плане оценки тяжести заболевания и решения вопроса о госпитализации [1, 2, 6, 10, 11].

Для определения этиологии пневмонии используют бактериологическое исследование крови и клинического материала, полученного из дыхательных путей (мокрота, транс-трахеальный аспират, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже). Чаще всего лечение пневмонии остается эмпирическим, т.к. от начала лечения до получения данных из лаборатории проходит 2–3 сут., кроме того, примерно в 50% случаев выявить возбудитель не удастся. На практике нередко доля выявленных возбудителей не превышает 20–25%. Таким образом, в реальных условиях АБТ практически всегда является эмпирической, по крайней мере, в первые дни болезни. Важно начинать АБТ в течение первых 4–6 ч. с момента госпитализации пациентов, с подбором оптимального режима терапии у различных групп больных [1, 2, 6, 10].

При амбулаторном лечении и терапии нетяжелых форм заболевания следует отдавать предпочтение таблетированным антибактериальным ЛС, больные с тяжелым течением пневмонии должны получать антибиотики в/в. При улучшении состояния возможен переход с в/в формы ЛС на таблетированную (так называемая ступенчатая терапия). К диагностическому минимуму относятся рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях и общий анализ крови [1–3, 6].

Для рационального выбора антибиотика принципиальное значение имеет знание этиологии инфекций, особенно респираторных, что позволяет в определенных ситуациях исключить необоснованное назначение антимикробных препаратов (АМП). При некоторых инфекциях возможны как бактериальная, так и вирусная этиология – назначение антибиотика в этих ситуациях должно быть тщательно обоснованным и может быть оправданным при высоком риске осложнений или плохом прогнозе заболевания.

Основные принципы рационального применения АМП в амбулаторной практике [4, 5]:

Таблица 1. Критерии тяжелого течения ВП [6]

Клинико-инструментальные	Лабораторные
Острая дыхательная недостаточность: частота дыхания >30/мин. SaO ₂ <90% Гипотензия: систолическое АД <90 мм рт.ст. диастолическое АД <60 мм рт.ст.	Лейкопения (<4×10 ⁹ /л) Гипоксемия: PaO ₂ <60 мм рт. ст. Гемоглобин <100 г/л Гематокрит <30%
Двух- или многодолевое поражение легких Нарушение сознания	Острая почечная недостаточность (креатинин крови >176,7 мкмоль/л, азот мочевины >7,0 ммоль/л)
Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)	

1. АМП следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченного числа случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима АБТ следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика, что подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.
3. При выборе АМП необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.
4. Избегать назначения АМП низкого качества и с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.
6. Оценку эффективности АБТ следует проводить в интервале 48–72 ч. после начала лечения.
7. Необходимо объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима АБТ и опасность самолечения антибиотиками.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения АМП (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и ак-

тивно внедрять экспресс-методы этиологической диагностики инфекций.

10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине [4, 5, 10, 11].

При лечении пациентов с ВП следует дифференцированно подходить к выбору АМП с учетом возраста, тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний, места нахождения пациента (дома, в общей палате стационара, в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), предшествующей АБТ, применения глюкокортикоидов и др.

В случае нетяжелого течения ВП, при возрасте больного до 50 лет, без выраженных нарушений иммунитета и без сопутствующих заболеваний лечение следует проводить амбулаторно. При отсутствии в анамнезе приема АМП более 3 мес. препаратом выбора следует считать β-лактамы ампициллин – амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут. Препаратами выбора при аллергии на β-лактамы являются современные макролиды: кларитромицин внутрь 0,5 г 2 р./сут., азитромицин внутрь 0,5 г 1 р./сут. или джозамицин внутрь 1,0 г 2 р./сут. Длительность терапии – 7 дней, для азитромицина – 3 дня. Альтернативной терапией (препаратами резерва) служат ингибиторозащищенный β-лактамы ампициллин/клавулановая кислота (внутри 0,625 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут.) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин 0,5 г 1 р./сут., моксифлоксацин 0,4 г 1 р./сут., гемифлокса-

цин 0,32 г 1 р./сут.). При инфекции *H. influenzae* показаны цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Высокой эффективностью в отношении *S. pneumoniae* (в т.ч. пенициллинорезистентного) обладают ванкомицин и линезолид [3–9].

В случае нетяжелого течения ВП у пациентов с факторами риска появления антибиотикорезистентных пневмококков или грамотрицательной микрофлоры (возраст 65 лет и старше, сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания, терапия АМП в течение предшествующих 3 мес. и др.) основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus* и *Enterobacteriaceae*. Препаратом выбора стоит считать ингибиторозащищенный амоксициллин/клавулановую кислоту внутрь 0,625 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут. (или амоксициллин/сульбактам). При неэффективности стартовой терапии препаратами первой линии к лечению следует добавить макролид (джозамицин внутрь 1,0 г 2 р./сут., азитромицин внутрь 0,5 г 1 р./сут., кларитромицин внутрь 0,5 г 2 р./сут.). Альтернативной терапией является монотерапия фторхинолоном III–IV поколения (левофлоксацин внутрь 0,5 г 1 р./сут., моксифлоксацин внутрь 0,4 г 1 р./сут.) или цефуроксим аксетил внутрь 0,5 г 2 р./сут. В рекомендациях отмечено, что распространенную в некоторых регионах практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.), цефазолина и ципрофлоксацина при лечении ВП следует признать ошибочной, т.к. они не активны в отношении ключевых возбудителей ВП [3–9].

Общая продолжительность лечения, как правило, составляет 7–10 дней (отменяется препарат через несколько дней после нормализации температуры тела), однако при наличии микоплазменной или легионеллезной пневмонии продолжительность лечения составляет 2–3 нед. Более длительного лечения требуют больные, у которых развились осложнения пневмонии. Помимо антибактериальных ЛС при лечении пневмонии применяют ин-

фузионную терапию (восполнение дефицита жидкости) и симптоматические средства (нестероидные противовоспалительные препараты, муколитики и др.) [1, 2].

Оценку эффективности лечения следует проводить через 48 ч. после его начала. При этом снижение температуры тела и уменьшение выраженности симптомов заболевания позволяют считать лечение эффективным. Спустя 10–14 сут. от начала лечения следует оценить эффективность терапии по данным рентгенологического исследования (уменьшение инфильтрации или восстановление прозрачности легочных полей). Дополнительно оценить эффективность лечения можно опираясь на результаты повторного бактериологического исследования, динамику лабораторных показателей [1–3, 6].

Согласно практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых (2010 г.), госпитализация при подтвержденном диагнозе ВП показана при наличии как минимум одного из следующих признаков:

Данные физического обследования: частота дыхания >30/мин.; диастолическое АД <60 мм рт. ст.; систолическое АД <90 мм рт.ст.; частота сердечных сокращений >125/мин.; температура тела <35,5 или >39,9°C; нарушение сознания.

Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови <4,0×10⁹/л или >20,0×10⁹/л; SaO₂ <92% (по данным пульсоксиметрии), PaO₂ <60 мм рт.ст. и/или PaCO₂ >50 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови >176,7 мкмоль/л или азот мочевины >7,0 ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализующаяся более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации >50% в течение ближайших 2 сут.); гематокрит <30% или гемоглобин <90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис

или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (рН<7,35), коагулопатией.

Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях [6].

При тяжелой ВП (табл. 1) (выраженная дыхательная недостаточность и/или присутствуют признаки тяжелого сепсиса и др.) целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков, показана госпитализация в терапевтическое отделение или ОРИТ, также крайне важным является проведение быстрой оценки тяжести состояния пациента, требующего неотложной терапии [6].

Рекомендуемыми препаратами в случае лечения тяжелой ВП следует считать в/в цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота) или карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем) в комбинации с макролидами для в/в введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин). При наличии факторов риска *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (бронхоэктазы, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II–III поколения. При подозрении на аспирацию целесообразно использовать амоксициллин/клавулановую кислоту, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавулановую кислоту, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем). Назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка в их назначении на 4 ч. и более существенно ухудшает прогноз [6, 7]. ■

Список литературы находится в редакции

Кашель у детей – рациональный подход к лечению

Кашель у ребенка является одной из частых причин обращения к педиатру. Каковы же возможные причины кашля у детей? Каковы основные принципы противокашлевой терапии? Как выбрать эффективный и безопасный препарат? Эти и другие вопросы мы адресовали доктору медицинских наук, профессору Козловой Ирине Юрьевне, Главному пульмонологу Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

– Кашель – это рефлекторная реакция, направленная на восстановление проходимости дыхательных путей. В жизни человека он встречается исключительно часто: более чем половина амбулаторных пациентов – кашляющие дети, из них до 70% – дети раннего возраста. И поэтому привычно считается, что кашель – не проблема, что его может вылечить любой: родители, родственники или знакомые, провизоры аптек. К сожалению, это расхожее мнение может стать причиной неправильного выбора противокашлевой терапии, что может нанести вред больному ребенку.

Последнее, особенно актуально для педиатрии, так как и сам детский организм, и заболевания в детском возрасте имеют свои особенности. Кроме того, причины возникновения кашля у детей и взрослых могут существенно различаться. Поэтому бездумное использование принятых во взрослой терапевтической практике препаратов, особенно комбинированных противокашлевых препаратов, может оказаться не только бесполезным, но даже привести к ухудшению состояния ребенка.

– Ирина Юрьевна, каковы возможные причины кашля у детей?

– Нередко кашель – это единственное проявление заболевания. Поэтому нельзя в первую очередь направлять все усилия на устранение кашля как симптома. Важно понять его причину. Анализ вида, характера и продолжительности кашля, результаты клиничко-лабораторного, рентгеновского исследований, определения функции легких дают возможность установить локализацию и тип процесса, обусловившего кашель, и диагностировать патологию у ребенка.

Кашель сопровождает многие заболевания, причем не только связанные с патологией органов дыхания. Поэтому в каждом отдельном случае необходима точная дифференциальная диагностика, что и определит адекватность терапии. Заболеваний, при которых возникает кашель, множество:



- инфекции (в том числе постинфекционный кашель) верхних или нижних дыхательных путей;
- воспалительный процесс в носоглотке, чаще всего вызывающий кашель непродуктивный, средней частоты и малой интенсивности. Наиболее часто появляется ночью или утром. В большинстве случаев такой кашель сопровождается предшественниками в виде першения в глотке, желанием прочистить горло;
- бронхоспазм (при бронхиальной астме, обструктивном бронхите, остром и хроническом);
- кашлевой вариант бронхиальной астмы, характеризующийся приступообразностью, непродуктивностью кашля, возникающего при определенных ситуациях и в определенное время;
- инородные тела (аспирация пищи, молока и т.д.);
- желудочно-кишечный рефлюкс с аспирацией;
- поражение плевры (сухой плеврит);

- психогенный вариант кашля, усиливающийся при волнении и сопровождающийся щекотанием в глотке;
- аллергический кашель и др.

Выраженный и длительный кашель существенно снижает качество жизни ребенка, его сон, активность. При этом он может приводить к ряду осложнений: слабости, истощению, отсутствию аппетита, позыву к рвоте, возникновению рвоты, головным болям, недержанию мочи и т.д. Но особенно опасны тяжелые осложнения, такие как пневмоторакс, эмфизема, кашлевое синкопе, брадиаритмия; кашель даже может привести к переломам ребер и разрыву мышц.

– Количество указанных причин впечатляет. При каких заболеваниях дыхательных путей чаще приходится сталкиваться участковому педиатру?

– Чаще всего в педиатрической практике имеет место острый кашель, связанный с ОРВИ. Поскольку ОРВИ характеризуются благоприятным течением и склонны к саморазрешению, при адекватном домашнем режиме ребенка и соответствующем лечении у большинства пациентов кашель бывает непродолжительным и проходит в течение 2–3 недель без антибактериальной терапии. Другим этиологическим моментом в возникновении кашля в детском возрасте могут стать инфекции дыхательных путей. Инфекционно-воспалительный процесс может локализоваться как в верхних отделах ДП (ангины, фарингиты, риниты, синуситы, обострения тонзиллита, ларингиты), так и в нижних отделах ДП (трахеиты, бронхиты, пневмонии) или в обоих отделах одновременно, вызывая кашель у ребенка.

– Ирина Юрьевна, как правильно выбрать тактику лечения и необходимое лекарственное средство от кашля?

– Для правильного выбора противокашлевого лечения необходимо: во-первых, установить диагноз заболевания, вызвавшего кашель у ребенка и назначить его лечение; во-вторых, оценить продуктивность кашля, давность, интенсивность и степень его влияния на состояние больного, целесообразно также оценить характер бронхиального секрета (слизистый или гнойный, степень вязкости, «подвижности», количество и т.д.) и наличие или отсутствие бронхоспазма.

Относительно выбора препарата – среди всего разнообразия противокашлевых лекарственных средств можно выделить: собственно, противокашлевые препараты; препараты с опосредованным противокашлевым эффектом; комбинированные препараты.

Лекарственные средства от кашля, в зависимости от механизма действия, представлены противокашлевыми, муколитическими и отхаркивающими

препаратами. В решении вопросов о необходимости и рациональном выборе противокашлевого препарата для ребенка участие врача-педиатра просто необходимо. Более того, правильный выбор противокашлевой терапии всегда основан на хорошем знании механизмов действия препаратов с противокашлевым эффектом, что также является прерогативой врача.

– Не только родители маленьких пациентов, но и многие врачи отдают предпочтение фитопрепаратам. Ваше отношение к лекарственным средствам, содержащим действующие вещества растительного происхождения.

– Фитотерапия в детской практике занимает особую нишу в лечении острых респираторных инфекций. Востребованность фитопрепаратов обусловлена, прежде всего, благоприятным профилем безопасности, а также возможностью достижения высокой приверженности пациентов к лечению.

– На какой фитопрепарат следует обратить внимание, выбирая из большого арсенала лекарственных средств от кашля?

– Выбор фитопрепарата зависит от вида кашля (непродуктивный «сухой» или продуктивный «влажный») и его продолжительности.

У детей раннего возраста непродуктивный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол. Поэтому целью назначения противокашлевой терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и усиление тем самым эффективности кашля.

То есть эффективность противокашлевой терапии заключается, по сути, в усилении кашля при условии перевода его из сухого непродуктивного во влажный и продуктивный. Это, в конечном счете, и приводит к восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой, прекращению кашлевого рефлекса.

В легких случаях рекомендуется проводить лечение сухого кашля у ребенка растительными средствами.

Не менее серьезной задачей педиатра является лечение обильного влажного кашля у детей.

Лечение продуктивного влажного кашля, заключающееся в подавлении кашлевого рефлекса, проводится у детей лишь в особых ситуациях: когда кашель очень интенсивный и изнуряет малыша, сопровождается рвотой, нарушает сон ребенка или, когда возникает высокая степень риска развития аспирации (например, у детей с тяжелой патологией ЦНС).

На мой взгляд, весьма перспективным фитопрепаратом является Гриппостад Травяной (производитель – компания ШТАДА Арцнаймиттель АГ, Германия), т.к. имеет обширную доказательную клиническую базу, подтверждающую эффективность и высокий профиль безопасности как при сухом, так и при влажном кашле у детей старше 1 года.

Отечественными специалистами из КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, КазМУНО, Карагандинского медицинского университета, а также практическими врачами из Павлодара, Караганды получены убедительные результаты при лечении детей Гриппостадом Травяным (сироп и капли) с острым обструктивным бронхитом, с острой неосложненной пневмонией, с острым стенозирующим ларинготрахеитом.

Клиническая оценка эффективности препарата основывалась на положительной динамике кашля, физикальных изменений в легких, уменьшении синдрома бронхообструкции. Причем, как отмечают эксперты, продуктивный эффект при лечении Гриппостадом Травяным у детей с бронхитом и пневмониями проявлялся быстрее, чем при лечении бромгексином.

Наличие же двух лекарственных форм (сиропа и капель) позволяло оптимизировать процесс лечения. Препарат обладает приятными вкусовыми качествами, что является важным для применения в детской практике. Хорошо сочетается с другими лекарственными средствами при комплексном лечении.

Еще одним существенным достоинством Гриппостада Травяного является отсутствие побочных реакций и нежелательных эффектов при назначении, в том числе у детей с atopическими заболеваниями. Обращает внимание хорошая переносимость Гриппостада Травяного и отсутствие аллергических проявлений у детей, родители которых (один или оба) больны поллинозом.

Таким образом, и сироп, и капли одинаково эффективны с первых дней назначения при обструктивном бронхите и неосложненной пневмонии, однако использование капель более экономично.

Кстати, есть данные о противовоспалительном и иммунокорректирующем эффектах Гриппостада Травяного в комплексной терапии больных хроническим бронхитом.

Хотелось бы особо остановиться на использовании комбинированных препаратов от кашля. Эта группа лекарств, обычно подлежит отпуску без рецепта и содержит два и более компонентов. Ряд комбинированных средств включают противокашлевой препарат центрального действия, антигистаминный, отхаркивающий и деконгестант. Часто они также включают бронхолитик или жаропонижающий компонент, антибактериальные средства. Такие препараты облегчают кашель при бронхоспазме, уменьшают

проявления респираторной вирусной (например, ринит) или бактериальной инфекции, но и назначать их следует по соответствующим показаниям. Нередко такие препараты не показаны или даже противопоказаны детям раннего возраста, особенно первых месяцев жизни.

Кроме того, в комбинированных препаратах, в частности в препаратах, выписываемых врачами, могут сочетаться противоположные по своему действию медикаментозные средства, например, антигистаминные препараты и отхаркивающие. Многие прописи содержат субоптимальные или низкие концентрации препаратов, что снижает их эффективность. Но, разумеется, имеются и вполне оправданные комбинации лекарственных средств.

Если основная жалоба – собственно кашель, всегда лучше использовать один препарат и в полной дозе, но препарат, действующий на специфический для данного больного компонент кашлевого рефлекса. Препарат Гриппостад Травяной содержит в качестве активного вещества только сухой экстракт листьев плюща, что позволяет избежать возможной аллергической реакции.

Еще раз хочу обратить внимание специалистов: терапия кашля у детей должна быть рациональной!

– Какие биологически активные вещества, входящие в состав Гриппостада Травяного, обеспечивают терапевтический эффект?

– Фармакологическую ценность Гриппостада Травяного обеспечивают, прежде всего, тритерпеновые сапонины, содержащиеся в листьях плюща.

Сапонины плюща стимулируют выработку секрета бокаловидными клетками слизистой оболочки бронхов, то есть увеличивают объем секрета, улучшают его реологию. Сапонины облегчают подвижность ресничек. Секретолитическое действие усиливается содержащимся в плюще алкалоидом – эметином. Благодаря содержанию дубильных веществ, пектинов, смолы, эфирного масла при внутреннем и местном применении он проявляет противовоспалительное, антисептическое и ранозаживляющее действие за счет угнетения активности гиалуронидазы и снижения явлений отека, в том числе через стимуляцию функции надпочечников и усиления парасимпатического тонуса.

Сапонины плюща показывают высокую антибактериальную активность, угнетая рост *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, а также *Candida albicans*, *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum* и других микробов и грибов в культуре. Доказано антимуtagenное действие трех сапонинов плюща. Действующие вещества плюща обладают также мочегонной, гипотензивной и спазмолитической активностью. Также экстракт плюща содержит флавоноиды (рутин, кемпферол), минеральные соли и микроэлементы.



Лекарственные формы: сироп и капли Гриппостада Травяного обладают отхаркивающим, спазмолитическим и муколитическим свойствами. Отхаркивающий эффект обусловлен раздражающим действием сапонинов на рецепторы желудка, посредством чего через рефлекторное воздействие чувствительных волокон парасимпатической нервной системы происходит последующее рефлекторное усиление секреции бронхиальных желез, что сопровождается уменьшением вязкости мокроты. Кроме того, Гриппостад Травяной стимулирует перистальтические сокращения бронхов и повышает активность ресничек мерцательного эпителия их слизистой оболочки, т.е. увеличивает так называемый мукоцилиарный клиренс бронхиального секрета, способствуя тем самым выделению мокроты.

Имеющаяся на сегодня доказательная база позволила уполномоченным органам здравоохранения ряда стран рекомендовать эти две лекарственные формы – сироп и капли – при острых и хронических заболеваниях органов дыхания (острые и хронические бронхиты, пневмонии, трахеобронхиты, бронхоэктатическая болезнь).

– Скажите, пожалуйста, а имеются ли противопоказания у фитопрепаратов?

– Бытует мнение, что, в отличие от синтетических лекарственных средств препараты на растительной основе совершенно безопасны, поскольку имеют природное происхождение. Однако это не совсем так... При выборе фитопрепарата следует соблюдать осторожность.

Что касается Гриппостада Травяного, согласно утвержденной Инструкции по медицинскому применению противопоказаниями являются: гиперчувствительность к действующему веществу; наслед-

ственная непереносимость фруктозы; беременность и период лактации, а также возрастное ограничение до 1 года.

– Ирина Юрьевна, мы на пороге осенне-зимнего периода. Каков прогноз эпидемиологического сезона по гриппу и ОРВИ на 2015–2016 год на территории РК?

– Вероятно, этот вопрос необходимо адресовать Главному санитарному врачу МЗСР РК.

Со своей стороны хочу напомнить, что грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют собой наиболее массовые заболевания, встречающиеся в течение всего года, но чаще всего – осенью и зимой. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РК, ОРВИ занимают первое место в структуре инфекционных заболеваний и составляют 80–90% от всех случаев инфекционной патологии.

Самым эффективным средством профилактики гриппа и его осложнений является вакцинация. Прививки против гриппа желательно получить до начала сезонных подъемов заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, среди которых высок удельный вес гриппа.

Важными компонентами противовирусной защиты в период эпидемии гриппа (и вне ее) является сбалансированное, богатое витаминами питание, употребление достаточного количества воды, полноценный отдых, активный образ жизни.

Будьте здоровы и берегите своих детей!

Спасибо за беседу.

Беседовала Айгуль Рахметова

ГРИППОСТАД® Травяной

для устранения кашля

Гриппостад® Травяной содержит экстракт листьев плюща, обладающий отхаркивающим, спазмолитическим и муколитическим свойствами.

Показания к применению

- острые и хронические заболевания органов дыхания (острые и хронические бронхиты, пневмонии, трахеобронхиты, бронхоэктатическая болезнь).

Продолжительность применения

Продолжительность лечения зависит от вида и тяжести заболевания, но даже при лёгком течении заболевания лечение препаратом необходимо проводить не меньше одной недели. После исчезновения симптомов болезни, лечение следует проводить еще 2-3 дня.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата
- наследственная непереносимость фруктозы
- беременность и период лактации
- дети в возрасте до 1 года

Условия отпуска

Без рецепта

Гриппостад® Травяной, сироп 100 мл

Возрастная группа

Дозировка

Способ применения

Дети в возрасте от 1 года до 5 лет	½ мерной ложки (2,5 мл) 3 раза в день.	Для приема внутрь. Сироп можно принимать не разбавленным или разведенным в небольшом количестве воды. После приема сироп следует запить достаточным количеством жидкости.
Дети в возрасте от 5 до 12 лет	½ мерной ложки (2,5 мл) 4 раза в день.	
Взрослые и дети старше 12 лет	1 мерная ложка (5 мл) 3 раза в день.	

Гриппостад® Травяной, капли 20 мл

Возрастная группа

Дозировка

Способ применения

Дети в возрасте от 1 года до 4 лет	По 7 капель 3 раза в день	Для приема внутрь. Капли можно принимать как не разбавленными, так и разведенными в небольшом количестве жидкости. После приема капли следует запить достаточным количеством жидкости.
Дети в возрасте от 4 до 12 лет	По 10 капель 3 раза в день.	
Взрослые и дети старше 12 лет	По 12-15 капель 3 раза в день.	



**От кашля
для детей и взрослых!**

РК-ЛС-5-№003304 от 06.05.2011
РК-ЛС-5-№017854 от 06.05.2011
Разрешение №3127 от 01.09.2011

STADA
C I S

Своего самого ценного!

ТОО ДО «Нижфарм-Казахстан»
050054, Республика Казахстан,
г. Алматы, пр-т Суюнбая, 162 А
тел.: (727) 271-99-68
факс: (727) 255-33-78
e-mail: almaty@stada.kz

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению

Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Куценко М.А., Чучалин А.Г.

ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

ФБГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, г. Москва

В XXI век человечество вошло с тяжелым наследием века XX-го – резким увеличением числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронических заболеваний легких, что связано с целым рядом факторов: демографическими изменениями, ухудшающейся экологией, изменением образа жизни и др. Значительную актуальность приобретает в условиях стареющего населения полиморбидность, которая весьма характерна для старших возрастных групп.

Среди неблагоприятных факторов особое внимание придается эпидемии табакокурения, которое служит общим фактором риска развития как заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), так и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Следует отметить, что увеличивается не только распространенность этих заболеваний, но и летальность от них [24]. В развитых странах летальность от заболеваний ССС занимает 1-е место уже много десятилетий. Ожидается, что к 2020 г. ХОБЛ, занимавшая в 1990 г. 6-е место в общей структуре причин смерти, выйдет на 3-е место [12, 22]. Учитывая вышесказанное, в настоящее время сочетание ХОБЛ и патологии ССС представляет одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения из-за высокого уровня инвалидизации, летальности и бюджетной нагрузки.

Следует отметить, что, несмотря на наличие общих факторов риска, до определенного момента в медицинских кругах поддерживалась концепция взаимоисключения ишемической болезни сердца (ИБС) и хронических обструктивных заболеваний легких, хотя была давно и глубоко изучена роль табакокурения в этиопатогенезе этих болезней [3, 5]. В исследовании INTERHEART, например, было показано, что вторым по значимости фактором ри-

ска возникновения ИБС является курение, уступая только гиперхолестеринемии [39]. Табакокурение – основной этиологический фактор, для которого доказана прямая связь с развитием ХОБЛ [12]. Таким образом, один и тот же фактор является определяющим в развитии 2-х заболеваний. В то же время накопленные к настоящему моменту данные позволяют говорить о том, что ИБС коморбидна ХОБЛ даже без анамнеза курения, и наличие последней можно расценивать в качестве фактора риска как для развития ИБС, так и для ее прогноза.

В длительном популяционном исследовании с участием 1861 пациента было показано, что риск сердечно-сосудистой летальности среди пациентов с низкими показателями объема форсированного выдоха за 1 с. (ОФВ₁) был более чем вдвое выше, чем в группе с более высоким уровнем ОФВ₁, при этом он не зависел от статуса курения [29]. Похожие результаты были получены в Фрамингемском и Готенбургском исследованиях [23, 30]. Jousilahti et al. на большой выборке (19 444 пациента) при длительном сроке наблюдения (13 лет) показали, что **хронический бронхит является предиктором риска ИБС независимо от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска** [15].

D. Sin, S. Man, обобщая данные

исследований, указывают, что снижение ОФВ₁ на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [28]. Особую обеспокоенность подобные результаты вызывают в случаях необходимости адекватной базисной терапии ИБС, которая, как известно, должна включать β-блокаторы [11], т.к. их длительное применение может ухудшать показатели функции внешнего дыхания, а значит, и увеличивать сердечно-сосудистый риск. В ретроспективном исследовании Stefan et al. при сравнении групп пациентов с ХОБЛ, которым проводилась терапия сопутствующих заболеваний ССС селективными и неселективными блокаторами, было четко показано, что для пациентов 2-й группы значительно возрастал риск повторной госпитализации в ближайшие 30 дней [31].

Л.И. Козлова и соавт. в длительном исследовании обнаружили, что расстройства дыхания у больных, получавших селективный β-блокатор атенолол, были более выраженными и прогрессировали быстрее, нежели у пациентов, не получавших никаких β-блокаторов. Существенным оказалось и среднегодовое снижение основных респираторных параметров: ОФВ₁ и жизненной емкости легких, раньше выявлялись прогностически небла-

гоприятные признаки поражения мелких дыхательных путей: экспираторный периферический коллапс и раннее экспираторное закрытие дыхательных путей. Указанные респираторные расстройства проявлялись в различные временные периоды – от нескольких дней до нескольких лет после начала применения препарата [1].

Существует определенная вероятность, что столь неблагоприятные эффекты были отмечены из-за того, что в исследовании использовался ателолол, имеющий невысокий уровень кардиоселективности (табл. 1). Более современные блокаторы с более высоким уровнем селективности лишены подобных эффектов и даже, наоборот, снижают уровень летальности у пациентов при обострении ХОБЛ. Это нашло подтверждение в некоторых исследованиях [10, 20]. Однако небольшое количество подобных исследований на небольших группах пациентов не позволяет считать данный вопрос достаточно проработанным и предполагает соблюдение осторожности при назначении β -блокаторов.

В то же время новые эпидемиологические исследования показывают значимую связь между воздействием аэрополлютантов на дыхательные пути и развитием атеросклероза [19]. Основой для подобных исследований послужили результаты исследований на животных моделях. Suwa et al. в течение 4 нед. подвергали кроликов с гиперлипидемией воздействию аэрополлютантов, аналогичных тем, которые отмечаются в промышленных городах. По сравнению с контрольной группой, в которой кролики подвергались воздействию паров физиологического раствора, в основной группе был продемонстрирован рост объема атеросклеротических бляшек в коронарных артериях в среднем на 71%. Одновременно отмечались признаки воспалительного процесса в ткани легких и системного воспалительного ответа, причем объем атеросклеротических бляшек был пропорционален выраженности воспалительного про-

Таблица 1. Коэффициенты β_1/β_2 селективности β -блокаторов [37]

Препарат	Индекс селективности
Небиволол	293,0
Бисопролол	26,0
Метопролол	25,0
Ателолол	15,0
Пропранолол	1,9

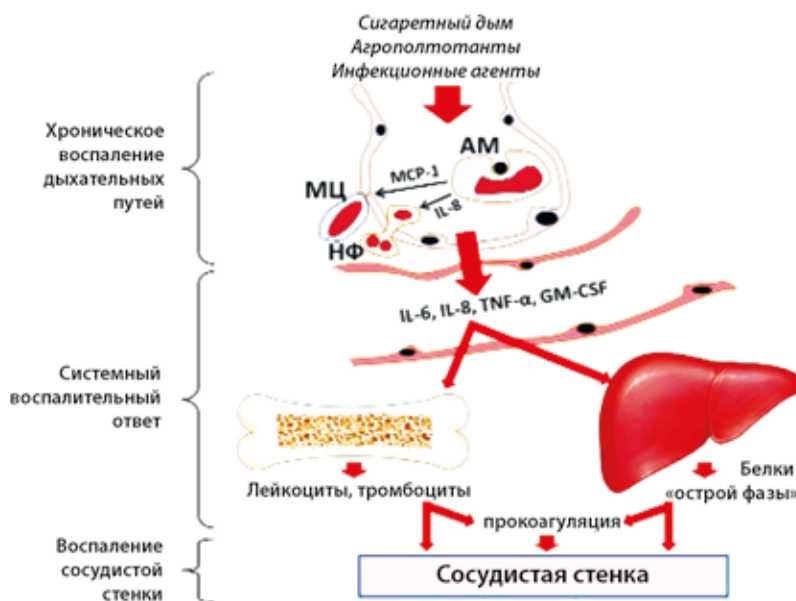


Рисунок 1. Патофизиологическая модель связи хронического воспалительного процесса в легких с развитием атеросклеротического поражения сосудистой стенки (адаптировано по Van Eeden et al.) [36]

AM – альвеолярные макрофаги, МЦ – моноциты, НФ – нейтрофилы, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

цесса [33]. Важно и то, что бляшки у кроликов в основной группе находились в процессе дестабилизации (истончение покрышки, увеличение объема липидного ядра, воспалительные реакции в бляшке), что в перспективе значительно усугубляет риск разрыва бляшки с развитием атеротромбоза. Эти данные были подтверждены и углублены Sun et al. [32]. В течение 6 мес. по 6 ч. в день они подвергали мелкодисперсно аэрозольному (2,5 мкм) воздействию мышей, не имевших гиперхолестеринемии. По сравнению с контрольной группой были выявлены значимые признаки дисфункции эндотелия и увеличение объема атеросклеротических бляшек в брюшной аорте.

Столь разные факторы риска развития атеросклероза и ССЗ, объединенных лишь респираторной системой как точкой приложения, заставили вести поиск в направлении такого процесса в легких, который мог бы вызывать и системный ответ. О наличии системных эффектов при ХОБЛ писали многие авторы, а клинические наблюдения показали, что пациенты с сочетанием ИБС и ХОБЛ имеют значительно большую летальность по сравнению с пациентами, у которых ХОБЛ не отмечалась.

Было получено множество данных о связи системного воспаления с риском ССЗ. Например, Thomsen et al. проверили базовый уровень С-реактивного белка (СРБ), фибри-

ногена и лейкоцитов у 8656 пациентов с ХОБЛ. Затем провели мультифакторный анализ риска развития в течение 5 лет целого ряда других заболеваний. Было выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем всех 3-х указанных маркеров (СРБ >3 мг/л, фибриноген >14 мкмоль/л, лейкоциты >9×10⁹/л) 5-летний риск развития ИБС был повышен в 2,19 раза, инфаркта миокарда (ИМ) – в 2,32 раза, сердечной недостаточности (СН) – в 2,63 раза [35].

Полученные результаты заставляют задуматься о том, что такое положение вещей можно расценивать именно как синтропию, а не простой набор болезней, объединенных одним фактором риска. Накопленные данные позволили выдвинуть логичную и взвешенную теорию связи хронического воспаления в дыхательных путях с прогрессированием атеросклеротического процесса в сосудистой стенке (рис. 1).

Разнообразные внешние агенты (табачный дым, аэрополлютанты, вирусы и бактерии) запускают и поддерживают воспалительный процесс в дыхательных путях, опосредуемый макрофагами и нейтрофилами с выделением множества медиаторов воспаления, которые транслоцируются и в системный кровоток [16]. Часть из них (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1β) воздействуют непосредственно на сосудистую стенку. Они же в сочетании с ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором стимулируют костный мозг, увеличивая выброс в ток крови тромбоцитов, гранулоцитов и моноцитов. Кроме того, ИЛ-1β и ИЛ-6 стимулируют производство в печени белков «острой фазы» (например, СРБ) и некоторых прокоагулянтов (фибриноген, фактор VIII) [21]. Такой комплекс эффектов является идеальным для возникновения и роста атеросклеротической бляшки, а в перспективе – и для ее дестабилизации (рис. 2). В дальнейшем механизм поддерживает себя сам, т.к. лейкоциты, выброшенные в ток крови

активированным костным мозгом, под влиянием хемоаттрактантов (ИЛ-8 для нейтрофилов и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 для моноцитов) перемещаются в воспаленные ткани, запуская новый виток порочного круга. Понимание патофизиологической основы процесса развития атеросклероза при ХОБЛ имплементировалось в клиническую практику: уже получены позитивные результаты по снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХОБЛ за счет назначения статинов [26] и противовоспалительного препарата, ингибитора фосфодиэстеразы-4 – рофлумиласта [38].

Развитие острых сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ связано преимущественно с обострением хронического воспалительного процесса в легких, которое вызывает или усиливает системный оксидативный стресс. Увеличение концентрации активных форм кислорода запускает процессы окисления липидов и липопротеидов, что ведет к накоплению холестерина и увеличению числа пенных клеток в атеросклеротической бляшке. Это проявляется ее ростом и возрастанием давления на покрывку. Активизация матриксных металлопротеиназ в бляшке ведет к деструкции коллагеновых волокон и истончению покрывки (нестабильная бляшка) [18]. С другой стороны, активация воспалительной реакции усиливает системный воспалительный ответ, увеличивая в токе крови количество цитокинов, белков острой фазы, лейкоцитов и тромбоцитов. Они, в свою очередь, способствуют истончению покрывки атеросклеротической бляшки, а также усилению эндотелиальной дисфункции (повышение выработки эндотелина-1 и снижение выработки эндотелий-расслабляющего фактора) [16]. Подобная дисфункция резко уменьшает дилатационные резервы артериального русла. Итогом такого комплексного воздействия является как минимум снижение коронарного резерва, что ведет к прогрессированию проявлений ИБС, а как максимум – дестабилизация (разрыв покрывки) атеро-

склеротической бляшки и развитие острого коронарного атеротромбоза [6], в абсолютном большинстве случаев приводящего к развитию ИМ (рис. 2). Дополнительным фактором риска являются и прогрессирующие на фоне обострения ХОБЛ нарушения газового состава артериальной крови, особенно при одновременном сочетании гипоксемии и гиперкапнии.

Наиболее вероятный период развития фатальных сердечно-сосудистых событий при обострении ХОБЛ – первые 5 дней [9]. Это диктует необходимость тщательного наблюдения за пациентом, а также включения в программу лечения профилактически-направленных препаратов (например, статины, ацетилсалициловая кислота).

В то же время отмечается и обратная зависимость, а именно влияние ССЗ на развитие обострений ХОБЛ. В свою очередь частота обострений не только влияет на качество жизни, но и в значительной степени определяет прогноз для таких пациентов [7]. Как показало исследование *Lung Health Study* [2], причиной обострения ХОБЛ, требующего госпитализации, более чем в 40% случаев являлась дестабилизация ССЗ, в то время как по непосредственно респираторным причинам было только 14% госпитализаций.

Наиболее драматично развивается ситуация в случае наличия нарушений ритма сердца. Так, госпитальная летальность у пациентов с сочетанием тяжелого течения ХОБЛ и аритмии превышает 30%, а у таких же пациентов, но без аритмии – 8% [13]. Исследования подтверждают, что аритмии повышают летальность пациентов с хроническими заболеваниями легких, осложненных острой дыхательной недостаточностью [14]. Особо необходимо выделить высокую вероятность развития ятрогенно-индуцированных аритмий при использовании высоких доз бронходилатирующих препаратов. И β₂-агонисты, и препараты амиофиллина, и периферические М-холинолитики (последние, правда, в значительно меньшей степени)

вызывают тахикардию и еще больше усугубляют миокардиальный дисбаланс доставки и потребления кислорода, что может resultироваться в виде разнообразных (в т.ч. и фатальных) нарушений ритма.

Все вышесказанное позволяет создать вероятную картину своеобразного порочного круга взаимной коморбидности ХОБЛ и ИБС. Обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ и оксидативный стресс, ведет к ухудшению коронарного кровотока, в основе которого лежит сразу несколько процессов: увеличение объема атеросклеротических бляшек и их дестабилизация, острый коронарный атеротромбоз, снижение выработки эндогенных вазодилатирующих агентов, ухудшение реологических свойств крови. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы мукоцилиарного клиренса (МЦК). В свою очередь нарушение МЦК способно приводить к обострению ХОБЛ как вследствие усиления обструкции, так и в результате активации флоры [34], которой в значительном числе случаев у таких пациентов континирована слизистая оболочка бронхиального дерева (рис. 3).

Данная теоретическая модель взаимовлияния ХОБЛ и ИБС логично объясняет результаты множества эпидемиологических исследований, подтверждающих взаимное усугубление течения этих заболеваний и летальности от них. Berger et al. при 3-летнем наблюдении за 4284 пациентами с ИБС указывают, что сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ХОБЛ составила 21% по сравнению с 9% среди тех, у кого ХОБЛ не было. Кроме того, наличие ХОБЛ было независимо связано с двукратным риском летальности в долгосрочной перспективе [4]. Surkendall et al., проанализировав данные 11 493 пациентов с ХОБЛ, пришли к выводу, что они имели больший (в 2–4 раза) риск смерти от ССЗ против пациентов из аналогичных демо-

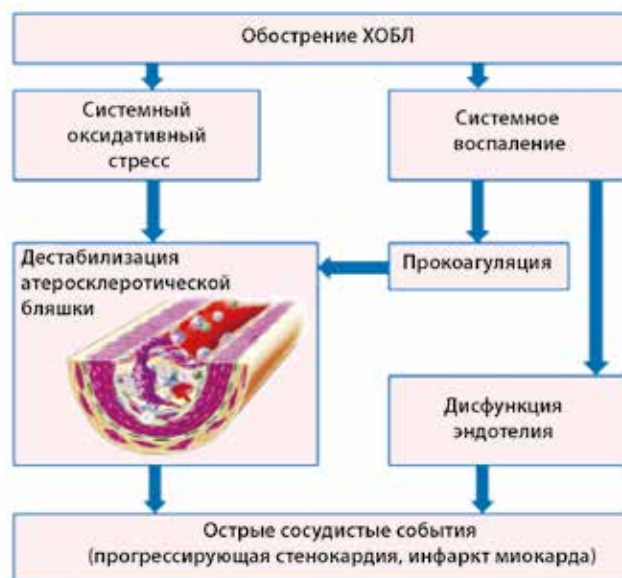


Рисунок 2. Патофизиологическая модель связи острого воспалительного процесса в легких с развитием острых ишемических сосудистых событий (адаптировано по Van Eeden et al.) [36]



Рисунок 3. Вероятная модель порочного круга взаимовлияния ХОБЛ и ИБС МКК – малый круг кровообращения, МЦК – мукоцилиарный клиренс

графических групп, не имеющих ХОБЛ. Особенно отмечается повышение риска застойной СН, аритмий и ИМ [8].

Клиническая имплементация понимания синтропии ХОБЛ и ИБС крайне важна не только для улучшения диагностики с целью выявления высоковероятного коморбидного заболевания, но и в первую очередь для проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска фатальных состояний, в дополне-

ние к стандартным программам лечения. Среди них: использование статинов вне зависимости от уровня холестерина [26], своевременная противогриппозная вакцинация [25], применение высокоселективных β-блокаторов [27], тщательное наблюдение за пациентами при применении высоких доз бронходилататоров, более широкое использование антагонистов рецепторов к ангиотензину II у пациентов при сочетании ХОБЛ, ИБС и застойной СН [17]. ■

Список литературы

1. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения бета-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Тер. архив. 2005. №3. С. 18–23.
2. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1 The Lung Health Study // JAMA. 1994. Vol. 272. P. 1497–1505.
3. Auerbach O., Hammond E.C., Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the arteries // N Engl J Med. 1965. Vol. 273. P. 775–779.
4. Berger J.S., Sanborn T.A., Sherman W., Brown D.L. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention // Am J Cardiol. 2004. Vol. 94. P. 649–651.
5. Bickerman H.A., Barach A.L. The effect of cigarette smoking on ventilatory function in patents with bronchial asthma and obstructive pulmonary emphysema // J Lab Med. 1954. Vol. 43 (3). P. 455–462.
6. Buffon A., Biasucci L.M., Liuzzo G. et al. Widespread coronary infammaton in unstable angina // N Engl J Med. 2002. Vol. 347. P. 5–12.
7. Connors A.F. Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al. for the SUPPORT Investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments): Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease // Am J Crit Care Med. 1996. Vol. 154. P. 959–967.
8. Curkendall S.M., Deluise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patents with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients // Ann Epidemiol. 2006. Vol. 16. P. 63–70.
9. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // Chest. 2010. Vol. 137. P. 1091–1097.
10. Dransfield M.T., Rowe S.M., Johnson J.E., et al. Use of blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD // Thorax. 2008. Vol. 63. P. 301–305.
11. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease // J Am Coll Cardiol. 2012. Vol. 60 (24). P. 44–164.
12. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2014. 84 p.
13. Gulsvik A., Hansteen V., Sivertssen E. Cardiac arrhythmias in patients with serious pulmonary diseases // Scand J Respir Dis. 1978. Vol. 59. P. 154–159.
14. Hudson L.D., Kurt T.L., Petty T.L., Genton E. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction // Chest. 1973. Vol. 63. P. 661–665.
15. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease // Lancet. 1996. Vol. 348 (9027). P. 567–572.
16. Kido T., Tamagawa E., Bai N. et al. ParLculato matter induces translation of IL-6 from the lung to the systemic circulation // Am J Respir Cell Mol Biol. 2011. Vol. 44. P. 197–204.
17. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K., et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patents with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 1840–1848.
18. Kullo I.J., Edwards W.D., Schwartz R.S. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications // Ann intern Med. 1998. Vol. 129. P. 1050–1060.
19. Kunzli N., Jerett M., Mack W.J. et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles // Environ Health Perspect. 2005. Vol. 113. P. 201–206.
20. Mainguy V., Girard D., Maitais F. et al. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Cardiol. 2012. Vol. 110 (2). P. 258–263.
21. Mutlu G.M., Green D., Bellmuyer A. et al. Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6-dependent pathway // J Cln invest 2007. Vol. 117. P. 2952–2961.
22. Ng T.P., Niti M., Tan W.C. et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life // Ach intern Med. 2007. Vol. 167 (1). P. 60–67.
23. Persson C., Bengtsson C., Lapidus L. et al. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden // Am J Epidemiol. 1986. Vol. 124. P. 942–948.
24. Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thun M., Heath C. Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics // Lancet. 1992. Vol. 339. P. 1268–1278.
25. Phrommintkul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W. et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patents with acute coronary syndrome // Eur Heart J. 2011. Vol. 32. P. 1730–1735.
26. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N Engl J Med. 2008. Vol. 359. P. 2195–2207.
27. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Hak E et al. β -Blockers may reduce morality and risk of exacerbations in patents with chronic obstructive pulmonary disease // Arch intern Med. 2010. Vol. 170. P. 880–887.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №5, 2014 г., стр. 389–392.

Актуален и эффективен

История медицины последнего столетия неразрывно связана с антибиотиками, открывшими новую эру в развитии методов лечения. Несмотря на «взлеты и падения» в истории, антибиотики были и остаются значимым оружием врачей, используемым для борьбы с огромным числом заболеваний. Поэтому неудивительно, что производство антибиотиков стратегически важно для здравоохранения любого государства. GMP, или надлежащая производственная практика, – это признанный в мире термин и стандарты, предназначенные для контроля и управления фармацевтическим производством и контроля качества фармацевтических препаратов.

В Казахстане внедрение стандартов GMP началось в 2008 г. и в числе первых отечественных производителей, активно приступивших к внедрению GMP – АО «Химфарм» с торговой маркой Santo Member of Polpharma Group. В 2012 г. в результате проведенной модернизации производства компания SANTO получила сертификат GMP на изготовление производства порошковых антибиотиков, завершилось строительство ампульно-инфузионного цеха стоимостью свыше 40 млн долл. США, заканчивается первый этап инвестиционной программы компании SANTO, общий объем которой составляет более 100 млн долл. На сегодняшний день компания является единственным фармацевтическим производителем в Республике Казахстан, имеющим 3 сертификата качества GMP на действующие производственные площадки, выпускающие стерильные лекарственные формы.

Одним из препаратов, выпускаемых отечественным производителем, является Цеф III (цефтриаксон), препарат цефалоспорины III поколения. Препарат оказывает бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов, обладает широким спектром действия

в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Показан к применению при:

- инфекциях нижних дыхательных путей (особенно пневмонии),
- инфекции ЛОР-органов,
- инфекциях половых органов, включая гонорею,
- сепсисе,
- менингите,
- инфекциях органов брюшной полости (перитоните, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта),
- инфекциях почек и мочевыводящих путей,
- инфекциях у больных с ослабленным иммунитетом.

Цефалоспорины III поколения привлекли к себе особое внимание в эпоху распространения «эпидемии» антибиотикорезистентности к одному из главных возбудителей респираторных инфекций – *Streptococcus pneumoniae*, вызывающего внебольничные и нозокомиальные пневмонии.

По данным ВОЗ, пневмония является главной инфекционной причиной смертности детей во всем мире. В 2013 г. от пневмонии умерли 935 тыс. детей в возрасте до 5 лет. В Казахстане в струк-

туре причин детской смертности заболевания органов дыхания занимают 3 место, среди которых более 60% составляет смертность от пневмонии. Высокий процент осложнений и летальности наблюдается и среди взрослых. По сообщениям казахстанских экспертов «пневмонии становятся самой частой причиной летальности среди всех инфекционных заболеваний. При этом до 30–40% больных пневмонией госпитализируется, и часть из них попадают в отделения реанимации» [1].

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным острым инфекционным заболеваниям городского населения.

При выборе конкретного препарата для лечения внебольничной пневмонии руководствуются следующими критериями:

- антимикробной активностью (преимущество имеют препараты бактерицидного действия);
- стабильностью к бета-лактамазам;
- переносимостью;
- возрастными изменениями фармакокинетики (так как необходимо хорошее проникновение препарата в мокроту и ткани легких);

- удобством применения для пациента (чем выше кратность приема в сутки, тем выше вероятность невыполнения режима лечения).

Но многие широко применяемые для лечения пневмонии антибактериальные средства имеют ряд недостатков. Например, природные пенициллины неактивны в отношении ряда потенциальных возбудителей пневмоний (стафилококков, грамотрицательных бактерий); аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) разрушаются под действием бета-лактамаз; цефалоспорины I поколения неактивны в отношении большинства грамотрицательных возбудителей пневмоний и разрушаются бета-лактамазами грамотрицательных бактерий; аминогликозиды плохо проникают в легочную ткань и характеризуются высокой токсичностью; тетрациклины оказывают бактериостатическое действие, потенциально токсичны и плохо переносятся больными и т.д. Наиболее оптимальным антибиотиком в этом плане является цефтриаксон, который:

- обладает бактерицидным действием;
- отличается высокой устойчивостью к большинству β-лактамаз, вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями;
- хорошо переносится, что позволяет назначать его новорожденным (20–50 мг/кг/сут.) и пожилым людям (1 г один раз в сутки, в тяжелых случаях – до 2 г);
- имеет двойной путь выведения, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекция дозировки (коррекция проводится только у пациентов, имеющих и печеночную, и почечную недостаточность);
- именно удобство применения выделяет цефтриаксон среди других цефалоспоринов: он имеет самый

длительный период полувыведения, около 8 часов у взрослых пациентов, у пожилых старше 75 лет – 16 часов, что позволяет вводить его 1 раз в сутки;

- при парентеральном введении цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма, биодоступность при внутримышечном введении составляет 100%.

Максимальная концентрация в плазме крови при внутримышечном введении достигается через 2–3 часа. Обратимо связывается с альбумином плазмы крови на 85–95%, и это связывание обратно пропорционально его концентрации в крови.

Цефтриаксон является также оптимальным препаратом для парентерального лечения пожилых больных с внутрибольничной пневмонией при тяжелом течении, в том числе и амбулаторно, из-за удобства введения.

Значительное место отводится цефалоспорином III поколения, в частности цефтриаксону, в рекомендациях Всероссийского общества пульмонологов по лечению внебольничной пневмонии и в обновленной версии рекомендаций по лечению внебольничных пневмоний Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Американского торакального общества (ATS). Российские специалисты рассматривают цефтриаксон в качестве препарата выбора для госпитализированных больных как с нетяжелым, так и тяжелым течением заболевания. В последнем случае цефтриаксон рекомендуют комбинировать с макролидами для парентерального введения. Эти комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей (как типичных, так и атипичных) тяжелой ВП. Американские эксперты считают бета-лактамы, в том числе и цефтриаксон, основным антибиотиком, применяемым в программах лечения внутрибольничной пневмонии, также рекомендуя

при лечении ВП, требующей госпитализации в общую палату, наиболее рациональным сочетание бета-лактаминового антибиотика с макролидом. Данный выбор, по их мнению, ускоряет регресс симптоматики, сокращая длительность госпитализации. В то же время при отсроченном назначении макролида подобный эффект не достигается, кроме того отсутствие в эмпирической терапии макролида, как показали исследования, увеличивает вероятность летального исхода, в том числе при пневмококковой ВП.

Другое респираторное заболевание, при лечении которого цефтриаксону отводится решающее значение, это среднетяжелый и тяжелый острый бактериальный риносинусит (ОБРС), или воспаление слизистой оболочки носа и как минимум одной из околоносовых пазух. ОБРС является весьма распространенной медицинской проблемой. По российским эпидемиологическим данным, распространенность заболеваний носа и околоносовых пазух у детей составляет 28–30% среди всех заболеваний верхнего отдела дыхательных путей, причем 50% детей, став взрослыми, продолжают страдать от этих заболеваний [2]. Актуальность проблемы риносинусита связана также и с наносимым этим заболеванием экономическим ущербом. Так, в 2002 г. 2 миллиона американцев перенесли инфекции придаточных пазух носа, что привело к экономическим потерям в 3,5 млрд долларов. Наиболее частым состоянием, предшествующим острому синуситу, являются ОРВИ [3]. Учитывая частоту заболеваемости детьми (6–8 раз в год), можно понять, насколько часто осложняется острый риносинусит особенно в группе часто и длительно болеющих детей.

ОБРС, в основном, вызывается *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, поэтому одним из главных принципов выбора антибиотика для лечения ОБРС является:

- активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также
- способность преодолевать резистентность возбудителей к антибиотику;
- хорошее проникновение в слизистую оболочку синусов с достижением концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя.

Цель антибиотикотерапии при ОБРС – клиническое выздоровление пациента, эрадикация возбудителя(-ей) инфекции и восстановление стерильности придаточных пазух носа. Использование антибактериальных средств уменьшает тяжесть и длительность клинических симптомов заболевания, предупреждает развитие гнойных осложнений, позволяет сократить сроки лечения, предотвратить рецидивы и переход процесса в хроническую форму. При среднетяжелом и тяжелом течении ОБРС использование антибиотиков является строго обязательным, это связано с тем, что необходимо мини-

мизировать риск возникновения возможных жизнеугрожающих орбитальных или внутричерепных осложнений.

В 2003 г. были изданы российские рекомендации по ведению взрослых пациентов с риносинуситом с алгоритмом лечения (рис. 1). Как видно из рисунка, цефалоспорины II–IV ряда назначаются только при тяжелом течении заболевания. На сегодняшний день специальных российских руководств по тактике ведения детей с острым риносинуситом нет, а переносить рекомендации по ведению взрослых пациентов на больных детей с острым риносинуситом не следует.

Высокая эффективность цефалоспоринов II и III поколений (90–92% для цефтриаксона) при лечении острого бактериального риносинусита отмечена в рекомендациях по лечению ОБРС у взрослых и детей, разработанных научным обществом «Sinus and Allergy Health» (США) в 2004 г. При этом цефтриаксон, как одну из 4-х возможных опций лечения, следует назначать лишь в случае, если пациент имеет умеренно

тяжелую болезнь или слабое заболевание, связанное с недавним применением антибиотиков [5].

В марте 2012 г. были изданы рекомендации Американского общества инфекционных болезней (Infectious Disease Society of America, IDSA) по лечению острого бактериального риносинусита у взрослых и детей. Руководство было разработано многопрофильной группой экспертов, в которую вошли клиницисты и исследователи в области терапии, педиатрии, неотложной медицинской помощи, отоларингологии, общественного здравоохранения, эпидемиологии, инфектологии.

Цефтриаксон парентерально рекомендуется назначать при тяжелой форме ОБРС, требующей госпитализации, или при наличии осложнений в дозах 100–200 мг/кг каждые 6 ч. для детей, и 1–2 г каждые 12–24 ч. для взрослых [6].

Следует отметить, что при лечении взрослых и детей с ОБРС использование зарубежных рекомендаций, упомянутых выше, в странах СНГ имеет ряд ограниче-

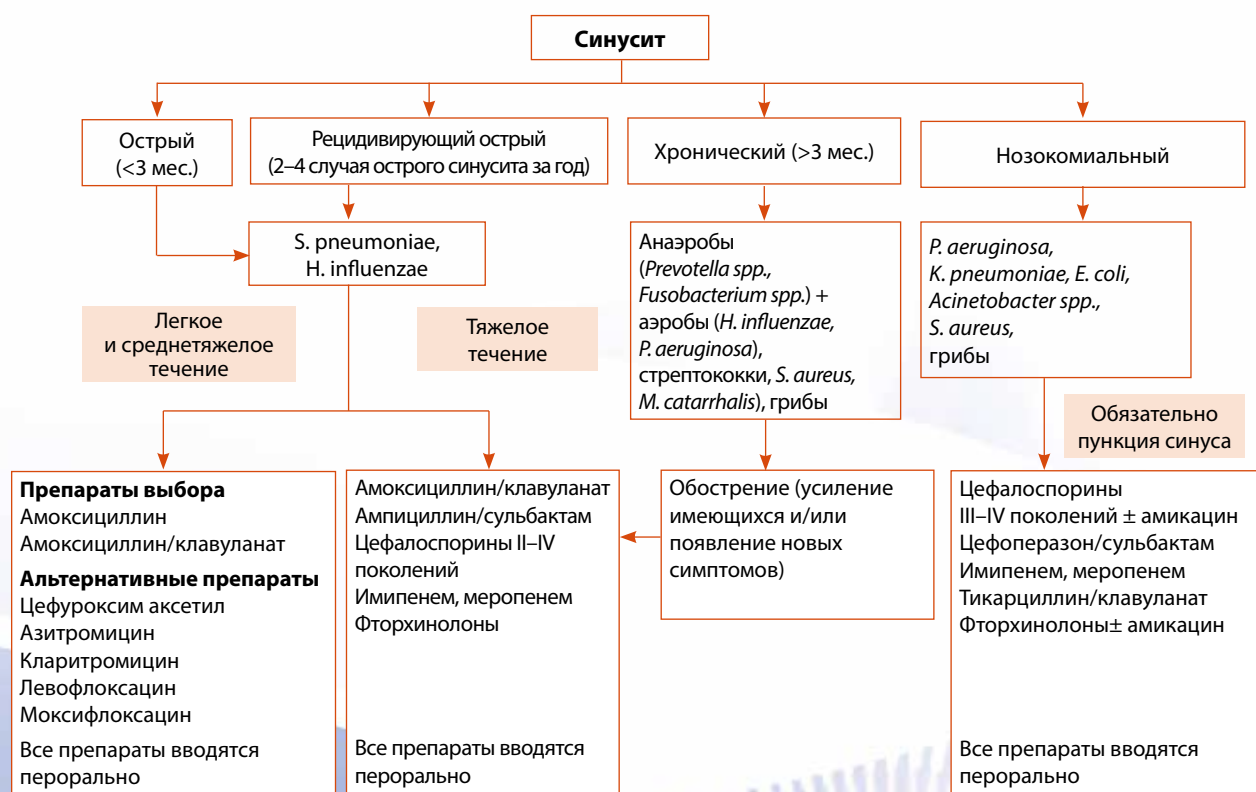


Рисунок 1. Алгоритм антибактериальной терапии синусита [4]

ний, среди которых особенности структуры и чувствительности возбудителей, национальные особенности использования антибиотиков и др. Например, для эмпирической монотерапии ОБРС у детей в руководстве IDSA не рекомендуется использовать цефалоспорины II–III поколений из-за переменного уровня резистентности пневмококков, что российские эксперты не рекомендуют применять, поскольку уровень резистентности *S. pneumoniae* к цефтриаксону в 2006–2009 гг. в РФ составил лишь 1%, и цефалоспорины II–III поколения не утратили своего клинического значения в лечении пневмококковых инфекций, включая ОБРС [7].

Цефалоспорины крайне актуальны при лечении урогенитальных заболеваний бактериальной природы, являющихся одними из самых распространенных как среди мужчин, так и среди женщин. Причем с возрастом частота их возникновения увеличивается в силу имеющихся хронических заболеваний.

У мужчин простатит является третьим наиболее важным заболеванием предстательной железы. По оценкам экспертов распространенность простатита составляет от 2–9%. Причин простатита выявлено достаточно много, но большинство вызывается микроорганизмами (бактериями, вирусами, простейшими, грибами). В процессе лечения необходимо

выполнить две задачи – снять воспаление и ликвидировать возбудителя. Для выполнения первой задачи в арсенале имеется много средств и лечебных процедур, а справиться с возбудителями могут только антибиотики.

Цефтриаксон отвечает всем требованиям, предъявляемым к препаратам, необходимым для лечения специфических и неспецифических урогенитальных инфекций, включая острый и хронический бактериальный простатит. Благодаря широкому спектру действия – грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, – цефтриаксон активен и в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к терапии пенициллинами или аминогликозидами.

У женщин к числу самых частых локализаций воспалительных заболеваний внутренних половых органов относится сальпингоофорит. Заболевание вызывается гонококками, патогенными и условно патогенными микроорганизмами, чаще всего – микробными ассоциациями. Острый сальпингоофорит относится к самым частым заболеваниям воспалительной этиологии у женщин. Каждой пятой женщине, перенесшей сальпингоофорит, грозит бесплодие. Цефалоспорины III, IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон) назначаются при тяжелом течении острого сальпингоофорита курсом на 7–10 дней.

Современную медицину невозможно представить без применения в клинической практике антибиотиков. В настоящее время не ведется никаких разработок по новым антибактериальным средствам, а это значит, что ближайшее десятилетие арсенал врачей не пополнится новыми антибиотиками, и, вероятно, следует взглянуть по-новому на те из них, что уже давно зарекомендовали себя.

Широкий спектр антибактериальной активности, благоприятные фармакокинетические свойства, хорошая переносимость и удобство применения цефтриаксона сделали его, несмотря на парентеральный путь введения, одним из наиболее широко используемых для лечения не только у госпитализированных, но и амбулаторных больных. Цефтриаксон уже более 30 лет находится на мировом фармацевтическом рынке, и его значение в лечении ряда тяжелых заболеваний не только не уменьшается, но, наоборот, повышается. Оценка и сравнительный анализ научных данных цефтриаксона по эффективности и безопасности, а также по соотношению эффективности и стоимости лечения (экономической эффективности) экспертами ВОЗ позволила включить препарат в Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для взрослых [8] и детей [9]. ■

Подготовила Елена Сон

Список литературы

1. Козлова И. Инновации в респираторной медицине. <http://kmj.kz/innovatsii-v-respiratornoi-meditsine>.
2. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 430 с.
3. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D. et al. Sinus and allergy health partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004. Vol. 130. Suppl. 1. P. 1–45.
4. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003. Т. 5, №2. С. 167–174.
5. Sinus and Allergy Health Partnership Release Updates to ABRIS Treatment Guidelines. http://www.princetoncme.com/pdf/FR_ABRIS_2004-83.pdf
6. <http://kiai.com.ua/article/806.html>
7. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. С. 248–258.
8. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>
9. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/5/EMLc_4_rus.pdf?ua=1

Гастроинтестинальная пищевая аллергия



Мачарадзе Д.Ш., Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И.
Российский университет дружбы народов, г. Москва
Институт иммунофизиологии, г. Москва

В последние годы произошли существенные изменения в классификации, диагностике и терапии пищевой аллергии (ПА) у детей и взрослых. Этому способствовала разработка важных согласительных документов. В обзорной статье приведены клинические и некоторые лабораторные особенности гастроинтестинальной формы ПА, которая, по последним данным, включает IgE-опосредованную и не-IgE-/клеточно-зависимую формы. В статье обсуждается также клиническая характеристика течения ПА, в том числе ее редких форм (аллергия на красное мясо и опосредованная альфа-галактозой, α -Gal).

Клиническая картина пищевой аллергии (ПА) весьма многообразна и сложна. По всей вероятности, это является одной из главных причин несоответствия фактической распространенности ПА (1,5–2% у взрослых и 6–8% у детей) и тем, что до 25% общего населения по данным самооценки указывает на наличие аллергии на некоторые продукты питания [1–3, 10, 11, 29]. Современные научные знания позволяют выделить три потенциально значимые проявления ПА в зависимости от механизмов развития (табл. 1) [11]. О гетерогенности клинической картины ПА, характеризующейся разной степенью тяжести и широким спектром проявлений, свидетельствуют многочисленные современные данные вовлеченности различных органов и систем при ПА [8–11, 14, 29]. Диагноз ПА не представляет трудностей, когда неблагоприятные реакции развиваются вскоре после приема определенного «причинного» пищевого продукта по

немедленному типу (IgE-зависимые механизмы). Однако он становится не столь очевидным, если реакция возникает через несколько часов или дней, или подозревается часто потребляемый пищевой продукт, который ранее пациент переносил нормально.

Крайне важно, чтобы каждый практикующий врач четко знал клинические проявления ПА, что поможет ему сформулировать план точной диагностики и лечения таких пациентов. В противном случае это может привести к ненужным ограничениям в питании и негативному влиянию на состояние питания, рост и качество жизни, главным образом, у детей.

Среди полиморфизма клинических проявлений гастроинтестинальная форма ПА представляет наибольший интерес, поскольку стало совершенно ясно, что она часто диагностируется многими врачами довольно ошибочно.

В то же время гастроинтестинальную форму ПА, опосредован-

ную участием IgE и представленную в виде немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности и орального аллергического синдрома (ОАС), клинически диагностировать менее сложно, чем реакции замедленной гиперчувствительности (табл. 1, 2). Прежде всего, это связано с замедленным началом, которое обычно присуще не-IgE-и/или клеточно-опосредованным вариантам гастроинтестинальной аллергии, и отсутствием простых диагностических тестов, необходимых для их подтверждения. Еще одну диагностическую сложность для практикующих врачей представляет своевременная правильная дифференциальная диагностика гастроинтестинальной ПА с другой патологией желудочно-кишечного тракта. На эту проблему указывает наличие неоднозначных симптомов и отсутствие типичной клинической картины при гастроинтестинальной ПА (тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея, примесь крови с калом), что, как

Таблица 1. Возможные клинические проявления пищевой аллергии [2]

Патология	Заболевание
IgE-опосредованная (острое начало)	Острая крапивница/отек Квинке Контактная крапивница Оральный аллергический синдром (ОАС, синдром «пыльца-пища») Аллергическая астма/свистящее дыхание Атопический дерматит (АтД)/экзема Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность в виде рвоты и диареи
Клеточно-опосредованная (замедленное начало/хроническое течение)	Гастроэнтеропатия, индуцированная пищевым протеином Синдром энтероколита, индуцированный пищевым протеином Аллергический проктоколит, индуцированный пищевым протеином Атопический дерматит (АтД)/экзема Аллергический контактный дерматит Синдром Гейнера
Смешанная – IgE- и клеточно-опосредованная (замедленное начало/хроническое течение)	Атопический дерматит (АтД)/экзема Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) Эозинофильный гастроэнтерит

Таблица 2. Аллергические болезни гастроинтестинального тракта [2–4]

IgE-зависимые заболевания	Эозинофильные заболевания (смешанные IgE- и не-IgE-зависимые)	Клеточно-опосредованные заболевания
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный эзофагит	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми белками
Оральный аллергический синдром (ОАС)	Эозинофильный гастрит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками
	Эозинофильный гастроэнтерит	Проктоколит, индуцированный пищевыми белками
	Эозинофильный гастроэнтероколит	

известно, характерно для очень широкого круга заболеваний.

Среди первой группы, IgE-опосредованной гастроинтестинальной ПА, лучше всего описан ОАС, тогда как с учетом клинических симптомов аллергическая реакция немедленного типа со стороны желудочно-кишечного тракта требует тщательного дифференцированного подхода.

Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность

Конкретные желудочно-кишечные симптомы у больного возникают во время приема пищи или спустя некоторое время (от нескольких минут до 1–2 часов) после употребления «причинного» продукта в виде тошноты, рвоты, боли

в животе, диареи (реже). У некоторых младенцев отмечаются прерывистая рвота и плохая прибавка в весе.

Наиболее часто подобную реакцию со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдают у детей, страдающих атопическим дерматитом (АтД). Однако поскольку это IgE-опосредованное заболевание, гастроинтестинальные симптомы могут сочетаться с кожными, респираторными проявлениями и даже анафилаксией.

Так называемые основные аллергены – коровье молоко, яйцо, пшеница, соя, арахис и морепродукты – идентифицированы как наиболее частая причина немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности у детей и взрослых. Обычно с возрастом ал-

лергия на некоторые из них проходит. Однако у большинства детей с такими проявлениями ПА ($\geq 95\%$) обнаруживают положительные результаты специфических IgE-антител (sIgE) к пищевым аллергенам по данным кожных проб или лабораторного анализа.

Оральный аллергический синдром

ОАС – уникальная аллергическая реакция, которая обусловлена перекрестной реактивностью между белками (или паналлергенами) свежих фруктов/овощей и пыльцы. Синдром встречается у 70% больных с сезонным аллергическим ринитом/поллинозом. Если ОАС сопровождается поллинозом, то используют термин синдром «пыльца-пища». Обычно такие пациенты

изначально сенсибилизированы к аэроаллергенам, sIgE антитела которых перекрестно реагируют главным образом с патоген-связанными белками растительных продуктов. Однако не каждый из них в действительности будет клинически иметь ОАС. Кроме того, такие антитела не всегда являются ответственными за те или иные клинические проявления. Например, у большинства пациентов с ОАС после приема яблок (аллергия «пыльца березы-яблоко») обнаруживают перекрестную реактивность между идентичными по структуре главными аллергенами яблока (Mal d 1) и березы (Bet v 1), тогда как у других те же симптомы будут вызывать sIgE к другим их гомологичным белкам.

Основной механизм болезни связывают с IgE-опосредованной дегрануляцией тучных клеток.

Чаще всего ОАС начинается у детей в дошкольном возрасте, но, как правило, сохраняется в зрелом возрасте тоже. Клинические симптомы ОАС: зуд и жжение слизистых оболочек губ, рта и горла; слезотечение, зуд глаз и носа, насморк и чихание. У больных могут также развиваться отек губ, языка и ощущение сдавливания в горле. Обычно симптомы появляются в течение 15 мин. после приема аллергенного продукта, в некоторых случаях позже. Крайне редко орофарингеальные симптомы прогрессируют до системных проявлений, которые встречаются у ~3–9% пациентов в виде отека горла, распространенной крапивницы, кашля, свистящего дыхания, одышки, анафилаксии (~2% случаев). В основном проявления болезни носят легкий характер или у некоторых больных они транзиторны. Другая особенность ОАС заключается в том, что пациент может не испытывать каких-либо симптомов, если фрукты/овощи пройдут кулинарную обработку.

Практически все пациенты, страдающие ОАС, имеют в анамнезе аллергический ринит/конъюнктивит. Зачастую они связывают орофарингеальные симптомы

Таблица 3. Перекрестная реактивность некоторых пищевых продуктов и пыльцы при оральном аллергическом синдроме

Пыльца	Фрукты/овощи
Береза	Яблоки, фундук (другие орехи), вишня, груши, морковь, петрушка, сельдерей, картофель, киви и др.
Злаковые травы	Хлебобулочные изделия, квас, выпечка, геркулес, кофе, какао, копченая колбаса
Полынь	Семечки, майонез, арбуз, кабачки, баклажаны, подсолнечное масло, горчица, сельдерей, морковь, укроп
Амброзия	Дыня, банан, киви

с пыльцевой аллергией или аллергическим ринитом и потому даже не сообщают о них врачу. Не ясно, почему некоторые больные поллинозом страдают ОАС, а другие – нет. Чаще всего пациенты с ОАС реагируют на яблоки, хотя другие фрукты (киви, банан, дыня, персик, ананас и др.) и овощи тоже могут вызвать его проявления (табл. 3). Описан также синдром «полынь-сельдерей-морковь-специи».

Диагноз ОАС почти полностью основан на анамнезе болезни. Иногда для его подтверждения проводят аллергологическое обследование больного с помощью прик-прик теста, что более информативно, чем определение sIgE к фруктам и овощам (из-за лабильности и разрушения их аллергенов при получении диагностических коммерческих экстрактов).

Следует напомнить о том, что аллергический потенциал фруктов и овощей резко отличается в зависимости от сорта, географического произрастания, времени сбора урожая и т.д.

В одном из исследований у больных ОАС не отмечались изменения показателей функции внешнего дыхания, цитологии назальной слизи и уровня NO [20]. Хотя верхние дыхательные пути и верхний отдел желудочно-кишечного тракта имеют единый эмбриогенез, они, разумеется, функционируют отдельно. Так, главный аллерген яблока Mal d 1, гомолог Bet v 1, не вызывает симптомы, если он попадает непосредственно в респи-

раторный тракт. Тем самым при синдроме «береза-яблоко» потребление данного продукта не создает риска развития респираторной реакции. Однако такая клиническая модель, как ЭоЭ, четко подтверждает функциональную связь между респираторной аллергией и иммунными нарушениями в желудочно-кишечном тракте. Данные механизмы требуют дальнейших исследований, что очень важно, учитывая вероятность высокой перекрестной реактивности между разными аллергенами [20].

Несмотря на тщательный анамнез болезни и всестороннее обследование, некоторые больные с повторяющимися симптомами, схожими с аллергическими реакциями, длительное время остаются с неясным диагнозом. Здесь отдельно следует остановиться на уникальных проявлениях ПА, которые стали понятны ученым и врачам лишь недавно: синдроме «кошка-свинина» и замедленной анафилаксии, опосредованной sIgE к углеводу галактоза- α -1,3-галактоза (α -Gal). Кстати, оба варианта течения ПА связаны с «аллергией на мясо».

В опубликованной еще в 2003 году статье F. Orhan и B. Sekerel у 12 больных в возрасте 7–40 лет начало аллергии на говядину (паровую, вареную или жареную на гриле), по данным анамнеза, было связано с дошкольным возрастом; из них у 5 аллергическая реакция развивалась в течение 15–30 мин. после ее приема, у остальных – через 1–2 ч.

Основные симптомы: ангионевротический отек, боль в животе, кашель, одышка, свистящее дыхание, охриплость голоса, тошнота, рвота, зуд, крапивница (92%). Передача аллергии на говядину по наследству отмечалась в 67% случаев [23].

Как и в случае фруктов/овощей, приготовление мясного продукта изменяет реактивность аллергенов и снижает сенсibilизацию, в том числе, к говядине [15].

Кроме того, сопутствующие факторы (например, физические упражнения), количество съеденного мяса, содержание в нем других возможных аллергенов, кулинарная обработка и т.п. – могут играть огромную роль в инициации неблагоприятных реакций на мясо.

Замедленная анафилаксия, опосредованная IgE антителами к эпителию олигосахарида млекопитающих – галактозе-альфа-1,3-галактозе (альфа-гал, α -Gal)

Все большему количеству больных во всем мире врачи уже ставят диагноз ПА на красное мясо. Как недавно было установлено, в Швейцарии и Германии частота аллергических реакций на красное мясо составляет 3% от всех случаев ПА [28].

Ученые выделяют две различные формы анафилаксии, которые могут быть опосредованы участием sIgE антител к α -Gal:

- Анафилаксия замедленного типа, которая развивается через 3–6 ч. после приема мяса млекопитающих (например, говядины или свинины);
- Анафилаксия немедленного типа, индуцированная внутривенным введением первой инъекции противоопухолевого препарата цетуксимаба [3, 10, 11, 14, 15, 18, 20–24, 28, 29].

Клинически такая реакция протекает в виде замедленной анафилаксии и крапивницы, которые появляются не сразу, а через 3–6 ч. после употребления красного мяса (говядины, свинины или баранины). Интересно отметить, что дру-

гие виды мяса (курицы, индейки и рыб) не вызывают подобных осложнений. У таких больных ученые обнаружили достоверную связь с укусом клещей. Недавно было установлено, что некоторые взрослые пациенты с аллергией на мясо таким же образом реагируют на бычий или свиной желатин. Аналогичная перекрестная реактивность обнаружена у детей [12, 18, 22, 24].

Поскольку коллоидные растворы желатина содержат α -Gal (~0,44–0,52 мкг/г), больные с аллергией на красное мясо из-за перекрестной реактивности могут представлять группу риска по лекарственной аллергии (желатин). По данным авторов, результаты sIgE к α -Gal (ImmunoCAP) были положительными практически у всех пациентов с аллергией на красное мясо. С другой стороны, сенсibilизация к желатину повышает риск ПА на красное мясо, хотя не у всех больных. Вполне вероятно, что аллергические реакции на красное мясо неоднородны, и в их развитии могут быть задействованы термолабильные белки, α -Gal или желатин. Возможно, что потребление большого количества мяса вечером повышает сократительную способность кишечника и тем самым влияет на абсорбцию аллергенов [22].

Австралийские и американские ученые в своих исследованиях подтвердили достоверную связь между началом аллергии на красное мясо у взрослых с сенсibilизацией к α -Gal и укусом клещей в анамнезе [12, 24].

Следует учитывать тот факт, что желатин входит в состав некоторых обработанных пищевых продуктов, ряда вакцин (в качестве стабилизатора) и капсул лекарственных препаратов.

Клиника при синдроме «кошка-свинина»

Большинство больных жалуются на спастические боли в животе, тошноту, зуд, крапивницу, которые появляются через 20–45 мин. после употребления свинины или в неясных случаях – вообще после еды [24]. К гастроинтестинальным

симптомам могут присоединиться головокружение, гипотензия, другие симптомы анафилаксии. При благоприятном исходе они самопроизвольно проходят в течение 45–60 мин. Иногда у таких больных могут отсутствовать тошнота, рвота или диарея. Диагноз болезни устанавливается на основании анамнеза, оценки уровня sIgE и клинического ответа на элиминационную диету. При этом двойной плацебо-контролируемый пищевой провокационный тест (ДПКПТ) не проводят. Анализ собственных и литературных данных позволил ученым сформулировать четыре характерных особенности, присутствующих синдрому «кошка-свинина».

Сенсibilизация к свинине не возникает на ранних этапах жизни: большинство из таких случаев описаны у детей в возрасте старше 8 лет и даже чаще – у взрослых. Похоже, что сенсibilизация к сывороточному альбумину кошки развивается со временем, и, следовательно, начало «новой пищевой аллергии» у ребенка старшего возраста или взрослых может указывать на вероятность наличия в том числе синдрома «кошка-свинина».

Пациенты не всегда сообщают о реакциях при каждом приеме свинины: триггером аллергических реакций может быть также сушеная/копченая свинина (барбекю).

Как протекает синдром «кошка-свинина» в динамике, не ясно, но ученые предполагают, что уровень sIgE к сывороточному альбумину кошки может с течением времени постепенно снижаться. Возможно, постоянно продолжающийся контакт с кошкой и сохраняющаяся сенсibilизация объясняют, почему некоторые пациенты в конечном итоге безопасно потребляют свинину.

Реакция на свинину начинается вскоре после потребления мяса [24].

Во многих отношениях время от начала реакции является наиболее полезным инструментом в дифференциальной диагностике синдрома «кошка-свинина» и замедленной анафилаксии, опосредованной α -Gal. Оба этих вида ПА являются

IgE-зависимыми, связаны с потреблением мяса млекопитающих, а аллергологическое обследование (кожные/серологические тесты) может показать схожие результаты. Однако реакция на свинину при синдроме «кошка-свинина» развивается быстро, в течение 30–45 мин. после ее приема, сопровождаясь желудочно-кишечными симптомами (часто спастическими болями в животе). С самого начала у таких больных может отмечаться также зуд в полости рта во время потребления мяса [22, 24].

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ)/эозинофильный гастроэнтерит (смешанная IgE/не-IgE-опосредованная ПА)

Это группа так называемых эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, при которых в биоптатах слизистой оболочки пищевода и кишечника обнаруживают инфильтрацию эозинофилов. В начале 1990-х годов впервые были описаны несколько случаев дисфагии у взрослых, а у детей – упорные симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, что сопровождалось преобладанием количества эозинофилов в биоптатах пищеводной ткани. Рефрактерность к традиционной терапии ингибиторами протонной помпы при подтвержденной тканевой эозинофилии в пищеводе позволяла окончательно исключить у таких больных гастроэзофагеально-рефлюксную болезнь (ГЭРБ). Новая нозология получила название «эозинофильный эзофагит» (ЭоЭ). В 2011 году экспертная группа выработала концептуальное определение болезни: «ЭоЭ – это хроническое, иммуно-/антигенопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся клиническими симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, а гистологически – преимущественно с эозинофильным воспалением» [19]. Заболеваемость ЭоЭ у детей составляет примерно 4,5/100 тыс. детского населения, тогда как эозинофилию пищевода обнаруживают в 2 раза чаще (9/100 000). По литера-

Таблица 4. Основные симптомы, указывающие на вероятность эозинофильного эзофагита

Признаки и симптомы	Рекомендации
Дисфагия и трудности при кормлении (отказ от еды, особенно, от пищи определенной консистенции)	Исключить прием таких продуктов, как мясо, бублики, нарезки; увеличить время между приемами пищи
Чувство сдавления пищей/застывания пищи в пищеводе	Принять жидкость; подтянув руки над головой, подпрыгивать вверх и вниз, ожидая, пока пища растворится или пройдет в желудок
Боль в груди	Исключить прием продуктов или жидкостей, которые усиливают боль, а также алкоголя и кислых напитков
Симптомы, подобные ГЭРБ, плохо поддающиеся терапии и хирургическому вмешательству Боль в животе Рвота Анорексия и чувство быстрого насыщения	

турным данным, в среднем ежегодная заболеваемость ЭоЭ составляет 1,438 случаев на 100 тыс. населения на протяжении 16-летнего периода наблюдения (диапазон 0–6) [26]. Такое широкое колебание цифр, вероятно, отражает различия между исследуемыми группами больных, а также в диагностических подходах. По сути, несколько лет назад в педиатрии ЭоЭ не рассматривался в качестве диагноза. Вполне вероятно, что рост заболеваемости ЭоЭ, в том числе у взрослых, обусловлен увеличением количества эндоскопических процедур, выполняемых у пациентов с симптомами верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

По последним данным, ЭоЭ – воспалительный процесс Th2-рарн, сопровождающийся ремоделированием пищеводной ткани и клинически проявляющийся чувством сдавления пищи в груди.

За рубежом ЭоЭ описан у пациентов всех возрастов, хотя он наиболее распространен среди детей до 5 лет; чаще встречается у белых мужчин (80%), похоже, имеет наследственный характер и тесную

связь с атопией (в 70–80% случаев) [16, 19, 26, 27]. Симптомы ЭоЭ варьируют в зависимости от возраста пациента. У младенцев он проявляется вместе с первым введением коровьего молока в виде трудностей при кормлении, медленной прибавкой в весе, рвотой, коликами, диареей (все симптомы по клинике схожи с целиакией и ГЭРБ). У подростков и взрослых отличительная черта ЭоЭ – дисфагия (она встречается в 25–100% случаев), в 10–100% пациенты отмечают изжогу или дискомфорт в грудной клетке. Полагают, что у небольшой части пациентов с ЭоЭ (1–8%) встречается также ГЭРБ, плохо поддающаяся терапии ингибиторами протонной помпы. В то же время симптомы ЭоЭ часто трудно отличить от ГЭРБ: они включают рвоту, срыгивание, тошноту, боль в эпигастрии, изжогу, отвращение к пище, дисфагию, задержку в развитии [12, 16, 19, 22, 24, 26, 27].

Другая особенность диагностики ЭоЭ состоит в том, что гистологически даже при тяжелой степени ЭоЭ эндоскопически слизистая может быть нормального вида.

С современных позиций точная диагностика ЭоЭ и его дифференциация с ГЭРБ требует соответствующей клинико-патологической корреляции, поскольку эти заболевания в основном протекают со схожими симптомами. Поэтому получение биоптата пищевода у больных с тяжелой ГЭРБ является обязательным условием для подтверждения окончательного диагноза.

Установлено, что 50–80% детей с ЭоЭ страдают одновременно другими атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, АД, аллергический ринит/синусит), включая ПА [16, 19, 26, 27, 29].

Поскольку диагноз ЭоЭ клинико-патологический, он должен быть выставлен с учетом всех клинических и гистоморфологических данных; ни один из этих параметров не следует рассматривать по отдельности (табл. 4, 5). Эндоскопия пищевода с 2–4 биопсией его проксимального и дистального отделов является обязательным диагностическим тестом: в одном или более таких биоптатах должно быть минимум 15 эозинофилов; могут отмечаться также эозинофильные микроабсцессы, внеклеточные эозинофильные гранулы, десквамация поверхностного эпителия, гиперплазия базального слоя, расширение межклеточного пространства, субэпителиальный фиброз/склероз в *L. propria*. Иногда у некоторых больных с ярко выраженными клиническими симптомами в биопсийном материале обнаруживают меньше 15 эозинофилов. В подобных случаях рекомендуют провести также исследование биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки с целью исключения других возможных причин эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний [19].

Разумеется, просто обнаружение эозинофилов в слизистой оболочке не является достаточным критерием диагностики. Реальная причина ЭоЭ намного сложнее, о чем свидетельствует широкий спектр заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диа-

Таблица 5. Гистологическая характеристика эозинофильного эзофагита

- Эозинофилия слизистой оболочки (в одном или более биоптатах из проксимального и дистального отделов пищевода должно быть минимум 15 эозинофилов)
- Эозинофильные микроабсцессы
- Эозинофилия поверхностного слоя
- Внеклеточные эозинофильные гранулы
- Десквамация поверхностного эпителия
- Гиперплазия базального слоя
- Расширение межклеточного пространства
- Субэпителиальный фиброз/склероз/фиброз *L. propria*

гноз: IgE-опосредованная ПА, эозинофильный гастроэнтерит, колит, аллергические и воспалительные заболевания кишечника, гиперэозинофильный синдром, реакции на лекарства, коллагенозы, паразитарные инфекции, миелопролиферативные расстройства [4–6, 12].

Описаны случаи сочетания ЭоЭ и целиакии, которая считается Th1-клеточно-опосредованным заболеванием. При исключении глютена из рациона отмечено улучшение течения ЭоЭ, что, возможно, свидетельствует об общих патогенетических механизмах этих двух заболеваний.

Окончательный диагноз ЭоЭ подтверждают повторной эндоскопией с биопсией уже после проведенного лечения, согласно рекомендациям экспертов.

Эозинофильный гастроэнтерит сопровождается нарушением всасывания и потерей белков, а также железодефицитной анемией из-за кишечных кровотечений. Проникновение эозинофилов в подслизистые и мышечные слои может вызвать такое осложнение, как эозинофильный асцит. В 25–50% случаев болезни отмечают участие ПА.

Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная ПА. Синдром энтероколита, индуцированного пищевым белком

Впервые синдром был описан в 1967 году J.D. Gryboski у 21 ребенка, у которых на фоне приема коровьего молока отмечались диарея, рвота, абдоминальные колики. Позднее подобная симптоматика была описана у детей, у которых

рвота и диарея возникали в течение 24 ч. после приема молока или сои. Дальнейшие исследования показали, что синдром могут вызвать также другие продукты (рис, овес, ячмень, горох, сладкий картофель, курица, индейка); среди них коровье молоко занимает третье место [6, 10, 11, 14, 29]. Недавно в качестве такого продукта был идентифицирован апельсиновый сок.

Патогенез болезни не ясен. Возможно, играет роль повышение уровня ФНОα и снижение ТФРβ [29]. Поскольку это Т-клеточно-зависимое заболевание, результаты кожных и провокационных проб у таких больных чаще отрицательны. Другая характерная особенность болезни – возобновление симптомов примерно через 2 ч. после случайного приема виновного пищевого продукта или проведения пищевого провокационного теста (ППТ).

Истинную распространенность болезни трудно определить. Недавно Y. Katz и соавт. опубликовали первое популяционное исследование на большой когорте новорожденных, в котором они проанализировали характерные признаки синдрома энтероколита, индуцированного пищевым протеином [17]. Доминирующими клиническими проявлениями у таких детей были: обильная рвота (100%), вялость (85%), бледность (67%) и диарея (24%), возникающие в течение 1–3 ч. после приема причинного продукта. Все это в конечном итоге может привести к дегидратации, гипотермии, гипотонии и гиповолемическому шоку (табл. 6).

Удаление аллергена из рациона способствует улучшению клини-

Таблица 6. Клинические признаки синдрома энтероколита, индуцированного пищевым белком

Острые симптомы	Хронические симптомы
<p>Рвота: периодически повторяющаяся</p> <p>Хроническая, водянистая диарея с примесью крови/слизи</p> <p>Летаргия</p> <p>Обезвоживание</p> <p>Вздутие живота</p> <p>Потеря веса</p> <p>Лабораторные нарушения: анемия, гипоальбуминемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия, метаболический ацидоз, метгемоглобинемия</p> <p>Рентгенологически: скопление газов в кишечнике</p>	<p>Рвота (повторная) через 1–3 ч. после приема пищи</p> <p>Диарея через 5 ч. после приема пищи</p> <p>Бледность кожи</p> <p>Летаргия</p> <p>Обезвоживание</p> <p>Гипотензия</p> <p>Гипотермия</p> <p>Вздутие живота</p> <p>Лабораторные нарушения: нейтрофилез, тромбоцитоз, метаболический ацидоз, метгемоглобинемия, повышение количества лейкоцитов и эозинофилов в кале, скрытая или явная примесь крови в кале обычно повышает содержание углеводов в фекалиях, повышение количества лейкоцитов в желудочном соке</p>

ческих проявлений, а повторное введение – возобновлению симптомов: появлению через ~2 ч. рвоты, сонливости, диареи. В крови повышается количество нейтрофилов, тромбоцитов, отмечается метаболический ацидоз, часто развивается метгемоглобинемия. Диагноз последней может быть затруднен, так как насыщение кислородом артериальной крови и анализ газов крови могут быть нормальными. Тем не менее, степень метгемоглобинемии связана с прогрессированием определенных симптомов. Развитие цианоза можно ожидать, когда уровень метгемоглобина превышает 10% от общей концентрации гемоглобина: при уровне ~35% у больного появляются беспокойство, слабость, тахикардия, одышка, а при концентрации метгемоглобина 50–70% развиваются кома и летальный исход. Диагноз можно предположить также на основании окрашивания свежезвзятой крови в шоколадный цвет. При появлении таких симптомов или повышении концентрации метгемоглобина до 30% больному следует срочно ввести в/в метиленовый синий.

Хотя синдром энтероколита, индуцированного пищевым белком, традиционно считается детской болезнью, которая начинается в младенчестве, позже были зарегистрированы случаи среди детей старшего возраста и даже взрослых. Недавно В. Fernandes и соавт. описали случай энтероколита, индуцированного приемом

моллюсков у 53-летнего мужчины [13]. В анамнезе у больного ранее в детстве отмечались два эпизода диареи и рвоты, которые появлялись примерно через 4 ч. после приема гребешков. Симптомы разрешились в течение нескольких часов без какого-либо специального лечения. На другие моллюски (в том числе мидии и устрицы) и ракообразные (креветки, омары и различные позвончатые) каких-либо побочных реакций у пациента не было. Обследование показало отрицательные результаты кожных проб и определения уровня sIgE на моллюски (гребешки, креветки, омары, крабы, мидии, кальмары) и тропомиозин (rPen 1). На следующем этапе пациенту провели ППТ открытым методом, используя 2,5 г, 5,5 г, 12 г и 34 г гребешков (общий вес – 12,5 г белка), которые вводили с интервалом 30 мин. Через 1,5 ч. после введения последней дозы у пациента появилась рвота, еще через 15 мин. – сильная диарея с примесью крови, бледность и гипотония. В связи с подозрением на IgE-опосредованную анафилаксию больному был введен адреналин, а также хлорфенамин и быстрое вливание физиологического раствора. Через 1 ч. после появления симптомов в анализе крови отмечался лейкоцитоз ($14,8 \times 10^9/\text{л}$; нормальный диапазон $4\text{--}11 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом ($11,0 \times 10^9/\text{л}$; нормальный диапазон $2\text{--}7,5 \times 10^9/\text{л}$); уровень триптазы, количество эозинофилов и тромбоцитов были в

пределах нормы.

Данные лабораторных исследований в сочетании с замедленным началом преимущественно желудочно-кишечных симптомов, артериальная гипотензия, а также отсутствие sIgE антител к подозреваемым пищевым продуктам свидетельствуют о том, что диагноз, вероятно, будет: синдром энтероколита, индуцированного приемом гребешков. Этот случай показывает, что синдром может сохраняться до взрослого возраста, или он, возможно, клинически начинает проявляться после некоторого периода иммунной толерантности к определенным пищевым продуктам. Разумеется, при подобной клинической картине следует провести дифференциальную диагностику с острым гастроэнтеритом, скумброидозом, аллергией на *Anisakis simplex*.

Симптомы часто сохраняются у пациентов с атипичным течением болезни, что, возможно, связано с наличием sIgE к некоторым пищевым аллергенам. Однако механизмы такой связи четко не разграничены.

Проктоколит, индуцированный пищевым белком

Эта патология нередко является причиной желудочно-кишечных кровотечений у детей первых 6 мес. жизни. Особенно часто (до 60% всех случаев) синдром развивается после приема коровьего молока (хотя причиной могут

быть также смеси на основе соевого молока) у детей, находящихся на грудном вскармливании [20]. Поскольку у таких детей в кишечнике еще относительно мало клеток, связывающих IgE, основным механизмом болезни предполагают не-IgE-опосредованный тип реакции.

Клинически: стул с примесью крови (со слизью от нескольких капель до видимых прожилок), – иногда ошибочно принимают за инфекционный процесс или как проявление перианальных трещин. Следует отметить также, что проктоколит, индуцированный пищевым белком, является наиболее частой причиной ректального кровотечения у грудных детей.

Выводы

Таким образом, гастроинтестинальная ПА клинически ха-

рактеризуется неспецифическими симптомами: тошнотой, коликами, абдоминальной болью, диареей; реже – кожными реакциями (флешинг, уртикария), тахикардией. УЗИ органов брюшной полости не информативно. Гистологически находят лимфопролиферативную гиперплазию, лимфонодулярный дуоденит или отек слизистой оболочки, местами – эрозивные участки.

Пациенты с эозинофильными гастроинтестинальными заболеваниями (особенно, дети) могут иметь такие нежелательные симптомы, как задержка в развитии, абдоминальная боль, рвота, диарея, неприятные ощущения в желудке, дисфагия. Также у этой группы больных в 80% обнаруживают сопутствующие атопические заболевания, у 62% – пищевую сенсibilизацию, в 16% подобные

расстройства отмечаются в семье [12, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 26, 27].

У детей, как и взрослых, такие заболевания клиницисты часто диагностируют с весьма существенным запозданием. И потому все случаи появления острых желудочно-кишечных симптомов (особенно повторно!) следует дифференцировать с гастроинтестинальной формой ПА. Энтеропатия, индуцированная пищевым протеином, обычно разрешается в течение 1–2 лет при строгом исключении приема пищевых аллергенов.

На пищевые добавки также описаны кожные, гастроинтестинальные или респираторные симптомы, реже – анафилаксия. В действительности на практике довольно сложно установить точную взаимосвязь пищевых добавок с неблагоприятными реакциями на пищу [25]. ■

Список литературы

1. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких». Аллергология и иммунология 5 (2): 300–307, 2004.
2. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC». Астма 1 (1): 44–51, 2000.
3. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкарариани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. «Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC». Астма 6 (1–2): 11–17, 2005.
4. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция». Int J Immunorehabilitation 1 (10): 5–7, 1998.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация на рубеже веков». Int J Immunorehabilitation 2 (1): 5–11, 2000.
6. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М. «Тучные клетки и гистамин». Аллергология и иммунология 4 (3): 29–38, 2003.
7. Сепиашвили Р.И., Мачарадзе Д.Ш., Балаболкин И.И., Славянская Т.А., Лопарев А.М., Щукина О.В. «Серевент и фликсотид: высокая терапевтическая эффективность их комбинации при бронхиальной астме у детей». Int J Immunorehabilitation 1 (7): 63–67, 1997.
8. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Карпюк В.Б. «Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии». Астма 2 (2): 5–14, 2001.
9. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. «Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации». Int J Immunorehabilitation 1 (11): 70–81, 1999.
10. Boyce J.A., Assa'a A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., Arshad S.H., Bahna S.L., Beck L.A., Byrd-Bredbenner C., Camargo C.A. Jr, Eichenfield L., Furuta G.T., Hanifin J.M., Jones C., Kraft M., Levy B.D., Lieberman P., Lucciolli S., McCall K.M., Schneider L.C., Simon R.A., Simons F.E., Teach S.J., Yawn B.P., Schwaninger J.M.; NIAID-sponsored Expert Panel «Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel». J Allergy Clin Immunol 126 (6 Suppl): S1–S58, 2010.
11. Burks A.W., Tang M., Sicherer S., Muraro A., Eigenmann P.A., Ebisawa M., Fiocchi A., Chiang W., Beyer K., Wood R., Hourihane J., Jones S.M., Lack G., Sampson H.A. «ICON: Food allergy». J Allergy Clin Immunol 129: 906–920, 2012.
12. Commins S., Platts-Mills T. «Tick bites and red meat allergy». Curr Opin Allergy Clin Immunol 13 (4): 354–359, 2013.
13. Fernandes B.N., Boyle R.J., Gore C., Simpson A., Custovic A. «Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults». J Allergy Clin Immunol. 130 (5): 1199–2100, 2012.
14. Fiocchi A., Schunemann H., Brozek A., Restani P., Beyer K., Troncone R., Martelli A., Terracciano L., Bahna S.L., Rance F., Ebisawa M., Heine R.G., Assaad A., Sampson H., Verduci E., Bouygue G.R., Baena-Cagnani C., Canonica W., Lockey R.F. «Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report». J Allergy Clin Immunol 126: 1119–1128, 2010.
15. Fiocchi A., Restani P., Riva E., Mirri G.P., Santini I., Bernardo L., Galli C.L. «Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin». Allergy 53 (8): 798–802, 1998.
16. Gonsalves N., Ritz S., Yang G. «A prospective clinical trial of allergy testing and food elimination diet in adults with eosinophilic esophagitis (EE)». Gastroenterology 132: A6, 2007.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Аллергология и иммунология», Том 14, №4, 2013 г., стр. 273–280.

Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний



Полякова А.С., Гадля Д.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К.
Научный центр здоровья детей, г. Москва

Этиологическая структура респираторных заболеваний (ОРЗ) представлена как вирусными, так и бактериальными возбудителями [1]. Очевидно, что вирусные инфекции у детей вызывают большинство заболеваний дыхательных путей, при этом лечение антибиотиками по меньшей мере бесполезно, а чаще всего представляется нерациональным из-за развития множества нежелательных явлений. Антибиотикотерапия может вызывать аллергические реакции, нарушение биоценоза дыхательных путей и заселение их слизистой оболочки несвойственной, чаще кишечной, флорой, а самую главную опасность представляет развитие глобальной антибиотикорезистентности микробной флоры, которая в настоящее время является одной из серьезнейших проблем здравоохранения [2]. Однако бактериальная инфекция при несвоевременном выявлении и неадекватном лечении представляет большую угрозу развития серьезных осложнений, поэтому требует осмысленного назначения системной антибактериальной терапии.

Выбор антибактериальных препаратов проводится исходя из этиологического спектра возбудителей конкретной нозологии и его ожидаемой чувствительности. Важен и выбор пути введения антибиотика [3].

Структура острых респираторных заболеваний

В большинстве случаев у детей при ОРЗ диагностируется острый назофарингит, острый бронхит, бронхит и круп, которые практически не требуют назначения антибиотиков; в то же время такие формы ОРЗ, как внебольничная пневмония, острый риносинусит и острый средний отит, острый тонзиллит без применения антибиотиков имеют серьезные осложнения и плохой прогноз.

В данной статье мы приводим рекомендации международных согласительных документов по дифференциальной диагностике и антибактериальной терапии этих форм ОРЗ, а также результаты собственного исследования, проведенного на базе отделения диагностики и восстано-

вительного лечения ФГБНУ НЦЗД. В исследование были включены дети, поступившие в отделение в период за 2013-2014 гг. с острыми инфекциями дыхательных путей, – всего 218 пациентов.

Мы изучали частоту применения антибиотиков участковыми врачами и соответствие лечения современным рекомендациям по рациональной антибактериальной терапии.

В отделении диагноз выставляли на основании клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Выбор антибиотика осуществлялся эмпирически в соответствии с ожидаемым микробным спектром.

Внебольничные пневмонии

Согласно российской классификации, пневмонии диагностировали у детей с синдромом дыхательных расстройств, физикальными данными (локальное ослабление дыхания и/или наличие бронхиального дыхания, влажные мелкопузырчатые хрипы, притупление перкуторного звука), а

также инфильтративными изменениями на рентгенограмме. При таких критериях практически всегда подтверждается бактериальная этиология заболевания, причем ведущим возбудителем типичных пневмоний (с плотным альвеолярным инфильтратом, часто с деструкцией и плевритом) является *S. pneumoniae* (до 90% у детей до 6 лет и до 40-60% – у старших) [2]. Атипичные пневмонии вызываются чаще *M. pneumoniae* – они редки в раннем возрасте, учащаяся с возраста 5-6 лет. У детей школьного возраста изредка встречаются пневмонии, в этиологии которых можно доказать роль *C. pneumoniae* [4]. Такое деление пневмоний определяет принципиально разный подход к антибактериальной терапии.

Рекомендации по лечению пневмонии в мире весьма единообразны. Выбор первичного антибактериального средства и его замена при неэффективности практически всегда проводятся эмпирически. Антибиотик меняют при отсутствии клинического эффекта в течение 36 ч при

Таблица 1. Эффективность антибиотиков при типичной пневмонии, назначаемых в амбулаторных условиях*

	Цефтриаксон	Амоксициллин/клавуланат ≥45 мг/кг/сут	Амоксициллин/клавуланат <45 мг/кг/сут	Азитромицин/klarитромицин	Пероральные ЦС III поколения	Левифлоксацин
Есть эффект	7	3	0	1	2	1
Нет эффекта	0	0	11	7	9	0

*Два ребенка до поступления в стационар получали в начале лечения азитромицин, в связи с отсутствием эффекта антибактериальная терапия была продолжена цефтриаксоном.

нетяжелой и 48-72 ч при тяжелой пневмонии, а также при развитии нежелательных лекарственных реакций.

Все международные и российские рекомендации в качестве препарата выбора указывают на амоксициллин или амоксициллин/клавуланат; при признаках атипичной этиологии – на макролиды. Неосложненные нетяжелые пневмонии могут лечиться оральными формами антибиотиков. В случае парентерального начала лечения следует перейти на оральную форму после достижения эффекта – купирования лихорадки.

Поскольку пневмококки до недавнего времени оставались чувствительными к макролидам, их применение допускалось в качестве стартовых наряду с β-лактамами антибиотиками. Удобство применения стало поводом для их назначения практически при любом заболевании амбулаторных пациентов. Такое бесконтрольное назначение макролидов обернулось колоссальным ростом резистентности микробной флоры [5]. Так, если в 2006-2009 гг. по результатам российского многоцентрового исследования ПеГАС III резистентность *S. pneumoniae* в России к эритромицину и азитромицину была ниже 10% [6], то рассмотрение этого вопроса в последние годы, в т.ч. на базе НЦЗД, показало, что резистентность пневмококка к этим антибиотикам близка к 30% [7].

Наименьший уровень устойчивости пневмококков из всех макролидов зафиксирован к джозамицину – как ранее, так и сейчас [6, 7, 8].

Поэтому в настоящее время единственно рекомендованным при типичной пневмококковой пневмонии является назначение амоксицилли-

на в дозе 45-90 мг/кг/сут [9, 10]. При наличии аллергической реакции на пенициллины возможно назначение цефалоспоринов 2-3-го поколения, т.к. перекрестная аллергия на пенициллины и цефалоспорины встречается крайне редко; при аллергии ко всем лактамам возможно применение джозамицина как наиболее активного в отношении пневмококков макролида. Оральные цефалоспорины III поколения – цефиксим (Цефорал Солютаб) и цефтибутен (Цедекс) непостоянно активны в отношении пневмококка, так что пневмонии в инструкциях к их применению отсутствуют.

В тяжелых случаях используют внутривенные ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам); цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон).

Атипичные пневмонии у детей при наличии четких клинических и рентгенологических признаков могут эмпирически лечиться макролидами. В сомнительных случаях можно назначить амоксициллин и при его неэффективности через 24-48 ч переходить на макролиды. К сожалению, этой возможностью редко пользуются в амбулаторной практике, госпитализируя ребенка при неэффективности терапии β-лактамом, не пытаясь провести его замену на макролид.

Рекомендации РФ допускают назначение обеих групп препаратов, например, при невозможности наблюдения за больным.

За 2013-2014 гг. из госпитализированных в клинику детей 53 был выставлен диагноз типичной пневмонии. 36 детей получали системную антибактериальную терапию на дого-

спитальном этапе. Из них лишь один ребенок лечился амоксициллином и был госпитализирован с уже купированной лихорадкой. 14-15-членные макролиды получали 22% пациента, при этом в 88% случаев они оказались неэффективными (табл. 1). Около одной трети пациентов лечилось оральными цефалоспоридами III поколения, что в 81% случаев оказалось безуспешным. Один ребенок, принимавший левифлоксацин, также перестал лихорадить к моменту госпитализации. 14 детей с типичной пневмонией до госпитализации получали амоксициллин/клавуланат, из них 11 (79%) получали его в дозе ниже 45 мг/кг, что продемонстрировало неэффективность данной дозировки. В отделении стационара при увеличении дозы того же препарата был продемонстрирован положительный результат. Цефтриаксон и амоксициллин/клавуланат в адекватных дозах были эффективны во всех случаях заболевания.

Можно сделать вывод, что дети, получавшие при нетяжелой внебольничной пневмонии амбулаторно амоксициллин, не госпитализировались из-за наступления эффекта.

23 пациентам при госпитализации был выставлен диагноз атипичной пневмонии, еще у четверых диагноз вызвал сомнение по его этиологии. Все эти дети были объединены в одну группу (27 человек), 17 из них (63%) до госпитализации получали терапию β-лактамами антибиотиками, нередко в течение 4-6 дней, что и объясняет госпитализацию большинства из них ввиду отсутствия эффекта. Только трое (11%) успешно лечились макролидами.

При смене неэффективного антибиотика в большинстве случаев с

успехом использовали амоксициллин при типичной пневмонии (в т.ч. в сочетании с клавулановой кислотой), реже – цефалоспорины. У детей с атипичной пневмонией и у четверых детей с подозрением на нее был использован джозамицин, который в 100% случаях подтвердил эффективность.

В целом, оценивая лечение на догоспитальном этапе, было отмечено, что эффективный (но часто неоптимальный) препарат в достаточной дозе был назначен только в 20-25% случаев.

Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя, элиминацию которого заканчивают иммунологические механизмы. При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта длительность терапии нетяжелой внебольничной пневмонии – 5 дней, при тяжелых и осложненных формах лечение продолжается более длительно [2].

Острый риносинусит и острый средний отит

Согласно классификации, предложенной Европейским руководством по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS 2012), острым называется риносинусит (ОРС) длительностью менее 12 нед. с полным разрешением симптоматики. По этой классификации среди острых риносинуситов выделяются: вирусные риносинуситы, поствирусные и бактериальные. Вирусный риносинусит – это ОРВИ с симптомами менее 10 дней; их усиление после 5-го дня или сохранение после 10 дня, но менее 12 нед. рассматривается как поствирусный риносинусит, лишь у небольшого числа пациентов (0,5-2%, у детей – 5-10%) развивается острый бактериальный риносинусит, чему способствует снижение мукоцилиарного клиренса [11, 14]. Дифференциальная диагностика поствирусного и бактериального ОРС часто затруднительна. В EPOS 2012 выделяются следующие признаки потенциально бактериального заболевания:

1. Отделяемое из носа (с преобладанием одной половины) и гнойное содержимое в полости носа.

2. Выраженная локальная боль (с преобладанием одной стороны).
3. Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$).
4. Повышение СОЭ и/или СРБ.
5. «Ухудшение после улучшения» или «вторая волна болезни».

Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) выделяет еще одну форму бактериального риносинусита: с изначально тяжелой симптоматикой (лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$, гнойное отделяемое из носа, лицевая боль) продолжительностью 3-4 дня подряд.

Наиболее часто вирусный ОРС вызывают аденовирус, РС-вирус, коронавирус [12, 13].

Бактериальный синусит чаще обусловлен *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, реже *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* или стафилококками [11, 15].

Так как большая часть ОРС не бактериальная, назначение антибиотика не ускоряет выздоровления; у 80% пациентов, не получавших системного лечения, симптомы заболевания купировались в течение 2 нед. [16, 17]. Выбор антибактериальных препаратов освещается ниже.

Острый средний отит (ОСО) переносят от 60 до 85% детей первого года жизни, после 5 лет заболеваемость резко снижается [18, 19]. Риск развития ОСО повышается при посещении детских дошкольных учреждений.

Этиологическая структура ОСО существенно не изменилась; являясь осложнением ОРВИ с дисфункцией слуховой трубы, в трети случаев ОСО имеет вирусную этиологию. Спектр бактериальных возбудителей практически совпадает с этиологией ОРС, что обуславливает единые подходы к выбору системного антибиотика: *S. pneumoniae*, нетипируемая *H. influenzae* и реже *M. catarrhalis* [20].

Так как большая часть ОСО решается на симптоматической терапии и адекватном уходе за носоглоткой, показания к назначению антибиотика связывают с возрастом ребенка и тяжестью заболевания (табл. 2) [21].

Для лечения как ОРС, так и ОСО препаратом выбора является амоксициллин – 45 мг/кг/сут. Неэффектив-

ность стартовой дозы амоксициллина чаще связана с резистентностью штаммов *S. pneumoniae*. При их вероятности необходимо увеличивать дозу амоксициллина до 80-100 мг/кг/сут, тем более что при отите создается меньшая концентрация антибиотика в полости среднего уха. Так, концентрация амоксициллина в жидкости среднего уха при введении разовой дозы 13 мг/кг составила $0,68\pm 0,86$ мкг/мл, не достигая значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) устойчивого пневмококка (2 мкг/мл), тогда как при введении 30 мг/кг она достигла $4,34\pm 2,06$ мкг/мл [22]. Отсутствие клинического эффекта от амоксициллина в течение 72 ч может указывать на роль продуцирующих β -лактамазу штаммов гемофилюса (36 и 38% случаев при ОРС и ОСО соответственно, что является поводом для назначения амоксициллин/клавуланата или ЦС III поколения (цефиксим)) [23].

Как и при пневмонии, в случае доказанной аллергической реакции на пенициллины предпочтение отдается цефалоспорином (цефуросим/цефуросим аксетил в дозе 30 мг/кг/сут или цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сут).

При противопоказаниях к применению лактамов проводят лечение макролидами, опять же с приоритетом 16-членных – джозамицина.

Длительность лечения антибиотиком ОРС должна составлять не менее 7-14 дней, при ОСО детям от 2 до 5 лет показан 7-дневный курс антибактериальной терапии, до 2 лет, а также при тяжелом течении – 10 дней. Более короткое лечение допустимо у детей старше 6 лет (5-7 дней) [11, 24].

В 2013-2014 гг. в нашем отделении находилось 52 ребенка с ОСО (33 мальчика, 19 девочек) в возрасте от 4 мес. до 10 лет. До госпитализации 26 получали системную антибактериальную терапию (табл. 3). Макролидами лечилось 12 детей, что составило 46%, во всех случаях терапия оказалась неэффективной. 50% детей получали оральные цефалоспорины III поколения, из них 85% безуспешно. Выбор стартового антибиотика при ОСО был рационален лишь у 5 детей (19%), хотя 2 из них получали антибиотик в низкой дозе без эффекта.

Таблица 2. Критерии выбора тактики стартовой терапии в Рекомендациях ААР/ААФР – 2013

Возраст	Наличие гноетечения	Одно- или двусторонний ОСО, тяжелое течение*	Двусторонний ОСО без гноетечения**	Односторонний ОСО без гноетечения*
6 мес. – 2 года	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение
≥ 2 лет	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение	Антибактериальная терапия или наблюдение

* Тяжелое течение: интоксикация, умеренная или выраженная оталгия более 48 ч, лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ в течение последних 48 ч или отсутствие возможности последующего динамического наблюдения.

** При возможности динамического наблюдения в течение 48–72 ч. При сохранении симптомов или ухудшении назначается системная антибактериальная терапия.

Таблица 3. Антибактериальная терапия ОСО на догоспитальном этапе*

	Амоксициллин/клавуланат ≥ 45 мг/кг/сут	Амоксициллин/клавуланат < 45 мг/кг/сут	Пероральные ЦС III поколения	Азитромицин/Кларитромицин/джозамицин
Есть эффект	1	0	2	0
Нет эффекта	2	2	11	8/3/1

*У четырех из 26 детей в силу неэффективности до госпитализации проводилась смена антибиотика.

В отделении поводом для смены антибактериального препарата при поступлении в клинику явилось, помимо нерационального выбора антибиотика, сохранение лихорадки в течение 48 ч и более; таких больных было 19 (79%). В отделении 5 детям терапия успешно была продолжена тем же препаратом с увеличением дозы амоксициллин/клавуланата.

Острый тонзиллит

Острый тонзиллит – эпизод воспаления преимущественно небных миндалин, а также окружающей их слизистой оболочки, протекающего с гиперемией, часто с экссудатом на миндалинах и реакцией регионарных лимфатических узлов. Тонзиллитом ежегодно болеет до 10% детей [25].

Острый тонзиллит чаще всего вызывают респираторные вирусы (особенно аденовирус) и вирус Эпштейна-Барр, большинство случаев острого тонзиллита (ОТ) заканчивается самопроизвольным разрешением. По разным данным, от 10 до 30% ОТ вызваны β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Такие тонзиллиты без системного антибактериального лечения могут осложняться тяжелыми заболеваниями, такими как абсцессы глот-

ки различной локализации, а также острой ревматической лихорадкой, ревматическими болезнями сердца, постстрептококковым гломеруло-нефритом и др. Именно стрептококковый тонзиллит является поводом для назначения системной антибактериальной терапии [26]. Роль других возбудителей ОТ (бактериальных, грибковых) крайне невелика и они обычно не требуют системного лечения.

Дифференциальная диагностика тонзиллитов на основании клинической картины затруднительна: как вирусные, так и бактериальные его формы сопровождаются лихорадкой, налетами на небных миндалинах и увеличением шейных лимфатических узлов. Однако вирусные варианты обычно сопровождаются катаральными явлениями и чаще встречаются у детей до 12 лет. Стрептококковый тонзиллит редко встречается у детей дошкольного и особенно раннего возраста, но у детей старше 12 лет почти половина случаев ОТ обусловлена стрептококком [27].

Также не позволяет достоверно судить о форме ОТ повышение уровня маркеров бактериального воспаления, т.к. и при вирусной инфекции часто фиксируется повышение уров-

ня лейкоцитов, С-реактивного белка и даже прокальцитонина [26–28].

Сходство клинических и гематологических признаков ОТ привело к тому, что на амбулаторном этапе почти все тонзиллиты, сопровождающиеся налетами, неоправданно лечатся системным антибиотиком, а более легкие формы или тонзиллиты без налетов также неоправданно остаются без лечения.

На сегодняшний день единственным достоверным методом выделения стрептококковых тонзиллитов является культуральное исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки или экспресс-тест для определения БГСА, основанные на латекс-агглютинации. Рост стрептококка или высокая его вероятность являются показанием для обязательного системного антибактериального лечения, при всех остальных формах ОТ достаточно назначения только симптоматической терапии [26, 29].

Учитывая 100% чувствительность *Streptococcus pyogenes* к пенициллинам, препаратом выбора при стрептококковом тонзиллите является амоксициллин в дозе 45 мг/кг/сут. Клиническая неэффективность незащищенных аминопенициллинов, чаще обусловленная выработкой

β -лактамаз флорой полости рта или наличием биопленок на небных миндалинах, диктует необходимость защиты амоксициллина клавулановой кислотой [30]. Аллергическая реакция на пенициллины или невозможность исключения Эпштейна-Барр вирусной инфекции должны быть поводом для назначения оральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим).

В последнее десятилетие регистрируется быстрый рост резистентности и пиогенного стрептококка к макролидам. Уже в начале века его общая устойчивость к этой группе препаратов составила 13,3%, например, к эритромицину – 19,1% у взрослых и 11,8% у детей. Однако для джозамицина этот показатель не превысил 1,5% [31]. Резистентность пиогенного стрептококка к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) в Иркутске превышает 28%, тогда как к 16-членному джозамицину по результатам того же исследования она не превышала 0,7% [8].

Именно по этой причине макролиды утратили место препаратов выбора при ОРТ, а при необходимости их назначения (непереносимость всех лактамов) предпочтение должно отдаваться 16-членным, в частности джозамицину.

Длительность антибактериального лечения стрептококковой инфекции глотки пенициллинами не должна быть менее 10 дней, применение оральных цефалоспоринов 2-3-го поколения (цефиксим) позволяет сократить этот срок в 2 раза без учащения клинических и бактериологических рецидивов [32, 40]. При непереносимости лактамов может назначаться джозамицин сроком на 7 дней [33, 34].

За двухлетний период в наше отделение было госпитализировано 86 детей с острым тонзиллитом. Из них было 18 бактериальных форм, 12 вызванных респираторными вирусами, и у 56 пациентов диагностирован инфекционный мононуклеоз. Из 86 детей системное лечение на догоспитальном этапе получали 54 (63%).

Из 18 детей с бактериальным тонзиллитом, т.е. тех, которые должны были получать системный антибиотик, до поступления в клинику лечились только 6 (33%). Двое получали

аминопенициллины в достаточной дозе с хорошим эффектом и двоим были назначены цефалоспорины. Еще два ребенка лечились 14-15-членными макролидами без эффекта. В клинике продолжили лечение 6 детей с бактериальным тонзиллитом, остальным 12 были назначены амоксициллин или цефалоспорины 2-3-го поколения с быстрым эффектом.

48 из 68 (89%) детей с вирусными формами ОРТ на догоспитальном этапе получали антибактериальную терапию, т.е. лечились необоснованно. Среди них 46 детей из 56 с инфекционным мононуклеозом (82%), при этом в 9 случаях амбулаторно назначался второй антибиотик из-за неэффективности первого. Аминопенициллины назначались 34% больных инфекционным мононуклеозом, что вызывало появление «ампициллиновой сыпи» у пятерых детей. Цефалоспорины использовались в 34% случаев, в 29% – макролиды, и 1 ребенок получал линкомицин.

Мы смогли прекратить введение антибиотика у 37 из 48 детей (у 11 детей этому препятствовали родители), получавших их до поступления, у 20 детей, не лечившихся до поступления, антибиотики не назначались.

Заключение

Подавляющее большинство ОРЗ имеют вирусное происхождение, и от знаний врача зависит защита этой категории пациентов от необоснованного, порой вредного для них антибактериального лечения. С другой стороны, своевременное выявление и адекватное лечение бактериальной инфекции является важнейшим фактором предотвращения серьезных гнойных и системных осложнений, а также снижения летальности.

Проведенный анализ показывает, что в современной практике педиатров есть существенные недостатки в определении показаний к антибактериальной терапии детей с ОРЗ и выборе препарата. К тому же усилия исследователей по выявлению спектров устойчивости микробов остаются в течение долгого времени неостребованными.

В результате – чрезмерное назначение антибактериальных средств и

рост резистентности самых распространенных возбудителей, который привел в начале века к неэффективности ко-тримоксазола, а в наше время – 14- и 15-членных макролидов. А это, в свою очередь, делает «привычные» назначения антибиотиков все менее эффективным.

В силу высокой активности относительно большинства патогенов, амоксициллин является препаратом выбора при острых бактериальных заболеваниях респираторного тракта. Он обладает очень высокой биодоступностью, легче, чем ампициллин, адсорбируется в кишечнике (около 70% в сравнении с 50% для ампициллина), обеспечивая адекватную концентрацию в плазме.

Амоксициллин/клавуланат – незаменимый антибиотик при инфекциях, вызванных β -лактамазопродуцирующими штаммами, даже в случае осложненных заболеваний как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

На фоне роста резистентности к макролидам джозамицин – один из немногих макролидов, все еще сохраняющих свою эффективность в отношении кокковой флоры, однако используют его, в сравнении с менее эффективными макролидами, намного реже.

В ряду оральных форм антибиотиков заслуженную популярность завоевали диспергируемые таблетки Флемоксин Соллютаб, Флемоклав Соллютаб, Вильпрафен Соллютаб и Супракс Соллютаб компании «Астеллас Фарма». «Соллютаб» буквально означает «таблетка, которую можно растворить в воде», однако следует отметить, что в результате диспергации таблетки не происходит полного ее растворения в физико-химическом смысле. При попадании таблетки Соллютаб в воду происходит ее распад до микрогранул с действующим веществом внутри, в результате чего образуется коллоидный раствор (суспензия). Кислотоустойчивая оболочка микрогранул защищает действующее вещество от содержимого желудка, при этом полноценное и массивное высвобождение микрогранул происходит в двенадцатиперстной кишке под действием щелочной среды. Таким образом,

максимальное количество действующего вещества в неизменном виде попадает в «окно абсорбции» (зону максимального всасывания), что способствует его полноценному всасыванию и увеличению биодоступности, как при парентеральном введении. Такая биодоступность увеличивает клиническую эффективность и безопасность за счет снижения остаточной концентрации антибиотика в кишечнике. Разница в биодоступности, эффективности и безопасности по сравнению с дру-

гими пероральными формами была продемонстрирована в ряде клинических исследований [35-38]. Следует отметить, что Детский Фонд ООН (UNICEF) рекомендует использовать антибактериальные препараты в виде диспергируемых таблеток в условиях ограниченных ресурсов, так как данные препараты могут применяться при дефиците воды и способны легко образовывать жидкую форму. Также их преимущество в компактности, малом весе, удобном хранении и низком риске непра-

вильного дозирования, в сравнении с суспензией, т.к. таблетки имеют разную дозировку и риск, разделяющую таблетку пополам [39].

Нам представляется необходимым принятие срочных мер по повышению знаний и опыта педиатров в лечении наиболее распространенных видов патологии. Важно также обратить внимание администраторов здравоохранения на необходимость внедрения современных методов аудита и контроля качества в этой жизненно важной сфере. ■

Список литературы

1. Применения антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Стречунского. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2007; 9 (3): 200-10.
2. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. М. ИПК Континент-Пресс, 2008, 256.
3. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, MA S. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med.* 2001; 134(6): 498-505.
4. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 608 с.
5. Ron Dagan, Keith P. Klugman, William Craig, Fernando Baquero. Evidence to support the rational that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2001) 47, 129-140.
6. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
7. Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, Lazareva A, Katosova L, Ivanenko A, Kulichenko T, Namazova-Baranova L, Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *International Journal of Infectious Diseases* 20 (2014): 58-62.
8. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия.* 2008. 17. 2. 1-4.
9. M. Harris, J. Clark, N. Coote, P. Fletcher, A. Harnden, M. McKean, A. Thomson. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011-66-2.
10. J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah, B. Alverson, E.R. Carter, C. Harrison. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. 2011.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al., European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology.* 2012. 50, 23. 1-298.
12. A.W. Chow, M.S. Benninger, I. Brook, J.L. Brozek et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published March 20, 2012, 41.*
13. Свистушкин В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *Русский Медицинский Журнал.* 2005. 13 4. 216-219.
14. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998. 152, 3. 244-8.
15. Зейгарник М.В. Особенности респираторной формы инфекции некапсульной *Haemophilus influenzae* у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
16. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, MA S. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med.* 2001; 134(6): 498-505.
17. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2008; 16(2):CD000243.
18. Worrall G. Acute otitis media. *Can Fam Physician.* 2007. 53 (12). 2147-2148.
19. Johnson NC, Holger JS. Pediatric acute otitis media: the case for delayed antibiotic treatment. *J Emerg Med.* 2007. 32 (3). 279-284.
20. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(9): 824-828.
21. Поляков Д.П. Терапия острого среднего отита у детей: эволюция международных клинических рекомендаций. *Фарматека.* 2014, 6, 64-67.
22. Harrison CJ, Welch DF. middle ear effusion amoxicillin concentrations in acute otitis media *Pediatr. Inf. Dis J.* 1998; 17 (7): 657-658.
23. Pichichero ME, Doern GV, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus influenzae* in children. *Paediatr Drugs.* 2008; 10(6):391-7.
24. Lieberthal AS, Carroll T, Chonmaitree et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *PEDIATRICS*, 131, 3, March 2013, 1-38.
25. Черкасова Е.Н., Кузнецова Т.А. Эпидемиологические особенности острого тонзиллита у детей (выходит в печать).

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 6/2015, с. 24-29

Клинические рекомендации по лечению бронхиальной астмы в реальной клинической практике и подходы к лечению трудных пациентов



Княжеская Н.П.

ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, г. Москва

По имеющимся данным, в настоящее время около 300 млн человек во всем мире страдают бронхиальной астмой (БА) [1]. Заболеванию подвержены люди всех возрастов, в т.ч. и совсем маленькие дети. При недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать жизнь пациентов, а в ряде случаев приводить к госпитализации в реанимационное отделение и даже стать причиной смерти.

В 1995 г. была разработана программа, получившая название «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA), которая объединила результаты различных научных исследований в области диагностики и лечения астмы. В ней было дано определение БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, и, как следствие его, формирование гиперреактивности бронхов, которая ведет к появлению симптомов заболевания (кашель, стеснение в груди, свистящее дыхание и др.).

Исполнительный комитет GINA в 2006 г. рекомендовал включить в обновленный доклад не только новые научные данные, но и применить более рациональный подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не степени тяжести [2]. С учетом этих рекомендаций основной задачей лечения БА является

достижение и поддержание контроля над заболеванием, который предусматривает, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни или они минимально выражены, ограничения в повседневной жизнедеятельности. Отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи, и частота обострений крайне низка. В GINA-2009 [3] рекомендован более глубокий подход к достижению контроля с оценкой текущего и последующего снижения риска обострений, нестабильного течения заболевания, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов.

И в GINA-2009 и GINA-2015 подчеркивается, что увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над астмой и необходимость пересмотра терапии.

В основе стратегии достижения и поддержания контроля симптомов БА лежит ступенчатый подход, согласно которому объем проводимой терапии зависит от выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Современные руководства по лечению БА рекомендуют в лечении легкой астмы применять монотерапию ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) или антагонистами лейкотриенов, а при среднетяжелой и тяжелой БА использовать комбинированную терапию и β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) или другие варианты лечения [2, 3]. Многочисленные клинические исследования показали, что добавление ДДБА к низким и средним дозам ИГКС обеспечивает больший контроль астмы, чем удвоение дозы ингаляционных кортикостероидов (уровень доказательности А) [4].

Ингаляционные глюкокортикостероиды

В настоящее время ИГКС являются базисными, т.е. основными, в лечении всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения, начиная с БА легкой степени тяжести [5, 6, 7].

Механизм действия ИГКС, как и системных стероидов, многогранен. Их противовоспалительный эффект связан со стабилизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий противоотечный эффект. Кортикостероиды стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом, предупреждает деструктивные процессы в тканях и вместе с тем уменьшает выраженность воспалительных реакций. В отличие от других противовоспалительных средств у них наиболее четко выражено антипролиферативное действие. ИГКС угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена, а, следовательно, и склеротические процессы в бронхиальном дереве в целом [8, 9].

Противовоспалительный эффект проявляется на уровне генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления. Они ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизины и др.), активатора плазминогена, циклооксигеназы, NO-синтетазы. Стероиды усиливают экспрессию генов ингибитора липокортина, угнетают эозинофилопоз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови, чем снижают содержание эозинофилов в тканях бронхиального дерева. Глюкокортикоидам свойственно также мощное противоаллергическое действие, обусловленное снижением продукции IgE-иммуноглобулинов, повышением гистаминсвязывающей способности крови, стаби-

лизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, снижением чувствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к адреналину, β_2 -агонистам и др. [10–14].

Частота развития побочных эффектов и их выраженность при лечении пероральными и топическими стероидами резко различаются, что имеет несколько причин: пероральные стероиды назначают в дозах, исчисляющихся миллиграммами, топические – микрограммами; топические стероиды действуют местно, и их системные эффекты обусловлены только той дозой, которая попадает в кровоток; это – часть проглоченной фракции и легочная фракция препарата, они мизерны по сравнению с дозой перорального стероида, поступающей в системный кровоток. Таким образом, влияние ИГКС на состояние гипоталамо-гипофизарной системы носит дозозависимый характер и улавливается только при анализе биохимических параметров.

Около 80% пациентов испытывают сложности при использовании ингаляционных препаратов, поэтому обучение правильной технике ингаляции и ее контроль при каждом визите к врачу – залог успешного лечения БА.

Несвоевременная и неадекватная стероидная терапия может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и к развитию жизнеугрожающих состояний, при которых требуется уже гораздо более серьезная системная стероидная терапия, которая даже при небольших дозах способствует развитию ятрогении.

Длительное лечение ИГКС улучшает или даже нормализует функцию легких, уменьшает дневные колебания пиковой скорости выдоха и потребность в системных ГКС вплоть до полной их отмены. Более того, при длительном применении ИГКС предотвращаются антиген-индуцированный бронхоспазм и

развитие необратимой обструкции дыхательных путей, снижается частота обострений, госпитализаций и смертность [17, 18].

Исходя из вышеизложенного, ИГКС рассматриваются как средства 1-й линии в терапии БА, т.е. как основные в лечении всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения, начиная с БА легкой степени. К ИГКС, которые давно применяются в клинической практике, относятся беклометазонадипропионат; будесонид; флутиказон, мометазон и циклесонид.

Спарринг-эффект ДДБА и ИГКС

В основе комбинированной терапии с использованием ИГКС и ДДБА лежит синергизм взаимодействия данных лекарственных средств. ИГКС увеличивают синтез β -рецепторов, что обеспечивает их высокую плотность на мембране клеток-мишеней, а также повышают активность β_2 -рецепторов. ДДБА активируют глюкокортикоидные рецепторы (ГКР), при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. ДДБА обеспечивают повышение ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности и повышению синтеза β_2 -рецепторов [5, 6]. Таким образом, добавление ДДБА позволяет достичь контроля заболевания, не прибегая к повышению доз ИГКС [4, 19, 20, 21].

Возможность и доказанность эффективного лечения БА с использованием комбинированной терапии ИГКС и ДДБА привела к внедрению в клиническую практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе. Такой режим терапии позволяет больным почувствовать облегчение симптомов благодаря ДДБА, тем самым усиливая комплаенс, и одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, которая воздействует на воспаление в дыхательных путях,

способствуя достижению контроля над заболеванием. Более того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и непрямые затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах.

В настоящее время существуют четыре препарата с фиксированными комбинациями: флутиказона-пропионат + салметерол, будесонид + формотерол, беклометазон + формотерол, мометазон+формотерол

Контроль БА и антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Данные литературы убедительно свидетельствуют о значительной противоастматической активности антилейкотриеновых препаратов. Представления о лейкотриенах как о медиаторах воспаления позволили разработать концепцию создания нового класса лекарственных препаратов, получивших название «модификаторы лейкотриенов» [33-35].

Лейкотриены синтезируются тучными клетками, эозинофилами, базофилами и другими типами клеток, количество которых нарастает при аллергическом воспалении дыхательных путей. Их действием объясняются многие симптомы БА, включая бронхоконстрикцию, гиперреактивность дыхательных путей, отек слизистой и гиперсекрецию слизи. Это объясняет интерес к уже разработанным препаратам и разработке новых лекарственных средств, блокирующих синтез арахидоновой кислоты или присоединение лейкотриенов к рецепторам. Таким образом, антилейкотриеновые субстанции включают в себя антагонисты рецепторов к цистеиновым-лейкотриенам и препараты, ингибирующие синтез лейкотриенов.

К антагонистам рецепторов лейкотриенов относятся монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст, побилукаст, которые в настоящее время широко применяются в базисной терапии БА как препараты для длительного контроля заболевания [2]. Они

улучшают течение заболевания, уменьшая симптомы, расширяя просвет бронхов, бронхиальную гиперреактивность и воспаление дыхательных путей; оба препарата снижают частоту обострений БА, хотя они уступают по эффективности низким дозам ИГКС. Они применяются перорально, что позволяет избежать возможных проблем с нежеланием пациентов проводить ингаляционную терапию или с техникой ингаляций.

Продукты липоксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты играют роль при всех клинико-патогенетических вариантах БА. Но есть особые варианты заболевания, при которых резко возрастает синтез лейкотриенов. Особое место занимает аспириновая БА. Подчеркивая роль цистеин-лейкотриенов в патогенезе аспириновой БА, следует отметить значительное повышение в бронхиальном лаваже содержание лейкотриенов С4 и Д4 (приблизительно в 3-6 раз) в моче лейкотриена Е4, а также лейкотриена С4 в назальном секрете в сравнении с другими вариантами БА [33, 35]. Лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов может значительно улучшить контроль астмы в целом.

Помимо аспириновой астмы, повышенный синтез лейкотриенов свойствен синдрому постнагрузочной бронхоконстрикции (астма физического усилия), «холодовой» и атопической астме. Эти клинико-патогенетические варианты течения заболевания называют общим термином, БА с повышенным метаболизмом лейкотриенов [36, 37].

Лейкотриены также играют значительную роль в патогенезе аллергического ринита. Показано высокое содержание цистеин-лейкотриенов в назальном секрете у пациентов с тяжелыми персистирующими аллергическими ринитами. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность монтелукаста в лечении БА и сезонного и круглогодичного аллергического ринита, уменьшение основных симптомов ринита при аспириновой БА.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов и ИГКС

Довольно долгое время оставался открытым вопрос об эффективности сочетанной терапии ИГКС и антагонистами лейкотриеновых рецепторов. В экспериментах было показано, что назначение ИГКС и системных ГКС достоверно не влияет на экскрецию лейкотриенов с мочой. В связи с чем была выдвинута гипотеза о необходимости сочетанной терапии ИГКС и антагонистов лейкотриенов. На основании проведенных исследований [35–37] сделаны следующие выводы:

- Монтелукаст обладает противовоспалительным эффектом при БА.
- Комбинация монтелукаста и ИГКС обеспечивает более выраженный противовоспалительный эффект, чем монотерапия ИГКС.
- Комбинация монтелукаста и ИГКС значительно улучшает контроль астмы ($p < 0,05$) в сочетании как с высокими, так и с низкими дозами будесонида.
- При комбинированном применении монтелукаста и ИГКС противовоспалительный эффект развивается быстрее, чем при монотерапии будесонидом.
- Комбинация монтелукаста с БУД обладает хорошей переносимостью.

Было проведено большое количество исследований, убедительно доказывающих, что назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов способствует снижению поддерживающей дозы ИГКС.

АнтиIgE-моноклональные антитела (омализумаб) в достижении контроля над БА

Применение моноклональных против IgE – наиболее перспективный метод лечения для достижения контроля над тяжелой атопической БА. Омализумаб – это инновационный препарат нового класса, представляющий рекомбинантные гуманизирован-

нымоноклональные антитела с блокирующим действием на иммуноглобулин E.

Основным показанием для применения Омализума является:

- атопическая БА среднетяжелого и тяжелого течения, неконтролируемая с помощью высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов.

Высокая эффективность и безопасность омализума, в первую очередь у больных тяжелой персистирующей БА, была продемонстрирована в ряде крупных международных контролируемых клинических исследованиях. У пациентов с атопической астмой средней и тяжелой степени значительно снижается необходимость в пероральных кортикостероидах. Применение этого препарата модифицирует течение БА, а его отмена не вызывает синдрома отмены. При назначении омализума ответ на прием препарата должен наступить в течение 12 недель. При отсутствии эффекта в течение 12 недель лечения препарат следует отменить.

Заключение

Несмотря на достижения современной терапии БА, имеются неопровержимые свидетельства того, что на пациентов с неконтролируемой тяжелой БА приходится значительная доля в структуре заболеваемости и смертности. Медицинские потребности больных с неконтролируемой БА самые высокие, т. к. пациенты с плохо контролируемой БА потребляют в 3 раза больше ресурсов здравоохранения, нежели больные с хорошо контролируемой БА. Для достижения контроля над астмой следует применять все методы лечения и оценивать результат по критериям GINA. Однако следует учитывать, что [30]:

- не все пациенты с трудно контролируемой астмой имеют тяжелое течение болезни. Многие из них имеют легкое или среднетяжелое течение БА, но недостаточно правильно выполняют предписанную терапию. Ряд пациентов имеют сопутствующие заболевания, которые видоизменяют течение астмы или даже имитируют ее;
- для постановки диагноза тяжелой астмы следует прежде

всего подтвердить наличие астмы, а также выявить и по возможности устранить провоцирующие факторы;

- тяжелая астма – гетерогенное заболевание, имеющее различные фенотипы. Определение клинического фенотипа заболевания необходимо для улучшения понимания механизмов развития заболевания и достижения максимального ответа на проводимое лечение;
- несмотря на проводимое лечение различными группами лекарственных препаратов, у многих пациентов с тяжелой астмой невозможно достичь контролируемого течения. Этот факт требует поиска новых эффективных путей в лечении этого заболевания.

Поэтому, если не удастся достичь приемлемого контроля над БА, врач должен еще раз оценить все данные анамнеза, пересмотреть объем терапии, учесть сопутствующие заболевания и попытаться все же помочь пациенту, используя все возможности диагностических мероприятий и базисной терапии. ■

Список литературы

1. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 59: 469-478, 2004.
2. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>.
3. www.ginasthma.com (last accessed November 2009).
4. Barnes P.J. Clinical outcome of adding long-acting β -agonists to inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2001; 95(Suppl B): S12-S16.
5. <http://rheumatology.org.ua/blog/articles/394/>.
6. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов // *Пульмонология*. – 1999; 2: 73–79.
7. Barnes N. Advances in inhaled steroid therapy // *Eur. Respir. Rev.* – 1994; 4: 295–300.
8. Brattstrand R. What factors determine anti-inflammatory activity and selectivity of inhaled steroids // *Eur. Respir. Rev.* – 1997; 7: 356–361.
9. Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids // *Am. J. Respir. Cell. and Molecular Biology*. – 1991; 4: 525–531.
10. Borson D., Gruenert D. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells // *Am. J. Physiol.* – 1991; 260: 83–89.
11. Jeffery P., Godfrey W., Adelroth E. et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992; 145: 890–899.
12. Mak J., Nishikawa M., Barnes P. Glucocorticoids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung // *Am. J. Physiol.* – 1995; 268: 41–46.
13. Mak J., Nishikawa M., Shirasaki H. et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors in vivo // *J. Clin. Invest.* – 1995; 96: 99–106.
14. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1996; 97: 169–176.
15. Agertoft L., Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children // *Respir. Med.* – 1994; 88: 373–381.

Асменол

монтелукаст

СВОБОДА

ВДОХНОВЕНИЯ!



Торговое название: Асменол

МНН: Монтелукаст

Лекарственная форма: Таблетки жевательные 4 мг, 5 мг;

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг

Показания к применению:

- профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет - для дозировок 4 мг и 5 мг, с 15 лет - для дозировки 10 мг, включая предупреждение дневных и ночных симптомов, предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой
- профилактика и лечение персистирующей астмы легкой и средней тяжести в качестве дополнительной терапии, при лечении ингаляционными кортикостероидами, короткодействующими β -агонистами
- как альтернатива низко дозированным ингаляционным кортикостероидам при легкой персистирующей астме, у которых в анамнезе нет недавно перенесенных серьезных приступов астмы, а также при лечении пациентов, которые не могут применять ингаляционные кортикоиды
- купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов и круглогодичных аллергических ринитов - для дозировки 10 мг

Способ применения и дозы: Для лечения бронхиальной астмы Асменол следует принимать вечером. Внутрь 1 раз в сутки, ежедневно вечером за 1 час до или через 2 часа после еды. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку Асменолом 10 мг один раз в сутки вечером. Для детей в возрасте 2 - 5 лет - жевательные таблетки в дозе 4 мг. Для детей в возрасте 6 - 14 лет - жевательные таблетки в дозе 5 мг. Для детей старше 15 лет и взрослых - таблетки в дозе 10 мг. Необходимости коррекции дозы в этих возрастных группах нет. Общие рекомендации: терапевтическое действие Асменолом на показатели, отражающие течение бронхиальной астмы, развивается в течение первого дня. Пациентам следует продолжать принимать Асменол, как при улучшении течения заболевания, так и во время периода ухудшения. Пациентам пожилого возраста, а также пациентам с нарушенной функцией печени легкой и умеренной степени или с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Когда лечение Асменолом сочетается с терапией ингаляционными кортикостероидами, не следует резко отменять монтелукаст.

Побочные действия: Часто: головная боль, боли в животе, жажда. Редко: повышенная склонность к кровотечениям, реакция гиперчувствительности, нарушения сна, психомоторная гиперактивность, депрессия, бессонница, головокружения, сонливость, парестезии/гипестезия, судороги, сердцебиение, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота, повышение уровней сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), холестатический гепатит, артралгия, миалгия, астения, утомляемость.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- детский возраст до 2 лет - для дозировок 4 мг и 5 мг, до 15 лет - для дозировки 10 мг
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия: Поскольку монтелукаст метаболизируется при помощи CYP A4, следует соблюдать осторожность, особенно у детей, когда Асменол применяется совместно с индукторами CYP 3A4, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин. Лечение бронходилататорами: Асменол можно добавлять к лечению пациентов, у которых бронхиальная астма не контролируется применением одних бронходилататоров. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) на фоне терапии Асменолом, дозу бронходилататоров можно постепенно снижать. Ингаляционные глюкокортикостероиды: лечение Асменолом обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, получающим лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. При достижении стабилизации состояния пациента возможно снижение дозы глюкокортикостероидов. Дозу глюкокортикостероидов нужно снижать постепенно, под наблюдением врача. У некоторых пациентов прием ингаляционных глюкокортикостероидов может быть полностью отменен. Не рекомендуется резкая замена терапии ингаляционными глюкокортикостероидами назначением Асменолом.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Производитель: Фармацевтический завод «Польфарма» АО ул. Пеллявилья 19, 83-200 Старогард Гданьск, Польша

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

АО «Химфарм», г. Шымкент, РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН,

ул. Рашидова, б/н, т/ф: 360882

Номер телефона: 7252 (561342)

Номер факса: 7252 (561342)

Адрес электронной почты: standard@santo.kz

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата!



Эозинофильная астма: клиника и лечение



Черняк Б.А., Воржева И.И.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

Цель обзора: изложить современные представления о клинических особенностях и лечении эозинофильной астмы (ЭА). Приводится общая характеристика фенотипа ЭА, описаны следующие эндотипы – аллергическая, аспириновая, тяжелая поздно возникающая гиперэозинофильная БА. Кроме базисного противовоспалительного лечения, которое применяется при ЭА, обсуждаются возможности эндотипспецифической терапии. ЭА является гетерогенным заболеванием. Выделение эндотипов ЭА способствует индивидуализированному подходу к ее лечению, необходимому для повышения эффективности терапии, улучшения прогноза заболевания и качества жизни больных.

Клиницистам хорошо известна гетерогенность, или, по выражению Г.Б. Федосеева и соавт. [3], «многоликость» БА, обусловленная ее различными клинико-патогенетическими вариантами. Помимо клинико-функциональных признаков, значительную роль в формировании фенотипов БА играет иммунология воспаления, лежащая в ее основе [9]. Развитие и широкое использование метода неинвазивного исследования индуцированной мокроты показало неоднородность астматического воспаления. В зависимости от его характера БА подразделяют на четыре фенотипа: эозинофильную (эозинофилы >3%), нейтрофильную (нейтрофилы >61%), смешанную гранулоцитарную (эозинофилы >3% + нейтрофилы >61%) и малогранулоцитарную, когда в мокроте не выявляют увеличения содержания эозинофилов и нейтрофилов [24]. В настоящей работе рассматривается фенотип эозинофильной астмы (ЭА).

Цель статьи: изложить современные представления о клинических особенностях и лечении ЭА.

Эозинофильная астма

Основной и специфический признак, определяющий фенотип ЭА, – воспаление дыхательных путей, при котором главную роль играют эозинофилы. Это означает, что эозинофильные гранулоциты, обнаруживаемые в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или в биоптатах слизистой оболочки бронхов, не только являются диагностическими биомаркерами, но и активно участвуют в патогенезе, что важно для понимания природы болезни и выбора способов ее лечения. На основании популяционных исследований индуцированной мокроты в качестве диагностического критерия эозинофильного воспаления дыхательных путей принят показатель $\geq 3\%$ эозинофилов в мокроте [43]. Поскольку имеется тесная корреляция между содержанием эозинофилов в мокроте и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, последний показатель может использоваться в качестве суррогатного маркера клинически значимой эозинофилии дыхательных путей [43].

Точно ответить на вопрос о частоте встречаемости ЭА в популяции

или ее доле в структуре БА достаточно сложно, так как эпидемиологические исследования с учетом характера воспаления не проводились, а на результаты, полученные в отдельных группах больных, могут влиять многие факторы, в том числе лечение КС. Так, результаты 17 исследований, включавших 812 пациентов, показывают варьирование частоты ЭА от 22 до 70%, в среднем она составила 51% [21].

Дискуссионным до настоящего времени остается вопрос об этиологических и патогенетических факторах ЭА. Поскольку эозинофильное воспаление развивается у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами БА (аллергическим, неаллергическим, аспириновым и др.) [3], распространено представление о несущественной роли каких-то отдельных этиологических триггеров. Существует много подтверждений гипотезы о Th2-опосредованном характере эозинофильного воспаления [34]. Th2-тип иммунного ответа с соответствующим цитокиновым профилем (повышенная продукция ИЛ-4, ИЛ-

5, ИЛ-13) наблюдается не только при IgE-зависимой БА, но и при других вариантах ЭА. Например, в ходе изучения содержания общего IgE и ряда цитокинов в индуцированной мокроте 122 больных установлено, что при ЭА уровни локально продуцируемых IgE, ИЛ-5 и ИЛ-13 статистически значимо выше, чем у больных с нейтрофильной или малогранулоцитарной астмой [46]. По мнению авторов, профиль Th2-цитокинов скорее ассоциируется с эозинофильным воспалением, чем с атопией.

Молекулярно-генетические исследования также подтверждают, что в основе ЭА лежат механизмы, обуславливающие развитие Th2-зависимого воспаления под влиянием не только аллергенов, но и иных триггеров [11]. Особо следует подчеркнуть роль ИЛ-5, мембранными рецепторами к которому среди лейкоцитов обладают только эозинофилы. Этот цитокин оказывает на них универсальное действие: стимулирует их дифференцировку, вызывает хемотаксический эффект, способствует рекрутированию, активирует, усиливает секрецию и цитотоксичность, увеличивает выживаемость [28].

В патогенезе БА эозинофилы играют разные роли – от антигенпредставляющей в самом начале каскада аллергических реакций до активного участия в качестве эффекторных клеток как в хроническом IgE-зависимом, так и в неаллергическом воспалении дыхательных путей [5]. Провоспалительный и повреждающий эффекты активированных эозинофилов развиваются в результате продукции ими большого количества биологически активных веществ (рис.): цитокинов, хемокинов, липидных медиаторов, цитотоксических белков [45]. Следует подчеркнуть, что эозинофилы, вырабатывая ростовые факторы, играют важную роль и в ремоделировании бронхов. Исследование прижизненных бронхиальных биопсий показывает, что для ЭА, в отличие от неэозинофильных фенотипов болезни, характерны не только тканевая эозинофилия, но и утолщение базальной мембраны и субэпителиальный фиброз [22].

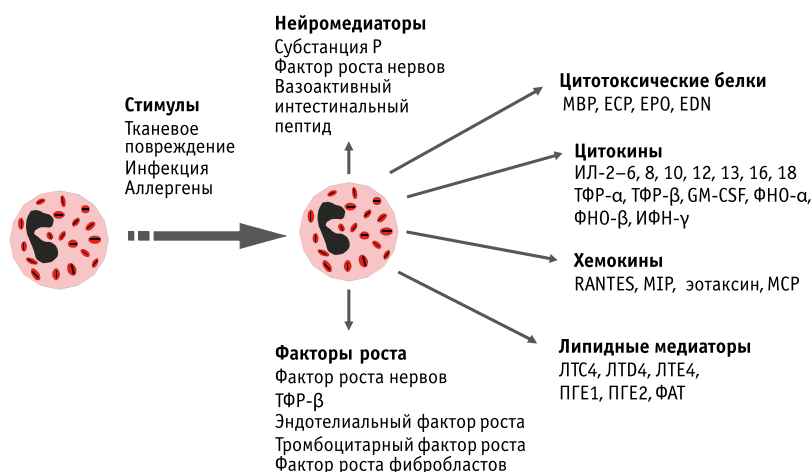


Рисунок. Активация эозинофилов (адаптировано из [45])

Примечание. ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон, ЛТ – лейкотриены, ПГ – простагландины, ТФР – трансформирующий фактор роста, ФАТ – фактор активации тромбоцитов, ФНО – фактор некроза опухоли, ЕСР – eosinophil cationic protein (эозинофильный катионный белок), EDN – eosinophil-derived neurotoxin (нейротоксин эозинофильного происхождения), ЕРО – eosinophil peroxidase (пероксидаза эозинофилов), GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), MBP – major basic protein (главный белок со свойствами основания), MCP – monocyte chemoattractant protein (моноцитарный хемотаксический белок), MIP – macrophage inflammatory protein (макрофагальный белок воспаления), RANTES – regulated upon activation, novel T-cell expressed and presumably secreted (молекула, появляющаяся при активации, экспрессируемая и секретируемая нормальными Т-клетками).

Рассматривая клиническо-функциональные особенности ЭА, следует отметить определенную связь уровня эозинофилии и тяжести заболевания. Показана корреляция между содержанием эозинофилов в мокроте, степенью бронхиальной гиперреактивности и выраженностью бронхиальной обструкции [29, 50]. Персистирующая эозинофилия мокроты является, как правило, признаком тяжелого течения БА, а увеличение числа эозинофилов может рассматриваться в качестве предиктора ее обострений [23, 27].

Вместе с тем клиническая характеристика ЭА не исчерпывается только тяжестью заболевания. Несмотря на общность патологического процесса, выделяют подтипы ЭА, существенно различающиеся генетическими механизмами, течением, патофизиологическими реакциями и биологическими маркерами. В связи с неоднородностью БА было предложено понятие «эндотип», характеризующее функциональные или патогенетические различия, клинический прогноз или особый ответ

на фармакотерапию [33]. В рамках ЭА выделяют несколько эндотипов (табл.): аллергическую БА (АБА), аспириновую, тяжелую поздно возникающую гиперэозинофильную БА и аллергический бронхолегочный микоз. Поскольку последний эндотип встречается относительно редко и характеризуется существенными этиопатогенетическими отличиями от других вариантов ЭА, в данной статье он не рассматривается.

АБА является наиболее частым клиническо-патогенетическим вариантом, ее доля среди всех форм БА составляет у детей 96–98%, а у взрослых – 50–80% [1, 47]. АБА дебютирует, как правило, в детском, подростковом или молодом возрасте, сочетаясь в большинстве случаев с аллергическим ринитом (АР). Для пациентов с АБА характерна наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, отмечающимся в семейном анамнезе в 70–80% случаев. К отличительным признакам АБА относится сенсibilизация к широко распространенным аллергенам внешней среды, которая вы-

является с помощью стандартных методов аллергологической диагностики. Немедленный тип кожной реактивности при тестировании с атопическими аллергенами и повышение уровня специфических IgE – характерные биомаркеры этого эндотипа [33].

В течении АБА отмечают значительную вариабельность [25, 47]. Широко распространена точка зрения, что АБА – заболевание с относительно легким течением и неплохим прогнозом. При этом эндотипе наблюдается соответствие выраженности симптомов и степени эозинофильного воспаления («согласованное» заболевание), АБА нетрудно контролировать, редки обострения и связанные с ними госпитализации [31]. В то же время исследование Severe Asthma Research Program [36] показало аллергический генез болезни с ранним дебютом у 40–50% взрослых с тяжелой БА. Для тяжелого течения АБА характерны множественная сенсibilизация, атопический дерматит у больных в возрасте до 3 лет, высокий уровень общего IgE, интенсивная внешнесредовая аллергенная экспозиция и отягощенный по БА семейный анамнез. У этой категории больных часто определяется несоответствие между интенсивностью воспаления и выраженностью симптомов, что диктует необходимость тщательного мониторинга не только клинико-функциональных проявлений БА, но и эозинофилии мокроты, уровень которой должен учитываться при лечении [36].

Аспириновая астма, ассоциированная с гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и/или НПВП, диагностируется по данным анамнеза у 4–11% астматиков, а при использовании провокационных тестов – у 21–28% больных [1, 31]. Ведущим патогенетическим звеном в развитии аспириновой БА является генетически детерминированное нарушение метаболизма арахидоновой кислоты с дисбалансом синтеза лейкотриенов (ЛТ) и простагландинов [32, 33]. Лейкотриеновый дисбаланс у больных аспириновой БА отражает повышенные уровни цистеиниловых ЛТ в жидкости БАЛ, назальном секрете и моче. В еще большей степени

их продукция возрастает в условиях провокационного теста с АСК. Показано, что цистеиниловые ЛТ – сильные активаторы эозинофилов [39]. В то же время сами эозинофилы интенсивно продуцируют ЛТ [45]. В свете этих данных неудивительно, что эозинофильное воспаление верхних и нижних дыхательных путей и умеренная эозинофилия крови относятся к характерным признакам аспириновой БА.

Дебют аспириновой астмы в большинстве случаев происходит в 20–40-летнем возрасте и крайне редко наблюдается в детстве. Клиника болезни в типичных случаях проявляется так называемой аспириновой триадой в виде персистирующей бронхиальной обструкции, хронического полипозного риносинусита и гиперчувствительности к АСК/НПВП. Для аспириновой БА характерно тяжелое персистирующее течение с частыми обострениями и малообратимыми обструктивными нарушениями. Недостаточная эффективность ингаляционных КС (ИКС) в высоких дозах, в том числе в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), у некоторых больных является предпосылкой развития стероидозависимой БА [32, 47].

Следует отметить, что эндотип аспириновой астмы не является строго ограниченным вариантом заболевания: более чем в половине случаев гиперчувствительность к АСК/НПВП сочетается с IgE-зависимой аллергией [32].

Тяжелая поздно возникшая гиперэозинофильная БА – редкий эндотип заболевания, встречающийся среди случаев тяжелой астмы с частотой около 20% [33]. Что касается возрастного диапазона, то понятие «поздно», относящееся ко времени дебюта БА, точного определения не имеет. Некоторые исследователи относят к этому эндотипу БА, манифестирующую после 12 лет, подчеркивая более взрослый возраст дебюта, чем при классической АБА, начинающейся в детстве. Другие авторы поздней называют астму, дебютирующую в возрасте 40–45 лет и старше. Более четкий критерий – гиперэозинофилия: эозинофилия крови $\geq 1000/$

мм³ и/или эозинофилия мокроты $\geq 10\%$ [33].

В большинстве случаев у больных с поздно возникшей гиперэозинофильной БА нет признаков атопии в личном и семейном анамнезе, результаты аллергологического обследования отрицательные. Несмотря на неаллергический генез заболевания, эозинофилия периферической крови и мокроты, уровни цистеиниловых ЛТ в легких и оксида азота в выдыхаемом воздухе у таких пациентов выше, чем при тяжелой АБА [18, 21]. При функциональном обследовании часто определяется не полностью обратимая бронхиальная обструкция.

Для поздно возникшей гиперэозинофильной БА характерно тяжелое, плохо контролируемое течение с частыми обострениями. Нередко наблюдается резистентность к ИКС, а необходимое частое и длительное назначение системных КС (СКС) сопровождается возникновением стероидозависимой БА [8, 35].

Лечение эозинофильной бронхиальной астмы

Целью лечения БА, в том числе и ее эозинофильного варианта, является достижение контролируемого течения. Лечение ЭА соответствует общим принципам базисной противовоспалительной терапии [1]. ИКС остаются ведущими лекарственными средствами при этом фенотипе, так как эозинофилы в большинстве случаев – стероидочувствительные клетки [12, 40, 41].

Дозировку ИКС выбирают в соответствии с принципами ступенчатой терапии, она определяется уровнем контроля БА [1]. При недостаточно контролируемом течении астмы на фоне монотерапии низкими или средними дозами ИКС предпочтительно применение комбинации ИКС с ДДБА. В качестве дополнительных или альтернативных ДДБА средств рассматривают антилейкотриеновые препараты (АЛП) и теofilлины медленного высвобождения. При недостаточном уровне контроля в условиях комбинированного лечения, включающего высокие дозы ИКС, возможно добавление СКС в минимально возможных

Таблица. Характеристика эндотипов эозинофильной бронхиальной астмы (адаптировано из [33])

Эндотипы	Клинические особенности	Биомаркеры	Физиология легких	Генетические факторы	Гистопатология	Эпидемиология	Ответ на лечение	Возможный механизм
Аллергическая бронхиальная астма	симптомы, ассоциированные с аллергенами/аллергическим ринитом	положительные кожные тесты, повышение уровня специфических IgE	специфический аллергический бронхоспазм	полиморфизм генов, характерных для Th2-ответа	эозинофилы, утолщение субэпителиальной базальной мембраны	начало в детском возрасте	ответ на терапию КС, омализумабом; возможно, анти ИЛ-4/13	преобладание Th2-ответа
Аспириновая бронхиальная астма	полипоз, часто тяжелое течение	часто эозинофилия, повышение в моче уровня лейкотриенов	реакции на прием ацетилсалициловой кислоты	полиморфизм генов, связанных с продукцией лейкотриенов	часто эозинофилия	начало во взрослом возрасте	ответ на терапию АЛП, особенно ингибиторами 5-липоксигеназы	связан с эйкозаноидами
Тяжелая поздно возникающая гиперэозинофильная астма	тяжелые обострения, поздний дебют	эозинофилия периферической крови	резистентность к бронхолитикам, снижение легочной функции, стероидозависимость	нет доказательств	тканевая эозинофилия	около 20% случаев тяжелого течения в популяции	КС-чувствительность, часто зависимость от оральных КС, ответ на анти-ИЛ-5	неапоптический, другие механизмы неизвестны
Аллергический бронхолегочный микоз	тяжелое течение, продукция мокроты	эозинофилия периферической крови, высокие уровни общего и специфических IgE	низкая обрратимость, фиксированная обструктивная дыхательных путей	HLA и редкие варианты мукосцидоза	бронхоэктазы/эозинофилы, нейтрофилы, бронхоцентрический гранулематоз	начало во взрослом возрасте, плохой прогноз	ответ на терапию КС, противогрибковыми препаратами, возможно, омализумабом	колонизация дыхательных путей

Примечание. АЛП – антилейкотриеновые препараты, ИЛ – интерлейкин, КС – кортикостероиды, Ig – иммуноглобулин, HLA – human leucocyte antigen (человеческий лейкоцитарный антиген), Th – T-хелпер.

дозах (5-я ступень терапии), а при аллергическом варианте БА – препаратов моноклональных антител к IgE [1].

В оценке ответа больного на лечение важную роль играют критерии уровня контроля заболевания. Помимо клинических индикаторов, основанных на частоте симптомов, потребности в короткодействующих бронхолитиках и на функциональных показателях, все большее значение приобретают специальные вопросники Asthma Control Test и Asthma Control Questionnaire, позволяющие интегративно оценивать уровень контроля [43]. При этом существенным компонентом является определение не только текущих клинических проявлений БА, но и «будущего риска» – высокой вероятности утраты контроля и развития обострений в ближайшем или отдаленном будущем, ускоренного снижения функции легких или побочных эффектов терапии [43].

Вместе с тем имеются свидетельства более эффективного контроля БА с учетом активности эозинофильного воспаления в динамике лечения. В первую очередь это относится к мониторингу содержания эозинофилов в индуцированной мокроте. Представлены убедительные данные о взаимосвязи количества эозинофилов в мокроте с ответом на терапию КС [13, 14]. Повышение их уровня в мокроте при уменьшении дозы ИКС позволяет уверенно прогнозировать развитие обострения [19, 26].

Стратегия контроля ЭА, при которой контролируются не только клинические показатели, но и уровень эозинофилии в мокроте, дает возможность существенно снизить выраженность эозинофильного воспаления в дыхательных путях и уменьшить число тяжелых обострений на 60% относительно данных контрольной группы (с контролем только клинических показателей) [17, 23]. В практической работе рекомендуется алгоритм выбора объема терапии ЭА с учетом анализа мокроты: дозу ИКС увеличивают, если эозинофилия мокроты >3%, оставляют без изменений при содержании эозинофилов в мокроте 1–3% и, на-

конец, при уровне эозинофилов <1% дозу ИКС снижают [23].

Результаты использования показателей уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в качестве предиктора утраты контроля ЭА оказались противоречивыми. В исследовании [28] выявлен рост данного показателя при снижении дозы ИКС, что является прогностически неблагоприятным фактором, тогда как в других работах получены менее отчетливые результаты [21, 43]. Таким образом, минимизация эозинофильного воспаления должна рассматриваться как дополнительный критерий контроля активности заболевания и снижения риска обострений, что особенно важно у пациентов с тяжелой ЭА.

Отмечая важную роль ИКС в терапии ЭА, следует подчеркнуть, что при всем их высоком значении (включая комбинации с ДДБА), применением только КС терапия не исчерпывается. В зависимости от варианта ЭА применяют различные эндотипспецифические методы лечения, включая активно разрабатываемую в последнее время целевую терапию биологическими молекулами.

При АБА главным принципом терапии является сочетание специфического и неспецифического лечения. К специфическим методам относят элиминацию причинно-значимых аллергенов и АСИТ. Элиминация представляется наиболее эффективным и привлекательным методом, однако в реальной практике она достижима в редких случаях, чаще речь идет об ограничении воздействия специфических для больного сенсibilизаторов. Тем не менее этот подход необходим для улучшения контроля болезни. Что касается АСИТ, то она признана методом, модифицирующим естественное течение атопической аллергии, в отличие от фармакотерапии, после прекращения которой симптомы болезни, как правило, возвращаются [2, 16]. Эффективность АСИТ при АБА продемонстрирована с самым высоким уровнем доказательности, включая мета-анализы контролируемых исследований [6, 42]. Показано, что АСИТ снижает выраженность

симптомов, специфическую и неспецифическую гиперреактивность бронхов, уменьшает потребность в фармакотерапии, предупреждает обострения, ограничивает расширение спектра причинно-значимых аллергенов, обеспечивает длительную ремиссию БА.

В основе клинической эффективности АСИТ лежат сложные и многообразные механизмы, обуславливающие снижение интенсивности эозинофильного воспаления и определяющие, в конечном счете, «переключение» иммунных реакций с Th2 на Th1. Следует подчеркнуть, что фармакотерапия АБА и АСИТ характеризуются спарринг-эффектом: ИКС держат под контролем течение заболевания на начальном этапе лечения, а АСИТ определяет долговременное патогенетическое действие, позволяя отменить или существенно снизить дозу ИКС [4, 10].

Другим эндотипспецифическим направлением лечения тяжелой АБА является применение моноклональных антител к IgE (омализумаб), нарушающих связывание IgE с высокоаффинными рецепторами FcεR1 на тучных клетках и базофилах и тормозящих развитие аллергического воспаления на ранней стадии. О влиянии омализумаба на эозинофильное воспаление у больных атопической БА свидетельствуют снижение содержания эозинофилов в мокроте и слизистой оболочке бронхов, увеличение апоптоза эозинофилов [37, 48]. Эффективность омализумаба изучена в нескольких многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях на крупных выборках больных с тяжелой атопической БА, при которой терапия высокими дозами ИКС в сочетании с ДДБА оказалась неэффективной [15, 25, 44]. Эти исследования доказали, что терапия омализумабом улучшает контроль симптомов астмы, снижает тяжесть заболевания, сокращает количество обострений, в том числе тяжелых. Значительно снижается число обращений за экстренной медицинской помощью и госпитализаций, в частности в отделения интенсивной терапии. Заслуживают особого внимания данные о

том, что у пациентов со стероидозависимой БА омализумаб позволяет значительно снизить поддерживающую дозу СКС.

У большинства больных АБА она тесно связана с АР, влияющим как на формирование, так и на прогрессирование астмы, поэтому его патогенетически обоснованное лечение рассматривается не только как способ устранения назальных симптомов, но и как фактор первичной и вторичной профилактики БА. Специфические методы (элиминационные мероприятия и АСИТ) направлены на контроль эозинофильного воспаления и верхних, и нижних дыхательных путей. В качестве базисной фармакотерапии АР наиболее широко применяются назальные КС (НКС), антигистаминные средства второго поколения и АЛП [12]. АЛП при атопической БА и АР уменьшают выраженность назальных и респираторных симптомов, улучшают функцию легких, снижают активность воспаления в дыхательных путях и частоту обострений БА [1, 12]. АЛП могут использоваться в виде монотерапии у пациентов с легким течением БА в сочетании с легким АР. При среднетяжелой и тяжелой БА добавление АЛП к ИКС или к комбинации ИКС и ДДБА способствует уменьшению дозы КС, а также редукции симптомов сопутствующего АР [30].

Лечение аспириновой астмы также проводится в соответствии с общими принципами, изложенными выше [1]¹. Поскольку для нее характерно накопление цистеиновых ЛТ – сильных провоспалительных и бронхоконстрикторных медиаторов – АЛП при данном эндотипе ЭА считают патогенетически обусловленными лекарственными средствами. Больным аспириновой БА АЛП назначают совместно с КС, так как, оказывая синергетическое действие, они позволяют улучшить контроль забо-

левания и в то же время снизить дозу ИКС или СКС. Так, в ряде исследований показано, что у больных аспириновой БА сочетание АЛП (зилеутон, монтелукаст) с высокими дозами ИКС или пероральными КС по сравнению с монотерапией КС сопровождается статистически значимым повышением ОФВ₁, уменьшением бронхиальной гиперреактивности, потребности в короткодействующих бронхолитиках и числа обострений, снижением дозы и даже полной отменой СКС, улучшением качества жизни [18, 38]. В этих же исследованиях показано положительное действие АЛП на назальные симптомы, которые присутствуют у многих больных аспириновой БА в связи с полипозным риносинуситом (ПРС). Эффективность АЛП при лечении ПРС была подтверждена в систематическом мета-анализе [49].

Патогенетическая взаимосвязь ПРС, аспириновой гиперчувствительности и БА, включая эозинофильный характер воспаления как в слизистой полости носа и полипах, так и в нижних дыхательных путях, хорошо известна. Помимо локального действия – восстановления носового дыхания и снижения назальной эозинофилии, фармакотерапия НКС увеличивает эффект противоастматического лечения, оказывая своего рода аддитивное действие: у больных, получающих НКС, статистически значимо ниже частота симптомов БА и выше показатели бронхиальной проходимости. При этом лучший контроль БА обеспечивается меньшими дозами ИКС.

В последние годы при тяжелой терапевтически резистентной аспириновой БА изучают эффективность омализумаба в качестве дополнительного средства. Имеется несколько наблюдений аспириновой БА с повышенным уровнем общего IgE, рефрактерной к лечению максимальными дозами ИКС в сочетании с АЛП и ДДБА и требующей постоянной терапии СКС. Длительное лечение омализумабом привело к улучшению контроля болезни [7, 11, 15], что сопровождалось значительной редукцией дозы

СКС, выраженным снижением уровня эозинофилии, улучшением течения ПРС и даже формированием толерантности к АСК.

Тяжелая поздно возникшая гиперэозинофильная БА, как и все другие варианты ЭА, требует назначения ИКС, к которым больные в той или иной степени чувствительны. Однако у большинства пациентов можно добиться лишь частичного контроля болезни даже при применении высоких доз ИКС в сочетании с ДДБА, у некоторых формируется зависимость от СКС. При необходимости СКС для купирования обострения рекомендуют начальную дозу 40 мг/сут. в эквиваленте преднизолона с последующим медленным снижением в течение нескольких недель до минимальной поддерживающей дозы, которая в комбинации с ИКС и ДДБА позволяет сохранять оптимальный контроль БА [32]. Длительный прием СКС сопровождается многими серьезными побочными эффектами, альтернативами СКС у пациентов с рефрактерной гиперэозинофильной БА являются метотрексат и пероральный циклоспорин, которые также могут вызывать ряд неблагоприятных явлений [1].

В связи с важной ролью, которую в эозинофильном воспалении играют Th2-цитокины, в последние годы снижению их уровня как терапевтической цели при ЭА уделяют пристальное внимание. Разрабатывают и исследуют биологические молекулы целевой терапии – антитела к ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, к рецепторному комплексу «ИЛ-4 + ИЛ-13», к перистину и др. [20].

Заключение

Необходимо еще раз отметить, что БА, в том числе ее эозинофильный вариант, является гетерогенным заболеванием. Выделение клинико-патогенетических вариантов, или эндотипов, эозинофильной астмы способствует индивидуализированному подходу к ее лечению, что необходимо для повышения эффективности терапии, улучшения прогноза заболевания и качества жизни больных. ■

¹ О профилактике осложнений гиперчувствительности к АСК/НПВП, показаниях и методах десенситизации АСК см. статью И.И. Воржевой и Б.А. Черняка «Аспирининдуцированное респираторное заболевание» в этом же номере журнала «Доктор.Ру» (стр. 34–40).

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 года) / Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
2. Гуштин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
3. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шайлиева Л.О., Елисеева М.В. и др. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клиничко-патогенетические варианты // Рос. аллергол. журн. 2012. №1. С. 50–57.
4. Черняк Б.А., Воржева И.И. Сочетание противовоспалительного лечения и АСИТ как метод стратегии достижения и поддержания контроля атопической бронхиальной астмы // Практик. медицина. 2009. №3. С. 55–59.
5. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эозинофилы и аллергия // Рос. аллергол. журн. 2013. №4. С. 3–12.
6. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 4. CD001186.
7. Aksu K., Kurt E. Aspirin tolerance following omalizumab therapy in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease // Allergol. Immunopathol. (Madr). 2013. Vol. 41. №3. P. 208–210.
8. Amelink M., de Nijs S.B., Groot J.C., Tilburg P.M. et al. Three phenotypes of adult-onset asthma // Allergy. 2013. Vol. 68. №5. P. 674–680.
9. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again // Immunol. Rev. 2011. Vol. 242. №1. P. 220–232.
10. Blumberga G., Groes L., Haugaard L., Dahl R. Steroid-sparing effect of sub cutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics // Allergy. 2006. Vol. 61. №7. P. 843–848.
11. Bobolea I., Barranco P., Fiandor A., Cabanas R. et al. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2010. Vol. 20. №5. P. 446–453.
12. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. S8–160.
13. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R., Parker D. et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // Lancet. 2000. Vol. 356. №9240. P. 1480–1485.
14. Brightling C.E., Ward R., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 15. №4. P. 682–686.
15. Busse W.W., Massanari M., Kianifard F., Geba G.P. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. №10. P. 2379–2386.
16. Calderon M.A., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bousquet J. et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy // Clin. Transl. Allergy. 2012. Vol. 2. №1. P. 20.
17. Chlumsky J., Striz I., Terl M., Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma // J. Int. Med. Res. 2006. Vol. 34. №2. P. 129–139.
18. Dahlen S.E., Malmstrom K., Nizankowska E., Dahlen B. et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 165. №1. P. 9–14.
19. Deykin A., Lazarus S.C., Fahy J.V., Wechsler M.E. et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 115. №4. P. 720–727.
20. Difficult-to-treat severe asthma // European Respiratory Society Monographs / Ed. by K.F. Chung, E.H. Bel, S.E. Wenzel. Plymouth, UK, 2011. Vol. 51. 310 p.
21. Douwes J., Gibson P., Pekkanen J., Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms // Thorax. 2002. Vol. 57. №7. P. 643–648.
22. Fahy J.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Vol. 6. №3. P. 256–259.
23. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial // Lancet. 2002. Vol. 360. №9347. P. 1715–1721.
24. Green R.H., Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma // Thorax. 2012. Vol. 67. №8. P. 665–667.
25. Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 22 step 4 treatment): INNOVATE // Allergy. 2005. Vol. 60. №3. P. 309–316.
26. Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 61. №1. P. 64–72.
27. Jayaram L., Pizzichini M.M., Cook R.J., Boulet P.L. et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. №3. P. 483–494.
28. Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O., Flannery F.M. et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164. №5. P. 738–743.
29. Jung J.W., Kim S.H., Kwon J.W., Kim W.T. et al. Clinical characteristics and long-term outcomes related to sputum eosinophilia in Korean asthmatics // Asia Pac. Allergy. 2011. Vol. 1. №1. P. 16–24.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Аллергология. Дерматология», №5 (93), 2014 г., стр. 23–29.

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
РОВАМИЦИН***

Торговое название Ровамицин*

Международное непатентованное название Спирамицин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ
Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – спирамицин 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ,
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный
безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелати-
низированный, гидроксипропилцеллюлоза низкосамещенная,
натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза),
целлюлоза микрокристаллическая,
состав оболочки: титана диоксид (E 171), макрогол 6000, гипро-
меллоза.

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ – круглые двояко-
выпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового
цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне.
Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ – круглые двояко-
выпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового
цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования.
Макролиды, линкозамиды и стрептограммы. Макролиды.
Спирамицин.

Код АТХ J01FA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи
не влияет на всасывание спирамицина.

Распределение

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина макси-
мальные концентрации в плазме составляют 3,3 мкг/мл. Период
полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.
Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический бар-
ьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание бел-
ков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень высокое (легкие: от 20 до
60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные
пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г ле-
карственного вещества остается в селезенке, печени и почках.
Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофи-
лах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах).
В организме человека концентрации лекарственного вещества
в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие ма-
кролида на внутриклеточные бактерии.

Метаболизм

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически
неизвестные, но активные метаболиты.

Выведение

Препарат частично выводится с мочой (10% принятой дозы).
Выведение с желчью очень высокое: концентрация в 15-40 раз
выше, чем концентрация в плазме. Существенное количество
спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

Фармакодинамика

Спектр антимикробного действия

Критические концентрации, различающие восприимчивые
штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штам-
мы от резистентных штаммов, представлены ниже:
S ≤ 1 мг/л и R > 4 мг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некото-
рых видов может варьировать в географическом отношении и
с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную
информацию о распространенности резистентности, особенно
при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь
ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости
бактериального штамма к данному антибиотику.

Полученные данные о распространенности резистентности бак-
териальных штаммов во Франции указаны в таблице далее:

Категория	Частота приобретенной резистентности во Франции (>10%) (диапазон)
ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ	
Грамположительные аэробные микроорганизмы	
Bacillus cereus	50-70%
Corynebacterium diphtheriae	
Enterococci	
Rhodococcus equi	
Staphylococcus meti-S	
Staphylococcus meti-R*	70-80%
Streptococcus B	
Неклассифицированный стрептококк	30-40%
Streptococcus pneumoniae	35-70%
Streptococcus pyogenes	16-31%
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	
Campylobacter	

Legionella Moraxella	
Анаэробные микроорганизмы	
Actinomyces	30-60%
Bacteroides	
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	30-40%
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
Разное	
Borellia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospire	
Mycoplasma pneumoniae	
Treponema pallidum	
УМЕРЕННО ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ (промежуточная восприимчивость <i>in vitro</i>)	
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
Neisseria gonorrhoeae	
Анаэробные микроорганизмы	
Clostridium perfringens	
Разное	
Ureaplasma urealyticum	
РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВИДЫ	
Грамположительные аэробные микроорганизмы	
Corynebacterium jeikeium	
Nocardia asteroid	
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
Acinetobacter	
Enterobacteria	
Haemophilus	
Pseudomonas	
Аэробные микроорганизмы	
Fusobacterium	
Разное	
Mycoplasma hominis	

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Typhlocyba*
gandii in vitro и *in vivo*.

* Частота резистентности метициллина составляет приблизи-
тельно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается,
главным образом, в больничных условиях.

Показания к применению

Терапевтические показания к применению основаны на антибактериальной ак-
тивности и фармакокинетических свойствах спирамицина. По-
казания представлены с учетом как клинических исследований,
выполненных по данному лекарственному препарату, так и его
места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в
настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфек-
ций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к ле-
карственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим
стрептококком А, в качестве альтернативы лечению бета-лактам-
ом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены;
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик
данных инфекций использование макролидов показано, когда
лечение бета-лактамом невозможно;
- суперинфекции острого бронхита;
- обострение хронического бронхита;
- незначительная пневмония у субъектов:
 - без факторов риска
 - без тяжелых клинических симптомов
 - без клинических факторов, указывающих
на пневмококковую этиологию
 - при наличии подозрения на атипичную пневмонию,
использование макролидов уместно независимо
от тяжести заболевания и анамнеза.

- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, актима,
инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспа-
ление), эритезма
- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихо-
радки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин.

Необходимо принимать во внимание официальные рекомен-
дации в отношении надлежащего использования антибактери-
альных средств.

Способ применения и дозы

Пациентам с нормальной почечной функцией:

Взрослые: внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по
1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.
Дети старше 6 лет: 1,5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в
день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.
Профилактика менингококкового менингита: для взрослых 3
миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в те-
чение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они
применяются только у взрослых.

Пациентам с почечной недостаточностью:

Корректировка дозы не требуется.
Способ применения: Таблетки необходимо проглатывать цели-
ком, запивая стаканом воды.

Побочные действия

– боль в желудке, тошнота, рвота, диарея

– сыпь, крапивница, зуд

Редко

– преходящая парестезия

Очень редко

– псевдомембранозный колит

- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустилез (см.
«Особые указания»)
- отклонение от нормы функциональных проб печени
- случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»)
С неизвестной частотой
- холестатический, смешанный или цитолитический гепатит

Противопоказания

– повышенная чувствительность к спирамицину и другим ком-
понентам препарата
– период лактации

Лекарственные взаимодействия

Комбинации, которые необходимо принимать во внимание:

– Леводопа (в сочетании с карбидопой): ингибирование абсорб-
ции карбидопа с пониженными концентрациями леводопа в
плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования
леводопы.

**Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (междуна-
родное нормализованное отношение)**

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной актив-
ности пероральной антикоагулянтного средства у пациентов,
проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или
воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, по-
видимому, являются факторами риска. При данных обстоятель-
ствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция
сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО.
Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени
причастны к этому, особенно: фторинолоны, макролиды, ци-
клины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникают генерализован-
ная эритема и пустилы, сопровождающиеся лихорадочным
состоянием, следует заподозрить острый генерализованный
экзантематозный пустилез (см. «Побочные действия»). При
возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу
прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде моно-
терапии или в комбинации противопоказано.

Использование лекарственной формы в виде таблеток для ле-
чения детей младше 6 лет противопоказано.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет не-
обходимости корректировать дозу для пациентов с почечной
недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось
в отношении пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-
дегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения дан-
ных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

Беременность и период лактации

Использование спирамицина может рассматриваться во
время беременности при необходимости. На сегодняшний день
широко использование спирамицина во время беременности
не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия,
оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделя-
ются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-
кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не
рекомендуется.

**Особенности влияния лекарственного средства на способ-
ность управлять транспортным средством или потенциаль-
но опасными механизмами**
Не влияет.

Передозировка

Симптомы: не известно ни о каких токсичных дозах для спи-
рамицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, могут быть
желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота
и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего
после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных,
леченных высокими дозами спирамицина, а также после вну-
тривенного введения спирамицина у пациентов с риском удли-
нения интервала QT.

Лечение: специфического антидота нет. В случае передозировки
спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала
QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалие-
мия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее
введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют
интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахи-
кардию). Рекомендуется симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в кон-
турные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и
фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе
с инструкцией по медицинскому применению на государ-
ственном и русском языках вкладываются в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ –
4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель/Упаковщик

Фамар Лион, Франция

Адрес местонахождения: 29, avenue Charles de Gaulle, 69230
Saint Genis Laval, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санofi-Авентис Франция, Франция

Адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан претензии от потребителей

по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Применение иммунокорригирующего препарата Полиоксидоний® при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов



Морозова С.В.

1 МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва

В осенне-зимний период традиционно регистрируется максимальный уровень острой воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха, нередко осложняющей течение сезонных вирусных инфекций и гриппа. Актуальность данного вопроса связана с тем, что, с одной стороны, на острые респираторные заболевания у человека в целом приходится свыше 90% среди всех инфекционных болезней и до 70% в структуре общей заболеваемости. С другой стороны, современная медицина уделяет самое пристальное внимание категориям пациентов, у которых уровень инфекционно-воспалительных заболеваний превышает среднестатистические показатели, что во многом обусловлено нарушениями реактивности организма.

Первостепенное значение в подборе лечебно-профилактических мероприятий в «группах риска» имеет анализ факторов, способствующих формированию иммунного дисбаланса: следует учитывать возраст пациента, обращать внимание на отсутствие правильно организованных закаливающих процедур, на перенесенные или сопутствующие длительно текущие хронические заболевания и гиповитаминозы. Негативное влияние на иммунный статус оказывают аллергические заболевания, неблагоприятные бытовые, психологические условия и профессиональные факторы, злоупотребление алкоголем, курение, пассивное вдыхание табачного дыма, наркотическая зависимость, нерациональное, несбалансированное, недостаточное питание, при-

менение лекарственных препаратов, обладающих побочным иммуносупрессивным действием. Иммунологическое реагирование нарушается под влиянием экологических факторов, таких как загрязнение окружающей среды, аномальная температура и влажность, повышенный радиационный фон [1, 11, 12].

Важен и экономический аспект данной проблемы как с позиции бюджета отдельной семьи, так и с позиции экономического статуса государства. Распространенность острой инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей у детей и лиц молодого, трудоспособного возраста неизбежно приводит к большому числу дней нетрудоспособности по болезни и уходу, к расходам на приобретение лекарственных препаратов [1, 9].

Достаточно распространенные осложнения острых респираторных вирусных инфекций – острый риносинусит, нарушение функции слуховой трубы, приводящее, в свою очередь, к развитию острого среднего отита. Уровень заболеваемости риносинуситами не имеет тенденции к снижению, оставаясь на высоком уровне: в России ежегодно фиксируется до 10 млн. только тяжелых форм острого риносинусита. Клиническая картина острого риносинусита характеризуется следующими основными клиническими проявлениями: затруднение носового дыхания и выделения из носа на стороне патологического процесса, ощущение тяжести и давления, боль в области проекции пораженной пазухи и переноса, обонятельные расстройства, цефалгия [6, 8].

На фоне вторичной иммунной недостаточности, проявляющейся дисбалансом факторов локального и системного иммунитета, нередко регистрируется затяжное, упорное течение риносинусита, переход острого инфекционно-воспалительного поражения околоносовых пазух в хроническую форму, несмотря на проведение этиопатогенетически обоснованной комплексной терапии, включающей применение антибактериальных, мукоактивных, противовоспалительных препаратов (включая топические глюкокортикостероиды), использование назальных спреев для ирригационных мероприятий, препаратов разгрузочной терапии. Повысить эффективность лечения позволяет применение в комплексной терапии иммунокорректирующих препаратов, из которых широкое распространение в ринологической практике получили высокомолекулярные иммуномодуляторы. Важным является взаимодополняющее действие антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов: бактерицидной активности в сочетании с повышением функциональной активности неспецифических и специфических факторов локального и системного иммунитета [3, 5, 8].

Эффективность терапии инфекционно-воспалительных заболеваний существенно повышает включение в комплекс лечебных мероприятий лекарственных препаратов иммунокорректирующей направленности. В настоящее время достаточно широкое применение в клинической практике имеет отечественный препарат Полиоксидоний® (Polyoxidonium, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ), обладающий выраженной клинически подтвержденной иммуномодулирующей активностью.

Полиоксидоний® представляет собой физиологически активное высокомолекулярное соединение с молекулярной массой 100 kD. По химической структуре это сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил-) 1,4-этиленпиперазиния бромид. Полиоксидоний активизирует защитные факторы организма при локальных и

генерализованных инфекциях, эффективен в отношении вирусных, бактериальных и микотических инфекционных агентов, при вторичных иммунодефицитных состояниях, геронтологических изменениях, при осложнениях после хирургических вмешательств, травм и ожогов, при побочных проявлениях терапии цитостатиками и стероидными гормонами. Полиоксидоний способствует снижению нефро- и гепатотоксического действия химиопрепаратов, активации регенераторных процессов при переломах, ожогах, трофических язвах. Как активный иммуномодулятор оказывает прямое воздействие на фагоцитарное звено иммунитета, обеспечивает активацию продукции цитокинов лейкоцитами, усиливает продукцию интерлейкинов, интерферона-альфа клетками моноцитарно-макрофагальной системы; усиление цитотоксичности NK-клеток; стимулирует антителообразование. Широта механизма действия Полиоксидония позволяет повысить резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Применение Полиоксидония ведет к активации неспецифических факторов защиты слизистых и улучшает состояние местного гуморального иммунитета. На фоне комплексного лечения заболевания ЛОР-органов включение Полиоксидония способствует более быстрой нормализации состава микробного пейзажа ротоглотки с исчезновением β-гемолитического стрептококка, уменьшению размеров гипертрофированной глоточной миндалины, купированию гиперемии, уменьшению отека слизистой оболочки глотки и миндалин, снижению частоты ОРВИ, уменьшению тяжести течения заболевания. При сублингвальном и интраназальном применении Полиоксидоний активизирует факторы локального иммунитета полости носа, носоглотки и евстахиевых труб, при приеме внутрь увеличивает продукцию секреторного иммуноглобулина А в желудочно-кишечном тракте.

Полиоксидоний удобен в применении, поскольку имеет три лекарственных формы: суппозитории, лиофилизат для приготовления рас-

твора для инъекций и местного применения, таблетки.

Полиоксидоний® применяется внутримышечно, внутривенно капельно, интраназально, сублингвально или в суппозиториях (ректально или интравагинально) в дозах 6–12 мг 1 раз/сут., таблетированная форма выпуска применяется перорально и сублингвально 1–3 раза/сут. в дозах 12 или 24 мг. Возможные схемы назначения – ежедневно, через день, 2 раза/нед. или 1 раз/нед. Общий курс составляет 5–20 инъекций или ректальных суппозиториях в зависимости от характера и особенностей течения заболевания, от индивидуальных особенностей пациента. Детям препарат назначают в дозе 0,1–0,15 мг/кг. При необходимости возможно повторное проведение курса лечения через 3–4 мес. Способ применения и дозировки, длительность курса терапии выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, возраста больного.

Изучение фармакокинетики Полиоксидония показало, что препарат обладает высокой биодоступностью, быстро распределяется по всем органам и тканям, выводится преимущественно почками.

Препарат хорошо переносится, не обладает местнораздражающим действием, побочные явления при его применении практически отсутствуют (возможна болезненность в месте инъекции при внутримышечном введении препарата), не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает алергизирующего, мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия.

Полиоксидоний имеет широкий спектр показаний и применяется у взрослых и детей в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, клинически проявляющихся в форме острых и хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний.

В виде монотерапии Полиоксидоний целесообразно применять для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений; для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний, возникающих вследствие старения или воздей-

ствия внешних неблагоприятных факторов, для профилактики острых респираторных заболеваний, преимущественно интраназально.

Возможность и целесообразность применения препарата Полиоксидоний в комплексной терапии обусловлены его хорошим взаимодействием с антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными препаратами, с интерферонами и индукторами интерферонов, с антигистаминными препаратами, цитостатиками, бронхолитиками, глюкокортикостероидами.

Особенность химической структуры и высокомолекулярная природа препарата определяют такое важное для практического клинического применения свойство Полиоксидония, как многогранность его фармакологического действия. Препарат, помимо иммуномодулирующего эффекта, обладает выраженными детоксикационными, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, снижает цитотоксичность химических, лекарственных веществ и инфекционных агентов. Комплекс свойств Полиоксидония позволяет при его включении в стандартную схему терапии более быстро снять симптомы интоксикации, снизить температуру, за счет снятия отека слизистой улучшить дренирование синусов что, несомненно, улучшит качество жизни пациента, а также позволит повысить эффективность терапии и сократить ее продолжительность, существенно снизить дозу антибактериальных и противовирусных средств.

В оториноларингологической практике при инфекционно-воспа-

лительных заболеваниях Полиоксидоний применяют внутримышечно, интраназально, сублингвально, либо как составляющее звено комплексной терапии, либо в виде монотерапии. Препарат показан при острых и хронических вирусных, бактериальных и грибковых инфекциях ЛОР-органов: риносинуситы, аденоидит, гипертрофия глоточной миндалины [2, 10].

Применение иммуномодулирующих препаратов, безусловно, показано при патологии лимфоидного глоточного кольца, в первую очередь при хроническом тонзиллите, рассматриваемом как классический пример вторичного иммунодефицитного состояния. Проблема иммуномодуляции при тонзиллярной патологии содержит еще много аспектов, требующих глубокого научного анализа: установление критериев иммунной недостаточности, конкретизация показаний к назначению иммуномодуляторов, поиск эффективных методов устранения выявленных иммунных нарушений. С точки зрения возможного применения Полиоксидония при тонзиллярной патологии заслуживают внимания результаты исследований, показавших распространенность и характер иммунных нарушений у больных хроническим тонзиллитом: нарушение в системе естественных киллеров, снижение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и лизоцима в ротоглоточном секрете, угнетение фагоцитарной активности [4, 7].

Учитывая механизм иммуномодулирующего эффекта Полиоксидония, предполагающего воздействие

на факторы клеточного и гуморального иммунитета, исследования в данном направлении следует считать актуальными и перспективными.

Подробное изучение клинической эффективности Полиоксидония при патологии лимфоидного глоточного кольца проведено В.П. Вавиловой и соавт. (2003). В исследование были включены 40 пациентов (I группа) 3–6 лет с хронической носоглоточной инфекцией (хронический аденоидит, гипертрофия глоточной миндалины II степени и сочетание хронического аденоидита и хронического тонзиллита). Все пациенты получали Полиоксидоний интраназально в дозе 0,15 мг на 1 кг веса в сутки ежедневно курсом 10 дней. До лечения Полиоксидонием (0 день), на 10-й день, 30-й день, 105-й день (3,5 мес.) после окончания приема препарата проводился мониторинг местных факторов защиты. II группу составили 43 дошкольника с хронической носоглоточной инфекцией, которым назначалась симптоматическая терапия. Группы сопоставимы по полу, возрасту детей, этиологии, характеру воспаления и состоянию местных факторов защиты. Для сопоставления ряда показателей местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей обследовано 30 эпизодически болеющих детей (ЭБД). Контроль за эффективностью осуществляли по данным общеклинического обследования, динамическому наблюдению отоларинголога, состоянию местных факторов защиты, назоцитограммам, бактериологическому посеву со слизистой носа и зева.

Таблица 1. Динамика клинической картины на фоне изучавшихся вариантов лечения хронических заболеваний глоточной миндалины

Показатели	Больные с хроническим аденоидитом (случаи на 100)			
	лечение полиоксидонием (n=40)		симптоматическое лечение (n=43)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Затрудненное носовое дыхание	100,0±0,001	15,0±5,64 ^{oo}	96,9±2,64	93,9±3,65
Гипертрофия глоточной миндалины II степени	75,0±6,84	20,0±6,32 ^{oo}	51,5±7,62	54,5±7,59
Гипертрофия глоточной миндалины I степени	25,0±6,85	80,0±6,32 ^{oo}	48,4±7,62	45,4±7,59
Признаки аденоидита	80,0±6,32	15,0±5,64 ^{oo}	96,9±2,6	100,0±0,001

^{oo} Различия с показателями до лечения достоверны при p<0,001

Определяли активность лизоцима в назальном секрете, слюне по Дорофейчук, концентрацию секреторного иммуноглобулина класса А, IgG, IgA по Манчини, цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа по методу Л.А. Матвеевой.

На фоне применения Полиоксидония отмечена более благоприятная динамика клинических симптомов заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы. Носовое дыхание нормализовалось у всех больных (4,25±0,45 дня), в контрольной группе нормализации носового дыхания не произошло. Катаральные явления на фоне Полиоксидония продолжались 5,2±0,75 дня. У детей контрольной группы гиперемия слизистой задней стенки глотки и мягкого неба наблюдалась в течение 10,43±1,1 дня. Особенностью эффекта препарата было улучшение самочувствия после закапывания в нос Полиоксидония с уменьшением головной боли и уменьшением симптомов интоксикации.

В первые 2–3 сут. нормализация носового дыхания сохранялась в течение 2–3 ч. после применения препарата. К 4-му дню лечения свободное

дыхание через нос было постоянным. После проведенного лечения в течение месяца у всех пациентов отмечено уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины (табл. 1). В контрольной группе степень гипертрофии глоточной миндалины не изменялась. Острые заболевания на протяжении 3,5 мес. наблюдения отмечены у 3 человек основной группы (2 случая лакунарной ангины и 1 случай ОРВИ). У детей в контрольной группе за время наблюдения зарегистрировано 5 случаев лакунарной ангины, 9 – ОРВИ с обострением хронического аденоидита. На фоне применения Полиоксидония не отмечалось осложнений острых заболеваний, в контрольной группе у 3 человек после перенесенного ОРВИ отмечены явления гайморита, отита. Применение Полиоксидония принципиально изменяет течение заболеваний носоглоточной области (табл. 2). На фоне применения препарата у 45% больных отмечены отличные результаты лечения, у 40% – хорошие и у 15% – удовлетворительные. На фоне симптоматического лечения результаты неудовлетворительные у всех больных. Исследование назоцитограмм проводилось с целью оцен-

ки местных факторов защиты, по результатам которой часть плоского эпителия, адсорбировавшего на себе микрофлору, составила 11,5±2,3% от общего числа плоского эпителия (у эпизодически болеющих детей 4,95±1,2%; p<0,01), что подтверждает значительную микробную обсемененность верхних дыхательных путей.

После местного применения Полиоксидония адсорбция плоского эпителия (АПЭ) микробной флоры достоверно не отличалась от нормальных значений, что свидетельствовало об уменьшении бактериальной колонизации слизистой верхних дыхательных путей. Полиоксидоний активизировал неспецифические защитные механизмы респираторного тракта, о чем можно судить по нормализации процессов спонтанного фагоцитоза гранулоцитов (0,09±0,02). Достаточные цифры функциональной активности нейтрофилов (ФАН) сохранялись в течение 2 мес. наблюдения. Количество нейтрофилов имело положительное значение в течение 3 мес. Изменение местного иммунитета слизистых верхних дыхательных путей на фоне проводимого лечения

Таблица 2. Сравнительная клиническая эффективность в зависимости от метода терапии

Конечные результаты лечения	Терапия полиоксидонием, % детей (n=40)	Симптоматическая терапия, % детей (n=43)
Отлично	45,0	–
Хорошо	40,0	–
Удовлетворительно	15,0	–
Неудовлетворительно	–	100,0
Всего	100,0	100,0

Таблица 3. Динамика показателей местного иммунитета назального секрета у детей, страдающих хронической патологией лимфоглотоочного кольца в зависимости от вариантов лечения

Группы больных	Терапия полиоксидонием (n=40)				Симптоматическое лечение (n=43)		ЭБД (n=37)
	до лечения	После лечения			до лечения	после лечения	
		через 10 дней	через 1 мес.	через 3,5 мес.			
Лизоцим, %	56,9±0,88**	69,8±0,45***	70,2±0,40***	69,7±0,25***	50,11±0,60**	49,15±0,98**	62,25±0,45
sIgA, г/л	0,18±0,005	0,20±0,003*°	0,20±0,002***	0,20±0,001***	0,18±0,005	0,18±0,005	0,19±0,001
IgA, г/л	0,15±0,002**	0,18±0,002°	0,18±0,002°	0,18±0,002°	0,15±0,002**	0,15±0,002**	0,18±0,002
IgG, г/л	0,06±0,002**	0,02±0,002***	0,02±0,002***	0,03±0,003°	0,04±0,002**	0,04±0,002**	0,03±0,002

• Различия с показателями группы ЭБД при p<0,05; * Различия с показателями группы ЭБД при p<0,01;

** Различия с показателями группы ЭБД при p<0,001; ^ Различия с показателями до лечения достоверны при p<0,05;

° Различия с показателями до лечения достоверны при p<0,01; °° Различия с показателями до лечения достоверны при p<0,001.

документировано динамикой лизоцима, sIgA, IgA, IgG (табл. 3). Лечение с применением Полиоксидония сопровождалось увеличением уровня лизоцима в назальном секрете с $56,9 \pm 0,88\%$ до $69,8 \pm 0,45\%$ ($p < 0,001$) и sIgA с $0,18 \pm 0,005$ г/л до $0,20 \pm 0,003$ г/л ($p < 0,01$). В течение 3,5 мес. наблюдения концентрация лизоцима не отличается от показателя эпизодически болеющих детей. Через 10 дней после лечения отмечено достоверное снижение концентрации IgG. За последующие 3,5 мес. концентрация IgG в назальном секрете достоверно не изменялась. Содержание через 10 дней и в течение 3,5 мес. достоверно повышалось. На фоне применения препарата происходило достоверное увеличение активности лизоцима в слюне, сохранявшееся на протяжении 3 месяцев. Достоверных изменений концентрации иммуноглобулинов sIgA, IgA, IgG в слюне не отмечено.

При исследовании микробного пейзажа полости носа и глотки преобладающей флорой полости носа у детей с хроническими аденоидита-

ми был *Staph. Aureus*. Значительное количество стафилококка в полости носа у больных и эпизодически болеющих детей объясняется тем, что данный микроорганизм, являясь факультативным анаэробом, именно здесь находит подходящие условия для существования. После лечения Полиоксидонием уменьшилось число «носителей» данного микроорганизма: непосредственно после лечения Полиоксидонием и через месяц роста патогенной флоры практически не обнаруживалось, что подтверждало купирование воспалительного процесса в носоглоточной миндалине.

Таким образом, эндоназальное применение Полиоксидония ведет к активации неспецифических факторов защиты слизистых и улучшает состояние местного гуморального иммунитета.

На фоне применения Полиоксидония отмечена нормализация состава микробного пейзажа носоглотки с исчезновением β -гемолитического стрептококка. Используя Полиоксидоний, удалось благоприятно повлиять на течение хронических

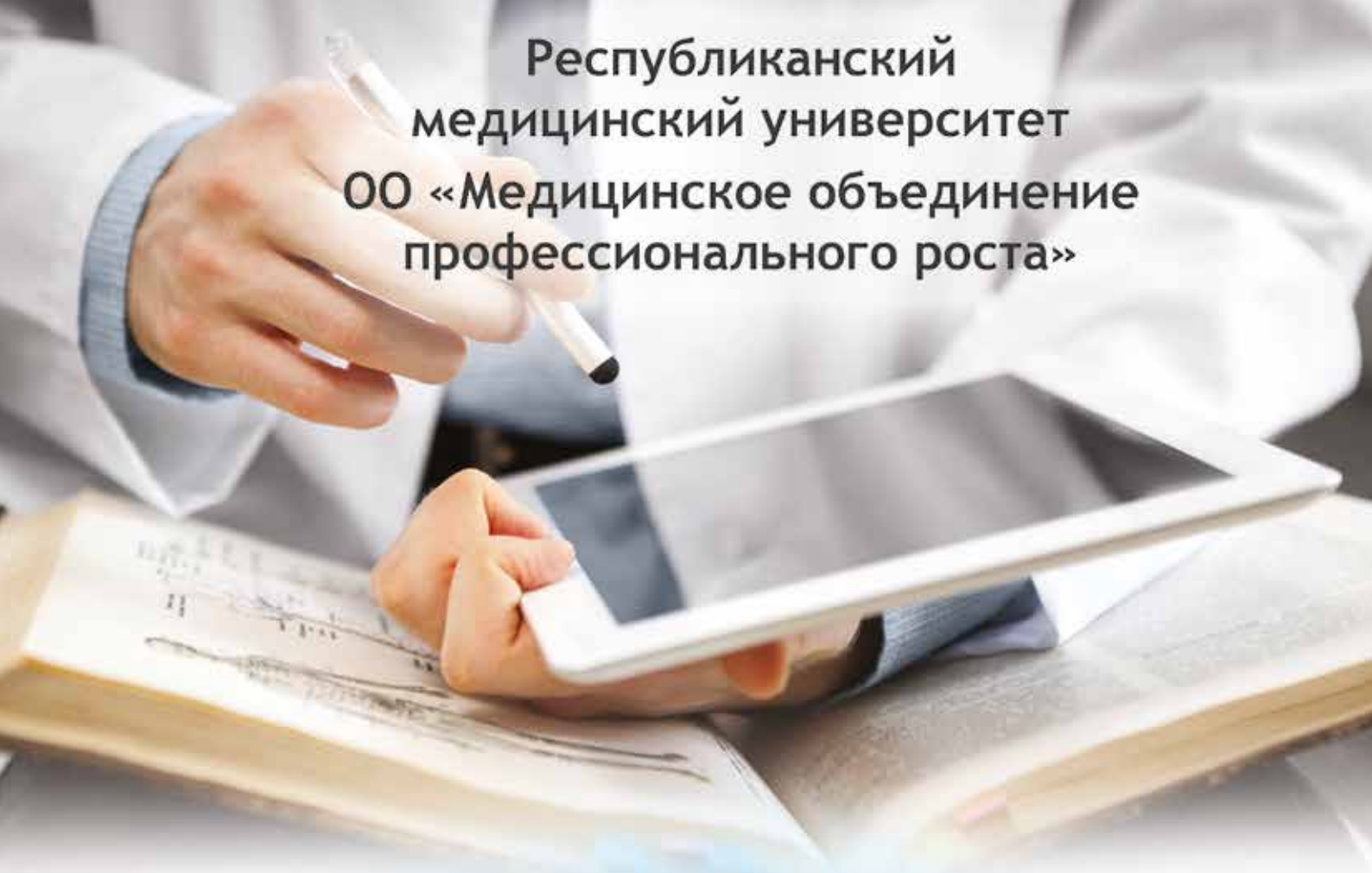
воспалительных заболеваний лимфоэпителиального кольца, уменьшить размеры гипертрофированной глоточной миндалины, снизить частоту и уменьшить тяжесть течения ОРВИ. Благоприятное влияние Полиоксидония на течение хронических воспалительных заболеваний носоглотки и состояния лимфоэпителиального кольца сохраняется при назначении препарата на фоне вирусных инфекций. Ни в одном случае применения не отмечено общих либо местных побочных реакций.

Таким образом, современный отечественный препарат Полиоксидоний, успешно применяемый в различных областях медицины, можно рассматривать как эффективный иммуномодулятор для использования в оториноларингологической практике. Представляет большой интерес дальнейшее изучение влияния Полиоксидония на функциональную активность лимфоидного глоточного кольца, играющего важную роль в поддержании гомеостаза организма и защите его от вирусных и бактериальных инфекций. ■

Список литературы

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. 45 с.
2. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А., Павленко С.А., Филиппова Т.В., Милькова Т.Ю., Августан Л.А. Применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоэпителиального кольца // Иммунология. 2003. Т. 24. №1. С. 43–46.
3. Георгиевский И.В., Лопатин А.С. Сравнительный клинический и фармакоэкономический анализ различных методов перооперационной профилактики при ринохирургических вмешательствах в полости носа и на околоносовых пазухах // Российская ринология. 2008. №4. С. 7–10.
4. Кочетова С.В., Фисенко А.П., Богдашин И.В., Константинова Н.П. Изучение активности естественных киллеров у больных хроническим тонзиллитом и хронической пневмонией // Вестник оториноларингологии. 1987. №2. С. 33–36.
5. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей // Качественная клиническая практика. 2002. №1. С. 1–12.
6. Лопатин А.С. Ринит. М.: «Литтерра», 2010. 424 с.
7. Мухомедзянова Л.В., Андриянова И.В., Вахрушев С.Г. Динамика функциональных показателей небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом на фоне консервативного лечения // Российская оториноларингология. 2004. №4. С. 135–138.
8. Налимова Т.А., Коленова И.Е., Чуксина Т.Ю. Вирусные инфекции в практике врача оториноларинголога и стоматолога. Челябинск, 2007. 178 с.
9. Овчинников Ю.М., Морозова С.В. Введение в отоневрологию. М.: «Академия», 2006.
10. Рязанцев С.В., Кочеровец В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. СПб., 2008. 100 с.
11. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. М., 2004. 16 с.
12. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология. 2003. №4. С. 196–202.
13. Хайне Х. Взгляд на иммунитет с позиций медицинской биологии // Биологическая медицина. 2001. №2. С. 4–14.
14. Шульженко А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса // Иммунология. 2002. Т. 23. №6. С. 349–353.
15. Янов Ю.К. Герпетическая инфекция в оториноларингологии // Российская оториноларингология. 2004. №1 (8). С. 144–150.
16. Carrasco D.A., M.V. Straten, S.K. Yuring. Лечение герпесостерной инфекции и постгерпетической невралгии // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2006. Приложение №1.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», Том 18, №24, 2010 г.



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида



Ненашева Н.М.

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра клинической аллергологии, г. Москва

Значимость холинергических сигналов в патофизиологии бронхиальной астмы (БА) хорошо известна, однако роль антихолинергических препаратов в лечении данного заболевания до последнего времени ограничивалась совместным применением с короткодействующими бета-2-агонистами для купирования острых приступов и обострений БА. В настоящее время ситуация изменилась: длительно действующий антихолинергический препарат тиотропия бромид одобрен для лечения БА, в том числе в нашей стране. В статье рассмотрены фармакологические свойства тиотропия бромид, механизм его действия, эффективность и безопасность при БА.

Введение

Бронхиальная астма (БА) – хроническое респираторное заболевание, характеризующееся обструкцией бронхов, развивающейся в результате аллергического воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей и спазма гладких мышц. Именно поэтому основу терапии БА составляют противовоспалительные и бронхолитические препараты. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются самыми эффективными средствами базисной терапии персистирующей БА, а комбинация ИГКС с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) стала стандартным выбором в отсутствие контроля астмы при монотерапии ИГКС. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что данная терапия эффективна у большинства больных БА [1], однако многие пациенты не достигают

контроля заболевания даже в условиях клинических исследований [2]. Для таких пациентов предусмотрено несколько вариантов оптимизации терапии при условии, что других причин недостижения контроля астмы (низкой приверженности терапии, сопутствующих заболеваний, неправильной техники ингаляции) нет. Речь идет об антагонистах лейкотриеновых рецепторов, моноклональных антител к иммуноглобулину (Ig) класса E (омализумаб), системных глюкокортикостероидах (ГКС), сопряженных с развитием нежелательных побочных эффектов, и, наконец, длительно действующих антихолинергических препаратах (ДДАХП), в частности препарате тиотропия бромид (Спирива® Респимат®).

Антихолинергические препараты на протяжении многих десятилетий применяются для лечения обструктивных заболеваний лег-

ких и для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) считаются препаратами выбора. При БА они менее популярны вследствие более медленного развития бронходилатационного эффекта по сравнению с бета-2-агонистами короткого действия (КДБА), хотя комбинированный препарат ипратропия бромид и фенотерола Беродуал® очень популярен среди врачей и больных БА и успешно применяется для купирования астматических симптомов и обострения БА у детей и взрослых. Тиотропия бромид – антихолинергический препарат длительного (24 часа) действия и один из основных бронхолитических препаратов в терапии ХОБЛ. В настоящее время тиотропия бромид (Спирива® Респимат®) одобрен для лечения БА. Новое показание зарегистрировано в Казахстане в феврале 2015 г. [3].

Функция и дисфункция холинергической нервной системы при бронхиальной астме

Парасимпатическая нервная система составляет важную часть нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, бронхиальной вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы [4]. В настоящее время известно пять типов мускариновых рецепторов (M_1 – M_5), однако только M_1 -, M_2 - и M_3 -рецепторы существуют в дыхательных путях человека. M_3 -рецептор бронхиальных гладкомышечных клеток играет особую роль в патофизиологии БА – индуцирует бронхоконстрикцию и секрецию слизи [5, 6]. Пресинаптический M_2 -рецептор обеспечивает отрицательную обратную связь, уменьшая дальнейшее высвобождение ацетилхолина [7]. Повышенным высвобождением ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов (повышенной экспрессией M_1 - и M_3 -рецепторов или снижением экспрессии M_2) можно объяснить чрезмерный бронхоспазм у больных БА [8]. На рисунке 1 представлены возможные причины снижения экспрессии M_2 -рецепторов у больных БА [9]. Как видим, контакт с аллергенами, поллютантами и респираторными вирусами приводит к снижению экспрессии

M_2 -рецепторов, а значит, к повышенному высвобождению ацетилхолина.

Раздражение афферентных нервных окончаний в дыхательных путях в результате нарушения целостности эпителия под воздействием медиаторов эозинофилов (например, главного основного протеина) является важным механизмом развития гиперреактивности дыхательных путей, обусловленной блуждающим нервом, у больных БА [10]. Избыточная продукция слизи подслизистыми железами бронхов – один из патологических симптомов при БА, участвующий в формировании бронхиальной обструкции. Эти железы иннервируются парасимпатической нервной системой и экспрессируют M_1 - и M_3 -рецепторы. M_3 -рецепторы рассматриваются как основные рецепторы, регулирующие секрецию слизи [11]. Кроме того, активация мускариновых рецепторов приводит к активации рецептора эпидермального фактора роста, регулирующего гиперплазию бокаловидных клеток [12]. В исследованиях у животных установлено, что повторное назначение холинергических агонистов усиливает гиперплазию бокаловидных клеток и гипертрофию подслизистых желез бронхов [10]. В течение последних 10–15 лет показано наличие функционально активных мускариновых рецепторов на большинстве провоспалительных клеток, включая Т- и В-лимфоциты [13, 14], тучные клетки [13, 15] и эозинофилы [16, 17], что предполагает участие холинергических сигналов в модуляции воспалитель-

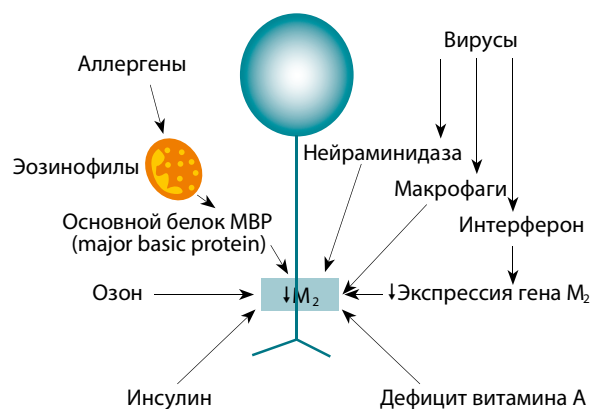


Рисунок 1. Дисфункция (снижение экспрессии) M_2 -рецепторов при бронхиальной астме [9]

ных процессов с помощью паракринных и аутокринных механизмов [14, 18]. Эндогенный ацетилхолин, по-видимому, усиливает ремоделирование бронхиальной стенки, вызванное воздействием аллергена [19]. Таким образом, повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими механизмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус.

Дисфункция холинергической нервной системы, проявляющаяся в избыточных холинергических стимулах, вносит свою лепту в формирование патофизиологии БА. Поэтому можно ожидать положительные эффекты от антихолинергических препаратов для лечения БА.

Фармакологические свойства тиотропия бромида

Тиотропия бромид относится ко второму поколению антихолинергических препаратов. По сравнению с другими антихолинергическими средствами тиотропия бромид проявляет высокую специфическую селективность и сродство с мускариновыми рецепторами. Его сродство с M_2 -рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромида [20]. Связываясь со всеми тремя типами M -рецепторов, тиотропия бромид быстро высвобождается из связи с M_2 , что позволяет говорить о его селективности по отношению к M_1 - и M_3 -рецепторам, диссоциация связи с которыми медленная, что в свою очередь обуславливает длительность его фармакологического действия [21]. Период полувыведения комплекса «тиотропий – M_3 -рецептор» составляет 35 часов (для сравнения: у ипратропия – 0,3 часа) [21]. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протективный эффект

против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 часов, что делает возможным его применение один раз в сутки [22]. После ингаляции около 20% дозы препарата достигает легких [23]. Затем он быстро всасывается в системный кровоток, достигая пика плазменной концентрации в течение пяти минут. Однако бронходилатация, развивающаяся после ингаляции тиотропия бромидом, обусловлена прежде всего местным (на дыхательные пути), а не системным действием [24]. После ингаляции однократной дозы среднее время наступления бронхолитического эффекта составляет 30 минут, среднее время достижения максимального эффекта – три часа и пик терапевтической эффективности достигается через одну неделю терапии [20–22, 25]. Подсчитано, что тиотропия бромид в стабильной концентрации будет

занимать менее 5% мускариновых рецепторов. Этим можно объяснить относительно низкую частоту системных побочных реакций [21]. При этом нет свидетельств аккумуляции препарата при повторных назначениях.

Механизм действия тиотропия бромидом при бронхиальной астме

Исследования *in vitro* и исследования у животных стали основанием для проведения клинических исследований эффективности тиотропия бромидом у больных БА. Результаты исследований продемонстрировали бронхолитический и противовоспалительный эффекты препарата, причем противовоспалительный эффект в отношении как эозинофильного, так и нейтрофильного воспаления. В модели острой и хронической бронхиальной астмы у мышей тиотропия

бромид значительно уменьшал воспаление в дыхательных путях и продукцию цитокинов Th₂-профиля в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [26]. В этом же исследовании авторы отметили распространенную экспрессию M₃-рецепторов на гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, бокаловидных клетках, лимфоцитах. В другом исследовании изучали влияние тиотропия бромидом на воспаление и ремоделирование бронхов морских свинок, индуцированные провокацией аллергена [27]. Показано, что селективная блокада мускариновых M₃-рецепторов тиотропия бромидом во время провокации аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропия бромидом уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение,

Таблица. Исследования эффективности тиотропия бромидом при бронхиальной астме

Исследование	Характеристика пациентов	Основные результаты
Park H.W., Yang M.S., Park C.S. et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response [30]	138 больных тяжелой БА со сниженной функцией легких на традиционной терапии	30% больных ответили на терапию тиотропия бромидом Arg16Gly в ADRB2 может быть предиктором ответа на терапию тиотропия бромидом
Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma [31]	210 больных БА, у которых симптомы не контролировались низкими дозами ИГКС	Тиотропия бромидом улучшал симптомы и легочную функцию у пациентов с неадекватным контролем БА Эффективность тиотропия бромидом была эквивалентна эффективности салметерола
Kerstjens H.A., Disse B., Schroder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial [32]	107 больных с тяжелой персистирующей БА	Добавление тиотропия бромидом один раз в день к терапии высокими дозами ИГКС + ДДБА значительно улучшало легочную функцию на протяжении 24 часов
Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P. et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma [33]	388 больных со среднетяжелой БА с B16-Arg/Arg, у которых симптомы не контролировались монотерапией ИГКС	Тиотропия бромидом был эффективнее, чем плацебо, и так же эффективен, как салметерол, в поддержании улучшения легочной функции Профиль безопасности был одинаков для тиотропия бромидом и салметерола
Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy [34]	912 пациентов с персистирующими симптомами БА, получавшие терапию ИГКС и ДДБА	Добавление тиотропия бромидом привело к улучшению функции легких и снижению риска обострений или утяжеления БА Профиль безопасности существенно не отличался от плацебо

гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц. Он также редуцировал уровень Th_2 -цитокинов и легочную эозинофилию, вызванные провокацией аллергеном. Свойство тиотропия бромида влиять на воспаление, вероятно, не ограничивается только эозинофильным и индуцированным аллергеном. В исследовании у мышей препарат продемонстрировал уменьшение цитокиновой продукции и аккумуляции нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [28].

В другом исследовании на модели астмы, обусловленной сенсibilизацией к овалбумину у морских свинок, показаны одинаковые эффекты тиотропия бромида и будесонида в отношении предотвращения ремоделирования дыхательных путей [29].

Таким образом, механизм действия тиотропия бромида при БА заключается не только в ингибировании M_3 -рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в вероятном противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов.

Эффективность и безопасность тиотропия бромида при бронхиальной астме: результаты клинических исследований

За последние несколько лет было проведено много рандомизированных клинических исследований, в которых убедительно показана эффективность тиотропия бромида при БА. В таблице перечислены основные исследования [30–34] у взрос-

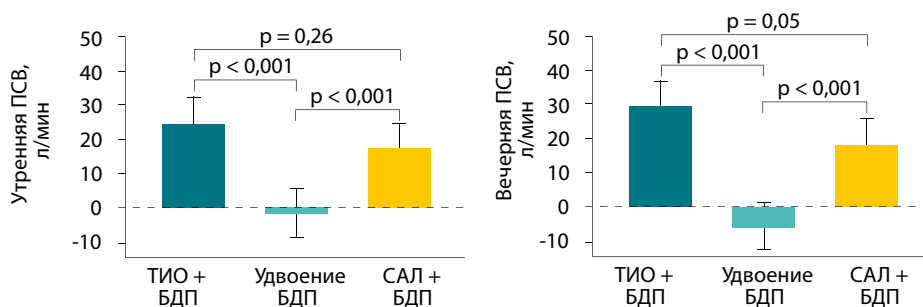


Рисунок 2. Изменение утренней и вечерней ПСВ у больных БА, не контролируемой монотерапией БДП, в результате добавления к терапии тиотропия бромида (ТИО), салметерола (САЛ) или удвоения дозы БДП [31]

лых больных астмой.

Первые исследования эффективности тиотропия бромида у больных БА продемонстрировали, что он обладает быстро развивающимся и длительным бронхолитическим действием и уменьшает бронхиальную гиперреактивность [35, 36]. В исследовании S.P. Peters и соавт. [31] показано, что тиотропия бромид может стать альтернативой повышению (удвоению) дозы ИГКС у больных БА, неадекватно контролируемой низкими дозами ИГКС. В этом слепом исследовании, включавшем 210 взрослых больных БА, не контролируемой монотерапией 160 мкг беклометазона дипропионата (БДП), эффективность добавления к БДП (160 мкг/сут.) тиотропия бромида (18 мкг/сут.) сравнивали с удвоением дозы БДП (320 мкг/сут.) и с добавлением к БДП (160 мкг/сут.) салметерола (100 мкг/сут.). Первичной оценкой эффективности была утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ). Как видно из рис. 2, тиотропия бромид, добавленный к ИГКС, значительно улучшал утреннюю и вечернюю ПСВ по сравнению с удвоением дозы ИГКС. Аналогичный эффект был достигнут и в результате добавления салметерола. Тиотропия бромид и салметерол значимо повлияли и

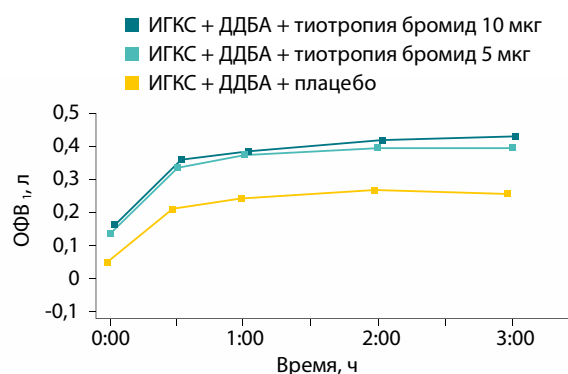


Рисунок 3. Средний скорректированный ОФВ1 в течение 0–3 часов на 8-й неделе лечения больных тяжелой неконтролируемой БА [32]

на увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), уменьшили симптомы БА и улучшили качество жизни больных по сравнению с удвоением БДП. Это исследование показало возможность достижения контроля БА не только с помощью ДДБА, но и за счет добавления к ИГКС длительно действующего антихолинергического препарата тиотропия бромида.

Н.А. Kerstjens и соавт. [32] сравнивали с плацебо эффективность и безопасность двух доз тиотропия бромида 5 и 10 мкг/день, доставляемых с помощью устройства Респимат®, в качестве дополнительной терапии больным тяжелой БА, не контролируемой на фоне применения ИГКС + ДДБА. $ОФВ_1$ и ПСВ были значимо выше у пациентов, получавших тиотропия бромид (обе дозы), по сравнению с плацебо. Причем существенной разницы между двумя дозами тиотропия бромида не выявлено (рис. 3). Нежелательные побочные эффекты не отличались у пациентов, применявших плацебо и тиотропия бромид с помощью устройства Респимат®, за исключением сухости во рту, встречавшейся чаще у больных, получавших 10 мкг тиотропия бромида.

В глобальном многоцентровом исследовании с участием 912 пациентов с персистирующими симптомами БА, получавших терапию ИГКС и

ДДБА, получены новые данные об эффективности тиотропия бромид [34]. В этом исследовании, состоящем из двух сходных по дизайну рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, изучали эффективность тиотропия бромид 5 мкг, доставляемого с помощью устройства Респимат®, в качестве дополнительной терапии у больных БА, уже получавших ИГКС и ДДБА, но не достигавших контроля заболевания. Основными критериями эффективности стали параметры функции легких (ОФV₁) и частота обострений БА (время до первого тяжелого обострения БА). Среднее значение ОФV₁ у больных на момент включения в исследование составило 62% от должного, все пациенты имели в анамнезе по крайней мере одно тяжелое обострение БА за предшествующий год и получали поддерживающую терапию ИГКС (>800 мкг будесонида или эквивалентную дозу другого ИГКС) + ДДБА. Исследование продолжалось 48 недель.

Через 24 недели лечения в обоих исследованиях отмечалось увеличение пикового ОФV₁ (в течение трех часов после применения препаратов поддерживающей терапии и исследуемых препаратов) у больных, получавших тиотропия бромид, по сравнению с исходным уровнем и плацебо. Разница ОФV₁ между тиотропия бромидом и плацебо в исследовании 1 составила 86±34 мл (p=0,01), в исследовании 2 – 154±32 мл (p<0,001) (рис. 4). У больных, получавших тиотропия бромид, отмечался

прирост ОФV₁ в целом, измеряемый до применения препаратов, по сравнению с уровнем до рандомизации. И хотя улучшение ОФV₁ у больных было незначительным (<10%), следует отметить, что эти пациенты уже находились на терапии ДДБА + ИГКС и имели фиксированную обструкцию бронхов. Положительная динамика ОФV₁ у них была достигнута за счет тиотропия бромид. Терапия тиотропия бромидом не только повлияла на функцию легких, но и способствовала снижению общего числа тяжелых обострений БА на 21% и увеличению времени до первого тяжелого обострения БА (282 против 226 дней) (рис. 5).

В этих двух дублирующих друг друга исследованиях изучали частоту нежелательных явлений, которая оказалась одинаковой в группе больных, получавших тиотропия бромид, и в группе плацебо. Нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, наблюдались у 5,7% больных в группе тиотропия бромид и у 4,6% в группе плацебо. Сухость во рту отмечали 11 пациентов: 8 (1,8%) больных из группы тиотропия бромид и 3 (0,7%) пациента из группы плацебо. Нежелательные явления в виде нарушений со стороны сердца наблюдались у двух пациентов, получавших тиотропия бромид, и у одного, принимавшего плацебо. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что добавление тиотропия бромид к терапии ИГКС + ДДБА у больных персистирующей неконтролируемой БА –

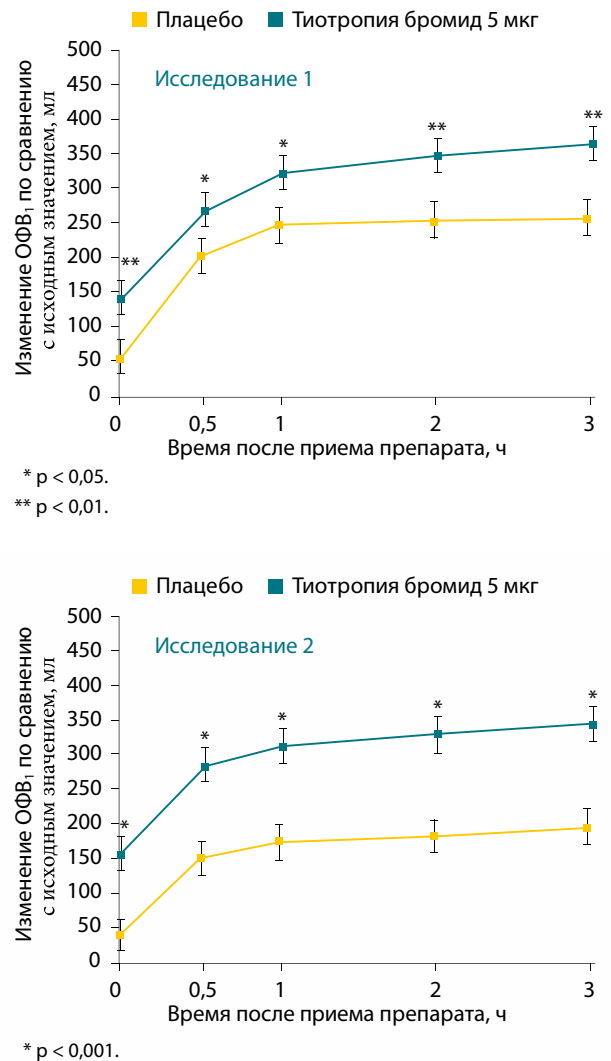


Рисунок 4. Изменение ОФV₁ у больных БА, получавших ИГКС + ДДБА, после добавления тиотропия бромид 5 мкг через Респимат® [34]

эффективная и безопасная стратегия, позволяющая улучшить функцию легких и снизить риск тяжелых обострений БА.

Персонализированный подход к лечению астмы в свете терапии тиотропия бромидом

Персонализированный подход к терапии больных БА с учетом фенотипа заболевания – очень важный шаг на пути оптимизации контроля, достижение и поддержание которого является главной целью терапии заболевания. Понятие «фенотип» включает видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Как известно, ответ на терапию основными противоастматическими препаратами (КДБА, ИГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов) генетически детерминированный, и существенная часть больных, получающих эти препараты, не дают адекватного ответа на них в силу генетической конституции, например по-

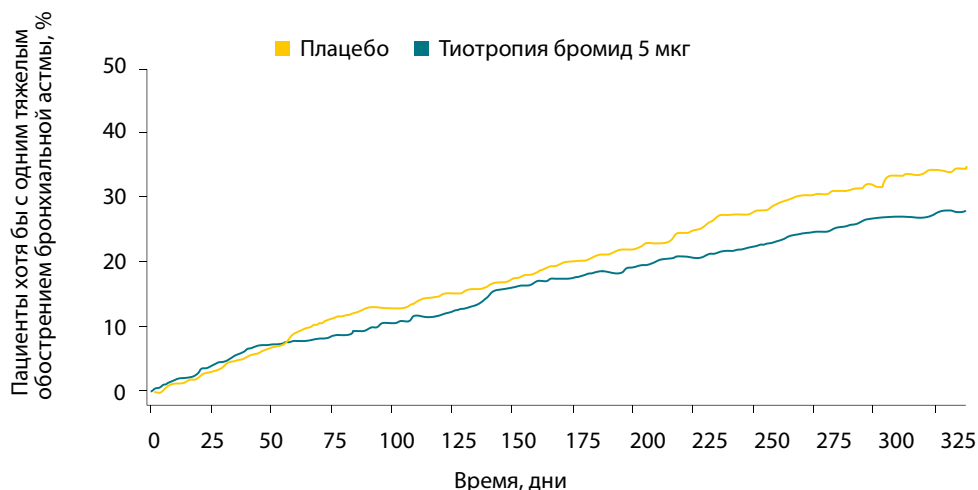


Рисунок 5. Снижение частоты тяжелых обострений БА у больных, получавших ИГКС + ДДБА, при добавлении тиотропия бромидом 5 мкг через Респимат® [34]

лиморфизма рецепторов [37, 38]. Полиморфизм гена бета-2-адренорецептора (ген ADRB2) в 46-й позиции, определяемый как Gly16Arg, приводит к снижению ответу на терапию КДБА. До сих пор дискутируется вопрос о влиянии данного полиморфизма на ответ на ДДБА и комбинацию ДДБА с ИГКС [39–41]. Кроме того, возникает вопрос безопасности длительного применения бета-2-агонистов у таких пациентов. По крайней мере в двух клинических исследованиях изучали эффективность тиотропия бромидом у пациентов с полиморфизмом гена ADRB2. В исследовании H.W. Park и соавт. [30] с участием 138 взрослых пациентов с тяжелой астмой и низкой функцией легких к традиционной терапии добавляли 18 мкг тиотропия бромидом. У 80 пациентов выявлен полиморфизм Arg16Gly и Gln27Glu в гене ADRB2. 46 (33,3%) пациентов ответили на терапию тиотропия бромидом, что определяли по приросту $ОФВ_1 \geq 15\%$. Показано, что ответ на тиотропия бромид ассоциирован с наличием полиморфного варианта Arg16Gly гена бета-2-адренорецептора и наличие этого полиморфизма может быть предиктором ответа на тиотропия бромид. В исследовании E.D. Bateman и соавт. [33] была проверена гипотеза, согласно которой тиотропия бромид может быть альтернативой ДДБА у больных с гомозиготным V16Arg/Arg генотипом. В двойном

слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании тиотропия бромид, равно как и салметерол, существенно улучшал функцию легких по сравнению с плацебо у пациентов с персистирующей БА, не контролируемой ИГКС, и гомозиготным V16Arg/Arg генотипом. Эффективность и безопасность салметерола и тиотропия бромидом были равнозначны.

Среди многообразия фенотипов БА можно выделить те, при которых эффект применения тиотропия бромидом может быть особенно значим:

- неэозинофильная (нейтрофильная или малогранулоцитарная) астма;
- БА курильщика;
- БА с фиксированной обструкцией бронхов;
- сочетание БА и ХОБЛ.

Профиль воспаления при тяжелой, резистентной к традиционной терапии БА гетерогенен, часто выявляется преимущественно нейтрофильное воспаление [42]. Связь между типом воспаления и ответом на противоастматические препараты известна. При эозинофильном биофенотипе БА максимально проявляется эффект ИГКС [43]. В пилотном исследовании H. Iwamoto и соавт., проведенном у 17 больных тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА (23,5% пациентов получали дополнительно системные ГКС, а у шести пациентов ДДБА были отменены из-за по-

бочных эффектов и/или вследствие неэффективности), изучали эффективность дополнительного назначения тиотропия бромидом 18 мкг/сут. на протяжении четырех недель [44]. Целью данного исследования было определение характеристик пациента, продемонстрировавшего лучший ответ на терапию тиотропия бромидом. Результаты исследования показали ассоциацию между выраженностью ответа на тиотропия бромид и типом воспалительных клеток в индуцированной мокроте больных. И хотя у всех больных ОФВ₁ значительно улучшился по сравнению с исходным уровнем, лучший ответ наблюдали у больных с неэозинофильным профилем воспаления в нижних дыхательных путях. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35% случаев [45, 46]. Если учесть бывших курильщиков, на долю которых среди больных астмой приходится от 22 до 43% [46], общее число курящих пациентов, больных БА, составит почти половину всех взрослых больных. И активное, и пассивное курение способствует росту заболеваемости астмой, увеличивает ее тяжесть и риск развития обострений, снижает функцию легких и формирует необратимую обструкцию, препятствует достижению

контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию [47]. Курящие пациенты с БА не отвечают или имеют сниженный ответ на ГКС [48], в том числе в результате формирования нейтрофильного воспаления в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Закономерно предположить, что присоединение к терапии ДДАХП, каковым является тиотропия бромид, будет способствовать увеличению функции легких и улучшению контроля БА у этих пациентов.

С течением времени у курящих пациентов к БА может присоединиться ХОБЛ, что усугубит клинические проявления обоих заболеваний. От 13 до 20% больных БА имеют сочетание БА + ХОБЛ, причем их пропорция увеличивается в старших возрастных группах [49]. Признаками присоединения ХОБЛ к БА и формирования смешанного фенотипа БА + ХОБЛ являются:

- прогрессивное снижение $ОФВ_1$ и неполная обратимость обструкции, что можно определить по снижению пост-бронходилатационного $ОФВ_1$;
- прогрессивное снижение переносимости физической нагрузки;
- преимущественно нейтрофильное воспаление в слизистой оболочке бронхов;
- постепенное снижение эффективности ГКС и нарастание потребности в бронходилатационных препаратах;
- курение >10 пачко-лет.

Для этих пациентов требуется увеличение объема бронхолитической терапии, и ДДАХП зачастую являются препаратами выбора. Для больных с фенотипом БА + ХОБЛ предпочтительна комбинированная терапия ИГКС + длительно действующие бронхолитические препараты (ДДБА или ДДАХП) на I и II стадии ХОБЛ и ИГКС + ДДБА + ДДАХП на III и IV стадии ХОБЛ [50]. Тиотропия бромид обладает большой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности терапии ХОБЛ, поэтому может быть препаратом выбора в качестве дополнения к

ИГКС или ИГКС/ДДБА у пациентов с фенотипом БА + ХОБЛ. Эффективность тиотропия бромида у больных БА с фиксированной или малообратимой обструкцией бронхов убедительно продемонстрирована в исследовании Н.А. Kerstjens и соавт. [34], рассмотренном выше.

Недавнее исследование S. Peters и соавт. [51], посвященное предикторам лучшего ответа на тиотропия бромид по сравнению с салметеролом, было выполнено на основании анализа результатов исследования TALC, в котором применяли тиотропия бромид, салметерол и удвоение дозы ИГКС у больных БА, не контролируемой низкими дозами БДП [31]. Исследование было с перекрестным дизайном, поэтому эффект разных стратегий можно было оценить у каждого пациента. Несколько важных выводов было сделано на основании проведенного анализа.

Во-первых, большое число больных отвечали только на салметерол или только на тиотропия бромид, что позволяет предположить разные механизмы формирования бронхиальной обструкции и симптомов у этих пациентов. Данный факт подтверждается результатами исследования, проведенного у пациентов с тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА [34]. Добавление к ИГКС + ДДБА тиотропия бромида привело к увеличению функции легких и снижению частоты тяжелых обострений БА.

Во-вторых, результаты анализа предикторов показали, что пациенты с доминированием тонууса парасимпатической нервной системы (определяли по частоте сердечных сокращений: склонность к брадикардии), а также более молодые пациенты (<42 лет) имели лучший ответ на тиотропия бромид по некоторым показателям (дни контролируемой БА).

В-третьих, бронхолитический ответ на КДБА (альбутерол), наблюдаемый у 56% включенных в исследование больных, стал лучшим предвестником дальнейшего ответа на тиотропия бромид, чем

бронхолитический ответ на антихолинергический препарат короткого действия ипратропия бромид, отмеченный у 44% пациентов.

Наконец, выраженность бронхиальной обструкции, оцениваемой по снижению $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ, также предсказывает позитивный ответ на терапию тиотропия бромидом у больных БА. Пол, атопия, уровень IgE, эозинофилия индуцированной мокроты, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, длительность БА и индекс массы тела в данном анализе не влияли на эффект терапии тиотропия бромидом.

Безусловно, необходимы дополнительные исследования по определению предикторов лучшего ответа на терапию тиотропия бромидом у больных БА, но уже сейчас эта стратегия должна быть рассмотрена у пациентов с тяжелой БА, не контролируемой ИГКС + ДДБА, курящих пациентов с БА, больных БА + ХОБЛ, больных с Arg-16 генотипом, а также у молодых пациентов с БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, и повышенным парасимпатическим тонусом.

Показания к применению тиотропия бромида (Спирива® Респимат®) у больных БА. Способ применения и дозы

Препарат Спирива® Респимат® показан:

- в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с БА с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ИГКС;
- для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений [3].

Рекомендуемая терапевтическая доза – две ингаляционные дозы спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/доза) один раз в день в одно и то же время [3].

При лечении БА полный терапевтический эффект наступает через несколько дней.

У пожилых пациентов, пациен-

тов с нарушениями функции печени и пациентов с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин.) можно использовать препарат Спирива® Респимат® в рекомендуемой дозе. Однако использование препарата у пациентов с умеренными или значительными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин.) необходимо тщательно контролировать [3].

Заключение

Основу терапии БА, являющейся хроническим респираторным заболеванием, составляют противовоспалительные и бронхолитические препараты, среди которых ИГКС и бета-2-агонисты заслуженные лидеры. Вместе с тем частота достижения приемлемого уровня контроля персистирующей БА у больных в реальной практике не превышает 50%, а в рандомизированных клинических исследованиях 70%. Расширение спектра фармакологических препаратов для лечения БА обеспечивает персонализированный подход к терапии больных, способствует улучшению контроля заболевания. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности тиотропия бромида в качестве дополнительной к ИГКС бронхолитической терапии у больных персистирующей БА. В настоящее время тиотропия бромид (Спирива® Респимат®) одобрен для длительной терапии БА и рекомендован к применению в комплексе с ИГКС. Добавление тиотропия бромида к ИГКС + ДДБА у больных тяжелой БА приводит к увеличению функции легких и снижению частоты обострений. Эффект тиотропия бромида в комплексе с ИГКС наиболее вероятен у курящих пациентов с БА, больных БА + ХОБЛ, больных с Arg-16 генотипом, а также у молодых пациентов с БА, не контролируемой монотерапией ИГКС, с повышенным парасимпатическим тонусом. ■

Список литературы

1. www.ginasthma.org.
2. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. №8. P. 836–844.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спирива® Респимат®.
4. Nadel J.A., Barnes P.J. Autonomic regulation of the airways // *Annu. Rev. Med.* 1984. Vol. 35. P. 451–467.
5. Disse B., Reichl R., Speck G. et al. Ba 679 BR, a novel longacting anticholinergic bronchodilator // *Life Sci.* 1993. Vol. 52. №5–6. P. 537–544.
6. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000. Vol. 55. №5. P. 411–414.
7. Haddad el-B., Rousell J. Regulation of the expression and function of the M₂ muscarinic receptor // *Trends Pharmacol. Sci.* 1998. Vol. 19. №8. P. 322–327.
8. Ayala L.E., Ahmed T. Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? // *Chest.* 1989. Vol. 96. №6. P. 1285–1291.
9. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases // *Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 98. №1. P. 59–69.
10. Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko A.J. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD // *Respir. Res.* 2006. Vol. 7. №73.
11. Ishihara H., Shimura S., Satoh M. et al. Muscarinic receptor subtypes in feline tracheal submucosal gland secretion // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. №2. Pt. 1. P. L223–228.
12. Amishima M., Munakata M., Nasuhara Y. et al. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. №6. Pt. 1. P. 1907–1912.
13. Wessler I.K., Kirkpatrick C.J. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 14. №6. P. 423–434.
14. Fujii T., Kawashima K. An independent non-neuronal cholinergic system in lymphocytes // *Jpn. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 85. №1. P. 11–15.
15. Reinheimer T., Baumgartner D., Hohle K.D. et al. Acetylcholine via muscarinic receptors inhibits histamine release from human isolated bronchi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. №2. Pt. 1. P. 389–395.
16. Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B₄ production and neutrophilic inflammation in COPD patients // *Allergy.* 2005. Vol. 60. №11. P. 1361–1369.
17. Hagforsen E., Einarsson A., Aronsson F. et al. The distribution of choline acetyltransferase- and acetylcholinesterase-like immunoreactivity in the palmar skin of patients with palmoplantar pustulosis // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 142. №2. P. 234–242.
18. Wessler I., Kilbinger H., Bittinger F. et al. The non-neuronal cholinergic system in humans: expression, function and pathophysiology // *Life Sci.* 2003. Vol. 72. №18–19. P. 2055–2061.
19. Gosens R., Zaagsma J., Grootte Bromhaar M. et al. Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 500. №1–3. P. 193–201.
20. Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J. Characterization of [³H] Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping // *Mol. Pharmacol.* 1994. Vol. 45. №5. P. 899–907.
21. Barnes P.J. Tiotropium bromide // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2001. Vol. 10. №4. P. 733–740.
22. Heung-Woo Park. The role of tiotropium in the management of asthma // *Asia Pac. Allergy.* 2012. Vol. 2. №2. P. 109–114.
23. ZuWallack A.R., ZuWallack R.L. Tiotropium bromide, a new, once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator for chronic-obstructive pulmonary disease // *Expert Opin. Pharmacother.* 2004. Vol. 5. №8. P. 1827–1835.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 29/2014, стр. 4–13.

Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии



Скороходкина О.В.¹, Лунцов А.В.²

¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань

² Республиканский центр клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань

В обзоре дана клиническая характеристика проявлений гиперчувствительности при применении антибактериальных средств, представлены современные подходы к диагностике лекарственной аллергии.

Аллергические реакции или реакции гиперчувствительности на антибактериальные препараты – это иммунологический ответ на антибиотик или его метаболиты, приводящие к развитию клинически значимых нежелательных реакций. Для этих реакций, так же, как и для других аллергических реакций, характерны следующие черты:

- В их основе лежат иммунологические механизмы.
- Реакции встречаются у относительно небольшого количества больных.
- Возникают после предшествующего контакта с данным антибактериальным препаратом или препаратом с подобным химическим строением.
- Развиваются быстро при повторном введении аллергена.

Большинство иммунологически опосредованных реакций возникают на метаболиты антибактериальных препаратов. Однократные профилактические дозы (например, в хирургии) реже вызывают сенсibilизацию, по сравнению с длительным парентеральным применением антибиотиков

в высоких дозах. Следует иметь в виду, что частые повторные курсы антибактериальной терапии с большей вероятностью могут привести к развитию аллергических реакций, нежели чем курсы терапии, разделенные временным промежутком в несколько лет. Игрет роль и путь введения антибиотика. Так, наибольший риск формирования сенсibilизации имеет местное применение препарата, несколько в меньшей степени индуцирует сенсibilизацию парентеральный путь введения. Пероральный путь введения антибиотика является менее реактогенным в плане индукции лекарственной аллергии, хотя, безусловно, такая возможность не исключается. Кроме того, существует целый ряд заболеваний, при которых частота аллергических реакций на антибиотики возрастает. У пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом, ВИЧ, при хроническом лимфолейкозе, подагре, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, напри-

мер, при применении ампициллина (50–80%) и ко-тримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развиваются явления бронхоспазма как проявление лекарственной аллергии на антибактериальные лекарственные средства. При этом существует мнение, которое подтверждается практикой, что наличие атопических заболеваний, таких как пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит и др., не является фактором риска развития аллергических реакций на антибиотики. В то же время необходимо помнить, что анафилактические реакции у пациентов с атопией могут протекать более тяжело [1–4].

Факторами риска формирования аллергической реакции со стороны больного являются генетические и конституциональные особенности, возраст, пол, наличие предшествующих проявлений лекарственной аллергии. Следует отметить, что лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей младшего возраста и пожилых.

Аллергические реакции на антибиотики, как и лекарственная



Таблица. Классификация аллергических реакций на антибиотики по времени их развития

Тип реакции	Время развития, ч.	Клиническое проявление	Примечание
Немедленные	0–1	Анафилаксия Крапивница/отек Квинке Ларингоспазм Отек гортани Гипотензия	При аллергии на пенициллин. Часто обусловлены сенсibilизацией к минорным детерминантам. Часто обусловлены уже существующими IgE
Ускоренные	1–172	Крапивница/отек Квинке Отек гортани Ларингоспазм	Часто обусловлены вновь синтезированными IgE. При аллергии на пенициллин. Часто обусловлены сенсibilизацией к главной детерминанте
Поздние	>72	Кореподобная сыпь Интерстициальный нефрит Гемолитическая анемия Нейтропения Тромбоцитопения Сывороточноподобный синдром Лекарственная лихорадка Синдром Стивенса-Джонсона	Как правило, механизм развития не связан с IgE

аллергия на другие лекарственные средства, может быть классифицирована по четырем типам аллергических реакций (классификация по Джеллу и Кумбсу). Кроме того, существует классификация, которая также учитывает тип реакции, время развития, а также клинические проявления ЛА (табл.) [1].

Безусловно, наиболее грозным осложнением терапии антибиотиками является анафилактическая реакция. Анафилаксия – острая, развивающаяся в течение 5–30 мин. после применения антибактериального препарата, опасная для жизни реакция, для которой характерны диффузная эритема, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, аритмии и др. Термин «анафилаксия» применяется для IgE-опосредованных аллергических реакций, а для реакций с подобной клинической картиной, без иммунологического механизма (псевдоаллергических), применяется термин «анафилactoидные» реакции. Наиболее частой причиной развития анафилаксии является пенициллин, который дает до 75% летальных исходов вследствие анафилактических реакций.

К немедленному и/или ускоренному вариантам реакций относят крапивницу и ангиоотек (отек Квинке). Крапивница и ангиоотек являются одними из наиболее распространенных проявлений лекарственной аллергии. Среди антибактериальных препаратов самой частой причиной развития крапивницы является пенициллин [1, 2]. Симптоматика со стороны кожи обычно развивается в течение нескольких часов после применения препарата (в случае предшествующей сенсibilизации) и быстро исчезает после его отмены. Хроническая крапивница (длительностью более 6 нед.) может сохраняться и после прекращения приема антибиотика, вызвавшего реакцию. Для выяснения этиологической роли антибиотика в формировании реакции можно использовать кожные аллергические пробы. Однако ряд препаратов (полимиксин, ципрофлоксацин и др.) может вызывать крапивницу без вовлечения IgE, путем активации комплемента или прямого действия на тучные клетки (псевдоаллергический механизм) – в этом случае кожные пробы обычно неинформативны.

Из поздних генерализованных проявлений лекарственной аллергии на антибиотики следует выделить сывороточноподобный синдром (СС). В классическом варианте сывороточная болезнь развивается при введении белков (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.п.). Поэтому реакции, аналогичные по клинической картине сывороточной болезни, но развивающиеся при назначении низкомолекулярных соединений, какими являются в том числе и антибиотики, принято обозначать как СС. В этом случае в качестве антигена выступает комплекс гаптена с эндогенным белком. Основной механизм развития СС связан с образованием иммунных комплексов и с последующей их фиксацией в органах-мишенях, активацией комплемента и цитотоксических клеток. К антибактериальным препаратам, наиболее часто являющимся причиной сывороточноподобного синдрома, относят β-лактамы, сульфаниламиды и стрептомицин [2, 3, 19]. Обычно СС развивается на 7–21-е сут. от начала применения антибиотика. Если пациент получал антибактериальный препарат ранее, первые проявления

могут возникнуть уже через несколько часов. Среди клинических симптомов наиболее часто отмечается лихорадка и недомогание (100%), крапивница (90%), артралгия (50–70%), лимфоаденопатия, поражение внутренних органов (50%). Сывороточноподобный синдром часто разрешается самостоятельно после отмены антибиотика, по мере элиминации из организма иммунных комплексов [4].

Еще одним вариантом поздних аллергических реакций является *лекарственная лихорадка (ЛЛ)*. Возникновение лекарственной лихорадки, как правило, совпадает по времени с назначением антибактериального препарата, а после его отмены она исчезает, если нет других причин, объясняющих ее возникновение. ЛЛ может быть единственным проявлением лекарственной аллергии. Патогенез ЛЛ окончательно не установлен, наиболее вероятным является иммунокомплексный механизм развития осложнения. Не исключается и вклад в формирование ЛЛ цитокинов, которые вырабатываются активированными клетками, в ходе иммунного ответа. Наиболее часто лекарственную лихорадку вызывают β-лактамы, сульфаниламиды, стрептомицин, ванкомицин, хлорамфеникол. У госпитализированных пациентов частота возникновения ЛЛ может составлять до 10%. Как правило, ЛЛ возникает на 6–8-е сут. от начала терапии АП и почти всегда разрешается спустя 48–72 ч. после его отмены. Однако при повторном применении препарата ЛЛ может возникать значительно быстрее – в течение нескольких часов. Лихорадка может достигать значений 39,0–40,0°C, при этом типичной температурной кривой не существует. Наиболее специфическим симптомом ЛЛ является относительная брадикардия (несоответствие частоты сердечных сокращений и выраженности лихорадки). Нередко она сопровождается эозинофилией, лейкоцитозом, ускорением СОЭ, тромбоцитопенией и высыпаниями,

которые сопровождаются зудом. Специфической терапии ЛЛ не требуется, необходима немедленная отмена антибактериального препарата, вызвавшего ее развитие [1, 4].

К поздним проявлениям лекарственной аллергии на антибиотики относится и *макулопапулезная* или *кореподобная сыпь*, которая является одним из самых частых проявлений лекарственной аллергии, чаще возникает при применении полусинтетических пенициллинов и сульфаниламидов. Обычно высыпания локализуются симметрично, проявляются в виде эритематозных пятен и папул, имеющих тенденцию к слиянию, которые редко поражают ладони и подошвы. Сыпь часто возникает на конечностях или местах наибольшего давления. Высыпания обычно развиваются в течение первой недели применения антибактериального препарата, могут исчезать самостоятельно, даже при продолжении его применения. Сыпь не всегда возникает при повторном применении антибиотика, вызвавшего ее впервые. Тем не менее в редких случаях высыпания могут прогрессировать вплоть до развития генерализованной эритродермии или эксфолиативного дерматита. Поэтому при возникновении сыпи рекомендуется прекратить прием антибактериального лекарственного средства.

Контактный аллергический дерматит (КАД) – наиболее типичное проявление аллергической реакции замедленного типа при нанесении антибиотиков на кожу. Для него характерно наличие зуда, эритемы, везикулезных и макулопапулезных высыпаний, а в случае хронического течения – инфильтрации и лихенизации. Сенсibilизация обычно развивается в течение 5–7 дней, но если антибиотик или другие, сходные по химическому строению препараты применялись ранее (местно или системно), то КАД может развиться через 24 ч. Наиболее частой причиной развития КАД является неомоцин.

Таким образом, знание основных клинических проявлений лекарственной аллергии на антибиотики позволяет своевременно заподозрить диагноз, отменить «виновный» препарат и предотвратить тяжелые последствия.

Среди различных групп антибактериальных препаратов *пенициллин и другие β-лактамы антибиотиков* заслуживают особого внимания, прежде всего, в связи с широким их применением в практике и частотой развития лекарственных осложнений. Около 10% госпитализированных больных указывают на наличие у них аллергической реакции на пенициллин. В то же время обследование этих больных на предмет наличия у них лекарственной аллергии указывает на отсутствие сенсibilизации. Подобные ошибки в диагностике лишают больного возможности приема высокоэффективной группы лекарственных препаратов. Согласно данным литературы, вероятность развития сенсibilизации к β-лактамам антибиотикам после курса лечения составляет около 2%. Атопическая конституция не повышает риска формирования гиперчувствительности к пенициллину, однако если сенсibilизация приобретена, вероятность развития тяжелых анафилактических реакций, в том числе угрожающих жизни, существенно увеличивается. В то же время имеются сведения, что сенсibilизация к пенициллину у пациента ежегодно снижается примерно на 10%, а у 78% пациентов через 10 лет кожные пробы на пенициллин становятся отрицательными. В связи с этим можно подвергнуть сомнению факт наличия лекарственной аллергии на пенициллин как диагнозу, сопровождающем пациента всю жизнь и исключающем применение антибиотиков этой группы. Однако, учитывая риск развития тяжелых анафилактических реакций при применении пенициллина у данной группы больных, эти сведения требуют дальнейшего уточнения и проведения серьезных исследований.



У больных с предшествующими реакциями на пенициллин в 4–6 раз выше риск развития реакций на другие β-лактамы антибиотики в последующем. Применение препаратов этой группы приводит к развитию острых аллергических реакций примерно у двух третей больных с аллергией на пенициллин, в том числе в 5–10% случаев – к анафилактическому шоку, завершающемуся в 0,2–0,5% случаев летальным исходом.

Поскольку в основе структуры и природного пенициллина G, и полусинтетических пенициллинов лежит ядро в виде 6-аминопенициллановой кислоты, между ними возможны перекрестные реакции, что может привести к развитию клиники лекарственной аллергии при их применении у сенсibilизированного больного. Однако существуют исследования, показывающие довольно высокую частоту (18,7%) развития аллергической реакции в виде высыпаний различного характера при использовании ампициллина у пациентов с отрицательными кожными пробами на пенициллин и хорошей переносимостью последнего. Вероятно, это связано с гиперчувствительностью к боковым цепям молекул антибиотиков, которые у этих лекарственных средств различаются. Тем не менее, назначение полусинтетических пенициллинов при подозрении на лекарственную аллергию к пенициллину у больного должно быть строго обосновано.

Кроме полусинтетических пенициллинов β-лактамы кольцо присутствует в структуре цефалоспоринов, но вместо пятичленного тиазолидинового кольца в цефалоспориновом представлено шестичленное кольцо дигидротиазина. В связи с этим возможность развития перекрестных реакций между этими группами лекарственных препаратов также не исключена. Согласно данным литературы, введение цефалоспоринов больным с аллергией на пенициллин в анамнезе приводило к развитию реакций у 5,6% больных с положи-

тельными результатами кожных проб на пенициллин, тогда как при негативном результате тестирования с пенициллином – лишь в 1,7% случаев [5–7].

Исследования о распространенности первичной аллергии на цефалоспорины немногочисленны. Считают, что при формировании иммунного ответа на цефалоспорины определяющая роль принадлежит антителам, взаимодействующим со специфическими боковыми цепями, а не с общей кольцевой структурой. Именно это может служить причиной низкой перекрестной реактивности внутри группы цефалоспоринов, имеющих общее структурное ядро, но различающихся по боковым цепям. Это может объяснить и факт низкой перекрестной реактивности цефалоспоринов и пенициллинов, основу структуры которых также составляет β-лактамы кольцо, но боковые цепи не имеют общих антигенных детерминант.

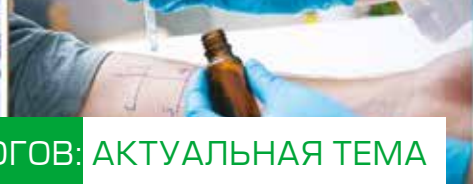
Карбапенемы, монобактамы и карбацефемы (лоракарбеф) относятся к трем новым классам антибиотиков, в структуру которых также входит β-лактамы кольцо. При этом следует подчеркнуть, что между пенициллином и имипенемом отмечена выраженная перекрестная реактивность, что исключает применение этой группы препаратов у больных с аллергией на пенициллин. В свою очередь азтреонам является слабым иммуногенным антибиотиком, он, как правило, хорошо переносится больными с лекарственной аллергией на пенициллин и другие β-лактамы антибиотики. Наконец, к β-лактамы антибиотикам относится и клавулановая кислота, которая обладает слабой антибактериальной активностью, но является мощным ингибитором β-лактамаз (часто комбинируют с амоксициллином). Имеются отдельные сообщения о возникновении острой аллергической реакции, связанной с применением клавулановой кислоты [7].

При лекарственной аллергии на пенициллин альтернативу

β-лактамы антибиотикам могут составить **макролиды**. Однако необходимо помнить, что они сами также могут быть индукторами аллергических реакций, хотя достаточно редко. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются не чаще чем в 0,5–1,0% и проявляются в виде кожных форм – крапивницы и макулопапулезных экзантем [22]. При использовании **фторхинолонов** АР возникают у 0,4–2,2% пациентов. Имеются данные, что применение фторхинолонов сопровождается повышением риска разрыва ахиллова сухожилия, что характерно для всех препаратов этой химической группы [23]. Тетрациклины также обладают относительно низким индексом сенсibilизации. Значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении хлортетрациклина и доксициклина. А при применении **аминогликозидов** аллергические реакции развиваются крайне редко, однако не исключена манифестация псевдоаллергических реакций.

Основные проявления лекарственной аллергии, индуцируемой **рифампицином**, состоят в кожных высыпаниях (макулопапулезного характера), тромбоцитопении, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке, интерстициальном нефрите. А введение **ванкомицина** в ряде случаев может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток и, как следствие, развитие анафилактоидных реакций, проявляющихся внезапной гипотонией, синдромом «красного человека» [16, 24].

Таким образом, многообразие клинических проявлений, тяжесть течения, гетерогенность патогенетических механизмов ПЛР остро ставит проблему дифференциальной диагностики этих осложнений медикаментозной терапии, так как правильно поставленный диагноз определяет дальнейшую тактику лекарственной терапии и в конечном итоге определяет исход основного заболевания.



В то же время следует признать, что, несмотря на значительное количество информационного материала по диагностике лекарственной аллергии, нет ни одного метода как *in vivo*, так и *in vitro*, который бы позволил врачу достаточно достоверно и без всякой опасности для больного поставить этиологический диагноз лекарственной аллергии.

Все существующие в настоящее время диагностические методы можно подразделить на три группы:

- Аллергологический и фармакотерапевтический анамнез.
- Тесты *in vivo*.
- Тесты *in vitro*.

Анамнез. Тщательно собранный аллергологический и фармакотерапевтический анамнез (анамнез на предмет переносимости лекарственных средств) имеет основное значение в диагностике лекарственной аллергии. Он позволяет выделить больных группы риска, а также определить показания для дальнейших исследований другими методами. При сборе фармакотерапевтического анамнеза необходимо выяснить у больного следующие данные:

Выявить не характерные для заболевания признаки, по поводу которого назначено лечение, объективные и субъективные признаки, которые могут быть обусловлены введением лекарственного средства. В последующем *клиническую картину реакции необходимо зафиксировать в медицинской документации.*

Получить информацию о всех лекарственных средствах, принимавшихся больным в течение последнего месяца, а также о наблюдавшихся ранее реакциях на лекарства.

Оценить интервал времени между приемом подозреваемого лекарственного средства и проявлением клинических признаков реакции (наличие или отсутствие периода сенсибилизации). Если больной ранее не был сенсибилизирован к препарату или перекрестно реагирующему лекар-

ственному средству, этот интервал редко бывает меньше недели. Для большинства медикаментов реакции обычно возникают в течение 1 мес. после начала терапии.

Большое значение в формировании лекарственной аллергии имеет генетическая детерминированная предрасположенность к развитию аллергии и наличие сопутствующих заболеваний.

Причиной сенсибилизации может быть профессиональный контакт с лекарственными препаратами на фармацевтических производствах, в аптеках, медицинских и ветеринарных лечебных учреждениях.

Важно подчеркнуть, что при анализе данных фармакотерапевтического анамнеза необходимо учитывать возможность перекрестного реагирования различных медикаментозных средств за счет наличия в их структуре схожих антигенных детерминант.

Таким образом, детально собранный фармакотерапевтический анамнез позволяет не только своевременно заподозрить развитие лекарственной аллергии, составить определенное представление об аллергене, сформулировать предварительный диагноз, но и правильно обосновать последующие этапы специфического обследования пациента.

Несмотря на большие успехи, достигнутые лабораторной диагностикой, мы еще далеки от того, чтобы достоверно диагностировать лекарственную аллергию при помощи тестов. Трудности разработки оптимальных и достоверных лабораторных тестов могут иметь разные причины. Как уже отмечалось, истинным аллергеном часто является неизвестный метаболит, а не нативный препарат. Процесс сенсибилизации может привести к образованию различного вида антител или сенсибилизированных лимфоцитов. Каждый из тестов только тогда информативен, когда его принцип адекватен иммунному механизму. Кроме того, не на всех стадиях развития реакции можно обнаружить анти-

тела. Также, непосредственно после манифестации аллергической реакции результаты тестов, как правило, отрицательны.

Таким образом, многообразные формы иммунного ответа, индуцируемые лекарственными средствами, отсутствие соответствующих антигенов (диагностических форм лекарственных аллергенов), связанных, в том числе, с метаболическими изменениями лекарственных средств в организме, препятствуют разработке приемлемых для клиники диагностических тестов, выполняемых *in vivo* и *in vitro*. Для практики важен вывод, что отрицательный результат теста не исключает аллергической реакции в последующем, а положительный не всегда свидетельствует о ней [1–3, 12].

Вторую группу составляют *тесты in vivo*, которые предполагают постановку кожных и провокационных проб. Отношение различных авторов к вопросу о диагностической ценности метода кожного тестирования весьма разноречиво: некоторые из них категорически отрицают возможность применения кожных проб для диагностики лекарственной аллергии, основываясь на том, что введение в кожу самых минимальных количеств лекарства у сенсибилизированных больных может вызвать очень быструю и тяжелую анафилактическую реакцию. Другие авторы считают кожные и провокационные пробы основными методами диагностики лекарственной аллергии.

Большинство же авторов, признавая некоторые недостатки кожного тестирования, считают целесообразным применение этого метода в диагностике лекарственной аллергии [1, 20]. Кожные пробы позволяют выявить риск развития анафилактической реакции преимущественно в отношении высокомолекулярных веществ, несущих множество антигенных детерминант (иммунные сыворотки, гормоны, ферменты, вакцины и т.д.). Тестирование с низкомолекулярными ЛС наиболее значимо



в оценке IgE-опосредованных реакций на β -лактамы антибиотики, а также для определения IgE-антител, специфичных миорелаксантам, аминогликозидам и сульфаметоксазолу.

Несомненным преимуществом метода кожного тестирования является простота методики, быстрота получения результатов, возможность выполнения в любом клиническом учреждении, но ценность информации значительно снижается в связи с отсутствием искусственных метаболитов медикаментов, являющихся индукторами лекарственной реакции. Это приводит к увеличению частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Тем не менее положительные кожные тесты являются достаточным основанием для того, чтобы пациент был отнесен в группу риска развития анафилактической реакции. Для высокомолекулярных лекарств, которые имеют множественные антигенные детерминанты, такие как чужеродные сыворотки, гормоны, ферменты, яды, белоксодержащие вакцины, положительные кожные тесты особо указывают на риск развития немедленных аллергических реакций.

Таким образом, метод кожного тестирования имеет важное значение в диагностическом алгоритме лекарственной аллергии. Однако при трактовке результатов кожных проб необходимо помнить, что положительные кожные пробы, как правило, указывают на наличие сенсибилизации к аллергену, что не говорит однозначно о ее клинических проявлениях. Возможна скрытая, клинически не проявляющаяся сенсибилизация. С другой стороны, кожные пробы могут быть отрицательными и при наличии клиники аллергической реакции. Только при совпадении результатов кожных проб с данными анамнеза и клиникой лекарственной аллергии их положительный результат можно считать дополнительным критерием, подтверждающим диагноз

лекарственной аллергии. Кроме того, следует помнить, что постановка кожных проб имеет ряд противопоказаний:

1. Острые проявления аллергической реакции.
2. Острый период другого заболевания, имеющего среднетяжелое или тяжелое течение.
3. Беременность и период лактации.

В указанных ситуациях следует прибегать к другим диагностическим тестам, в первую очередь лабораторным методам *in vitro* [1–3].

В Государственном научном центре РФ «Институт иммунологии» ФМБА небезуспешно и без осложнений применяют тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo*, предложенный академиком АМН СССР А.Д. Адо, разработанный Г.П. Бондаревой. Для диагностики лекарственной аллергии этот тест используется с 1980 г. Согласно современным клиническим рекомендациям по аллергологии, это единственный тест, доступный для любого медицинского учреждения, не требующий дорогостоящего оборудования, который может проводиться как в стационаре, так и в поликлинике [1, 25].

Принцип метода сводится к подсчету в камере Горяева числа лейкоцитов в изотоническом растворе хлорида натрия после полоскания полости рта: первая порция раствора не содержит лекарства, во второй растворяется лекарственный препарат в специально подобранной дозе, затем проводятся еще два полоскания через 15 и 30 мин. и подсчитывается число лейкоцитов в последней порции. Тест считается положительным, если число лейкоцитов снизилось на 30% и более.

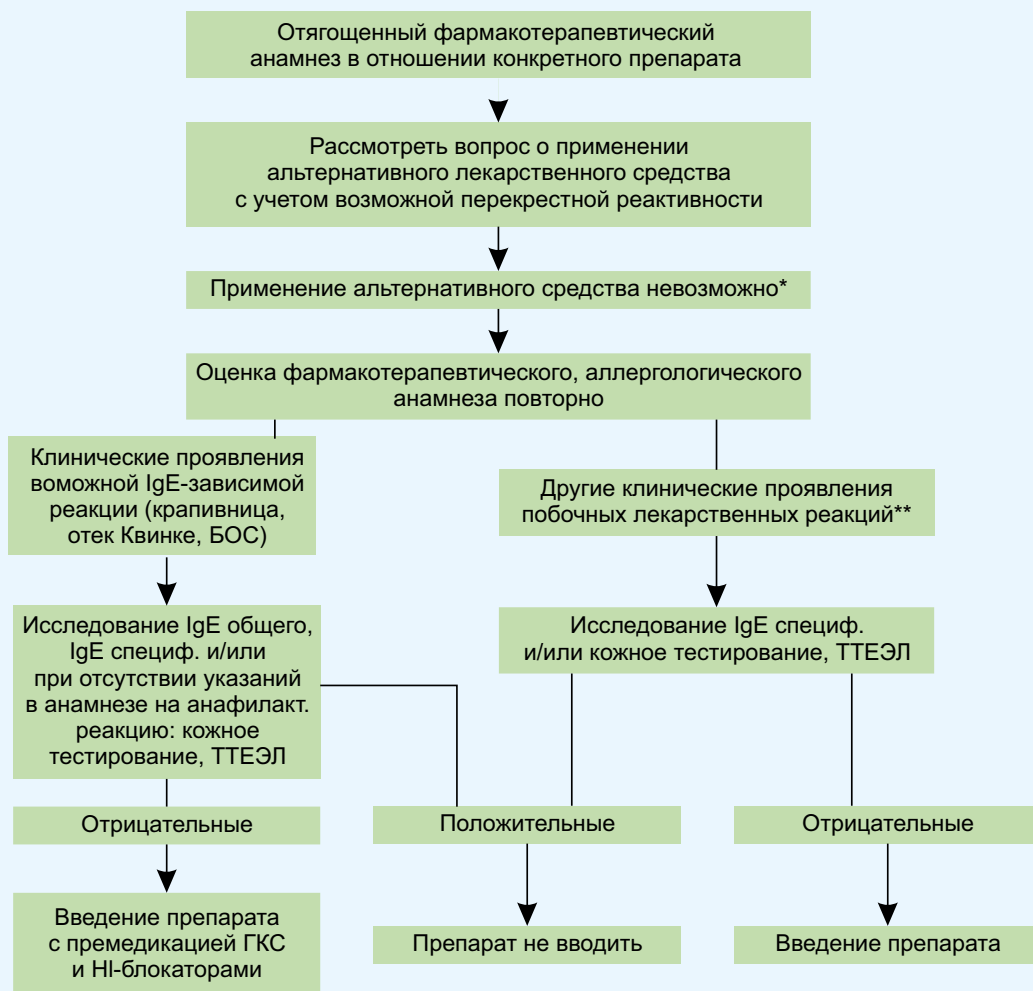
Оценивая диагностическую эффективность этого метода, ТТЕЭЛ *in vivo* выделяют как информативный, достоверный и простой в исполнении тест. Отмечается высокая корреляция вышеописанного метода с резуль-

татами кожных проб, а также с некоторыми тестами *in vitro* [25].

В свою очередь, тесты *in vitro* для определения лекарственной гиперчувствительности имеют очевидные преимущества, так как позволяют избежать каких-либо осложнений у больного при их постановке. Однако их достоверность сомнительна в связи с отсутствием специальных форм аллергенов для постановки *in vitro*. В этой группе есть методы, направленные на выявление IgE-опосредованных реакций, а также IgG-, IgM-опосредованных, клеточно-опосредованных реакций. Если выявление лекарственно-специфичных IgE обычно считается важным, то наличие других классов иммуноглобулинов или клеточно-опосредованной гиперчувствительности слабо коррелирует с клинической картиной лекарственной аллергии. Тем не менее согласно национальному руководству по аллергологии и иммунологии (2009), для диагностики лекарственной аллергии выделяют несколько наиболее эффективных методов лабораторной диагностики атопических, иммунокомплексных реакций и реакций замедленного типа [25].

Тесты для диагностики атопических реакций:

1. Тесты высвобождения гистамина из базофилов (прямой и непрямой тест Шелли).
2. Определение уровня цистеиновых лейкотриенов методом РИА и ИФА.
3. Определение IgE-антител к лекарственным препаратам методом РИА или ИФА.
4. Определение аллерген-специфических IgG и IgM при аллергических реакциях II типа (иммунные цитопении) проводят с помощью:
 - реакции преципитации в агаре;
 - пробы Кумбса;
 - теста связывания комплекта.



Примечание: * рассмотреть вопрос о консультации аллерголога-иммунолога; ** при клинических проявлениях острых токсикоаллергических реакций (синдром Лайелла и др.), поражении внутренних органов (гепатит, нефрит) препарат не вводить.

Рисунок. Алгоритм применения антибактериальных средств у больного с отягощенным фармакотерапевтическим анамнезом

Тесты для диагностики иммунокомплексных реакций:

1. Определение содержания компонента и его компонентов методами ИФА, радиальной иммунодиффузии.
2. Определение циркулирующих иммунных комплексов.

Тесты для диагностики аллергических реакций замедленного типа:

1. Тест трансформации лимфоцитов (при аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда, сульфаниламидам, карбамазепину, НПВС).
2. Тест торможения миграции макрофагов.
3. Тесты по идентификации маркеров клеточных мембран.

4. Тесты цитотоксичности лимфоцитов (при аллергии на сульфаниламиды).
5. Тесты для определения микросомальной продукции антител, вызванной лекарственными средствами, с использованием иммуноблоттинга (при аллергии к галотану, противосудорожным препаратам, сульфаниламидам).

Тем не менее, несмотря на достаточно широкие возможности в плане диагностики лекарственной аллергии и наличие информативных диагностических тестов, следует признать, что оптимальным решением для врача при указаниях в анамнезе на наличие аллергической реакции на лекарственное средство служит назначение *альтернатив-*

ного препарата с аналогичными фармакологическими свойствами, но относящегося к структурно отличной группе химических веществ.

Таким образом, проведение антибактериальной терапии сопряжено с риском развития лекарственных осложнений, однако знание клинической фармакологии применяемых препаратов, факторов риска развития ПЛР при их применении и клинических проявлений побочного действия лекарств позволит врачу избежать нежелательных реакций, а своевременная и адекватная диагностика уже возникших лекарственных осложнений даст возможность правильно сформулировать дальнейшую тактику лечения пациента (рис.). ■



Список литературы

1. Лекарственная аллергия: метод. рекомендации для врачей // под ред. акад. Р.М. Хаитова. Фармарус принт медиа, 2012. 75 с.
2. Thong B.Y. Update on the management of antibiotic allergy / B.Y. Thong // Allergy Asthma Immunol. Res. 2010. Vol. 2 (2). P. 77–86.
3. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity / B.Y. Thong, R. Mirakian, M. Castells [et al.] // World Allergy Organ J. 2011. Vol. 4 (12). P. 257–270.
4. Immunologic evaluation of drug allergy / E. Gomez, M.J. Torres, C. Mayorga [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. 2012. Vol. 4 (5). P. 251–263.
5. Pichichero M.E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift / M.E. Pichichero // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2007. Vol. 57 (suppl. 3). P. 13–18.
6. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review / J.D. Campagna, M.C. Bond, E. Schabelman [et al.] // J. Emerg. Med. 2012. Vol. 42 (5). P. 612–620.
7. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? / J. Frumin, J.C. Gallagher // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43 (2). P. 304–315.
8. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity / S.R. Knowles, A.M. Drucker, E.A. Weber [et al.] // Ann. Pharmacother. 2007. Vol. 41 (7). P. 1191–1200.
9. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study / S.B. Meropol, A.R. Localio, J.P. Metlay // Ann. Fam. Med. 2013. Vol. 11 (2). P. 165–172.
10. Liu H.H. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin / H.H. Liu // Drug. Saf. 2010. Vol. 1, №33 (5). P. 353–369.
11. A case of levofloxacin-induced anaphylaxis with elevated serum tryptase levels / J.H. Lee, W.Y. Lee, S.J. Yong [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. 2013. Vol. 5 (2). P. 113–115.
12. Practical management of antibiotic allergy in adults / A. McLean-Tooke, C. Aldridge, C. Stroud [et al.] // J. Clin. Pathol. 2011. Vol. 64 (3). P. 92–199.
13. Diagnosis of immediate hypersensitivity to β -lactam antibiotics can be made safely with current approaches / G.E. Celik, O. Aydin, F. Dogu [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. 2012. Vol. 157 (3). P. 311–317.
14. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams / M. Blanca, A. Romano, M.J. Torres [et al.] // Allergy. 2009. Vol. 64 (2). P. 18–193.
15. Red man syndrome adverse reaction following intravenous infusion of cefepime / G. Panos, D.C. Watson, M. Sargianou [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. 2012. Vol. 56 (12). P. 6387–6388.
16. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? / T. Bauters, B. Claus, P. Schelstraete [et al.] // Int. J. Clin. Pharm. 2012. Vol. 34 (1). P. 13–16.
17. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / T. Harr, L.E. French // Chem. Immunol. Allergy. 2012. Vol. 97. P. 149–166.
18. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials / P. Lagace-Wiens, E. Rubinstein // Expert Opin. Drug Saf. 2012. Vol. 11 (3). P. 81–399.
19. Serum sickness like reaction in an 11-year-old boy / D.T. O’Keeffe, R. Cooke // Ir. J. Med. Sci. 2011. Vol. 180 (2). P. 605–606.
20. Overview of penicillin allergy / C. Chang, M.M. Mahmood, S.S. Teuber [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2012. Vol. 43 (1–2). P. 84–97.
21. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system / P.R. Criado, J. Avancini, C.G. Santi [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. 2012. Vol. 14 (9). P. 577–882.
22. Macrolides allergy / L. Araujo, P. Demoly // Curr. Pharm. Des. 2008. Vol. 14 (27). P. 2840–2862.
23. Hypersensitivity reactions to quinolones / N. Blanca-Lopez, I. Andreu, M.J. Torres // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. 2011. Vol. 11 (4). P. 285–291.
24. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics / W. Chantachaeng, L. Chularojanamontri, K. Kulthanan [et al.] // Asian. Pac. J. Allergy. Immunol. 2011. Vol. 29 (3). P. 284–289.
25. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 649 с.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник современной клинической медицины», Том 6, вып. 3, 2013 г., стр. 60–67.

Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме



Авдеев С.Н.

Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, г. Москва

Новый ингалятор Спирива Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами. Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации. У больных с плохо контролируемой бронхиальной астмой, несмотря на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами длительного действия, добавление к терапии Спиривы Респимат позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и снизить риск развития тяжелых обострений астмы.

Значение тиотропия бромида для терапии ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным ряда недавно проведенных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у пациентов старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ занимает 4-е место в мире среди ведущих причин смерти: ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн. человек, что составляет 4,8% в

структуре смертности [1]. Экономические расходы на больного ХОБЛ в 3 раза выше, чем на больного бронхиальной астмой. Наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ [1]. Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летального исхода [1, 2]. Препаратами первой линии терапии большинства пациентов с ХОБЛ признаны длительно действующие бронходилататоры [1], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является действующий антихолинергический препарат (АХП) тиотропия бромид [4, 5].

К достоинствам тиотропия бромида относятся его селективность по отношению к M_1 - и M_3 -

рецепторам и длительное действие. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки [4–6]. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают приверженность больных терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения (ипратропий, салметерол и др.), и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии [7–10]. Тиотропия бромид оказался первым препаратом, положительное влияние которого на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизирован-



ных контролируемых исследованиях (РКИ) [11, 12]. Положительная динамика легочных функциональных параметров на фоне терапии тиотропия бромидом сопровождалась улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема короткодействующих бронходилататоров. У больных, принимавших тиотропия бромид, было меньше обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до первого обострения, снижалось число госпитализаций [6].

В глобальном четырехлетнем исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium) впервые были получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия бромида – было достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13% ($p < 0,05$) [13]. Длительная терапия тиотропием не только не повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, но даже снижала его (относительный риск (ОР) 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,95). Кроме того, как показали результаты исследования, у больных со 2-й стадией ХОБЛ, у «наивных» больных (ранее не принимавших никакой терапии) и у больных моложе 50 лет прием тиотропия бромида уменьшает скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁), то есть замедляет прогрессирование ХОБЛ [14–16]. Прием тиотропия бромида позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,92).

Подавляющее большинство исследований тиотропия бромида было выполнено с устройством доставки в виде дозированного порошкового

ингалятора (ДПИ) ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). 19 февраля 2015 года в Казахстане был зарегистрирован новый препарат – Спирива Респимат, кардинальным отличием которого от Спиривы ХандиХалер является устройство доставки препарата – ингалятор Респимат. Как известно, залогом успешной ингаляционной терапии служат не только свойства лекарственного средства, но и выбор оптимальной системы его доставки. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. С этой точки зрения новый ингалятор Респимат действительно представляет собой шаг вперед в области ингаляционной терапии [17].

Основные характеристики ингалятора Респимат

В основе ингалятора Респимат (Respimat soft mist inhaler) лежит форсированное прохождение лекарственного раствора через серию каналов, которые сходятся к двум выпускным отверстиям – соплам (рис. 1 и 2), создающим две жидкостные струи, при столкновении которых и образуется лекарственный аэрозоль [18, 19]. Для активации устройства основание поворачивают на 180 градусов до щелчка, что приводит к сжатию пружины и продвижению капиллярной трубки с односторонним клапаном картриджа с раствором. Таким образом жидкость нагнетается в дозирующую камеру (рис. 1). При нажатии на кнопку пружина высвобождается и проталкивает капиллярную трубку к так называемому

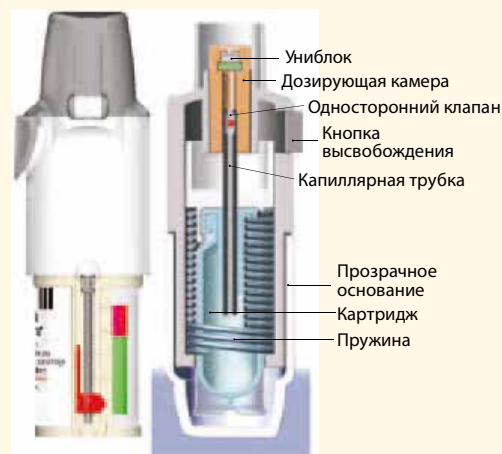


Рисунок 1. Респимат: внешний вид и схема устройства



Рисунок 2. Схема устройства униблока в ингаляторе Респимат

униблоку (рис. 1 и 2), закрывая односторонний клапан и поворачивая капиллярную трубку к поршню, тем самым начиная продвигать раствор через униблок. Далее лекарственный раствор продавливается через микроканалы, которые сходятся к двум зеркальным выпускным отверстиям. При выходе из них жидкостные струи сталкиваются под определенным углом, в результате чего образуется лекарственный аэрозоль.

Ингалятор Респимат имеет компактный дизайн и снабжен цифровым счетчиком доз (рис. 1). Стрелка счетчика подходит к красной зоне, когда препарата в ингаляторе остается приблизительно на неделю [18]. После активации заданного числа доз (в препарате Спирива Респимат 60 доз) механизм блокируется и дальнейшее использование ингалятора становится невозможным.

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Оптимальный аэродинамический диаметр аэрозольных частиц находится в диапазоне от 1 до 5 мкм. Частицы диаметром <1 мкм обычно не оседают в дыхательных путях (ДП) и выдыхаются, а частицы >5 мкм оседают в верхних ДП (ротоглотке). Приблизительно около 75% аэрозольных частиц, продуцируемых Респиматом, имеют средний аэродинамический диаметр ≤5,8 мкм и ≤5% – средний аэродинамический диаметр ≤1 мкм [19, 20].

На эффективность доставки лекарственных аэрозолей в нижние ДП существенное влияние оказывает депозиция препарата в ингаляционном устройстве и на задней стенке ротоглотки, что происходит благодаря баллистическим эффектам аэрозоля и турбулентной дисперсии [21–25]. Координация между активацией устройства и ингаляцией аэрозоля зависит от скорости аэрозольного облака и времени его существования. Улучшить доставку аэрозольного препарата в нижние ДП можно за счет создания более длительно существующего аэрозольного облака [26]. D. Hochrainer и соавт. измерили скорость струи аэрозоля на расстоянии 10 см от выхода 3 различных ингаляторов – дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с фреоновым наполнителем, ДАИ с гидрофторалканом и Респимата. Оказалось, что скорость струи аэрозоля составляет 5,6, 2,4 и 0,8 м/с. соответственно [27]. В этом же исследовании с помощью видеорегистрации было показано, что длительность суще-

ствования аэрозольного облака при использовании данных ингаляторов составляет 0,15, 0,21 и 1,45 с. соответственно (рис. 3) [27]. Таким образом, ингалятор Респимат создает медленное скоростное облако аэрозоля, которое существует в 7–10 раз дольше, чем облако, создаваемое ДАИ. Невысокая скорость аэрозольных частиц, выходящих из Респимата, способствует улучшению захвата частиц во время ингаляционного маневра пациента, их повышенной доставке в нижние ДП, а также снижению ротоглоточной депозиции.

Сцинтиграфические исследования продемонстрировали более высокую легочную и меньшую ротоглоточную депозицию препаратов при использовании Респимата по сравнению с дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ) и ДАИ со спейсером и без него [28–32]. В исследовании со здоровыми добровольцами S.P. Newman и соавт. показали, что легочная депозиция флунизолида или фенотерола при использовании Респимата составляет 39,2–44,6%, в то время как ротоглоточная депозиция только 26,2–39,9% (рис. 4) [29, 30]. В этих же исследованиях легочная депозиция лекарственных препаратов при их ингаляции с помощью ДАИ без спейсера составила 11,0–15,3%, а при использовании ДАИ со спейсером – 9,9–28% (рис. 4) [29, 30]. В другом исследовании сравнивали депозицию будесонида, ингалируемого с помощью Респимата и Турбухалера: легочная депозиция препарата составила 51,6 и 28,5% соответствен-

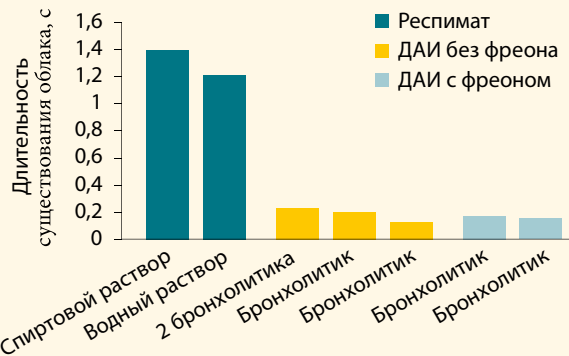


Рисунок 3. Длительность существования аэрозольного облака при использовании Респимата и ДАИ [27]

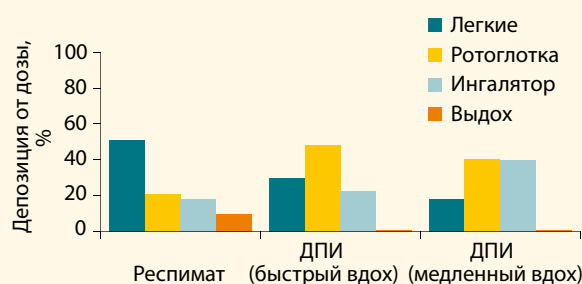


Рисунок 4. Депозиция ингаляционных препаратов при использовании Респимата и ДПИ [28, 30]

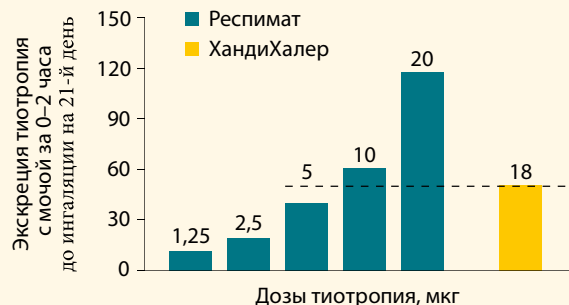


Рисунок 5. Сравнение разных доз тиотропия при использовании Респимата и ХандиХалера [32]

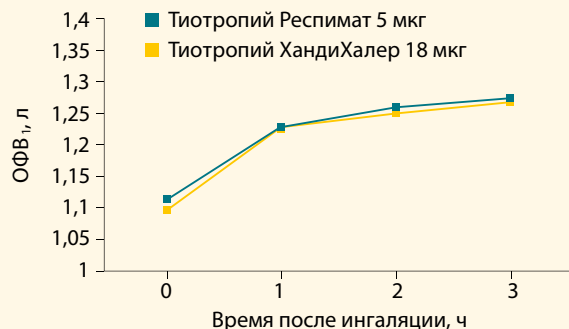


Рисунок 6. Изменения ОФВ1 после ингаляции тиотропием в виде Спиривы Респимат (5 мкг) и Спиривы ХандиХалер (18 мкг) [33]

Таблица 1. Сравнение тиотропия Респимат и плацебо: первичные конечные точки [39]

Первичные конечные точки	Δ Тиотропий Респимат 5 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – 5 мкг
ОФВ ₁ перед приемом препарата, л*	0,127** (0,101–0,153)	0,150** (0,124–0,175)	0,023 (-0,002–0,048)
Качество жизни по шкале SGRQ, общая оценка, баллы	-3,5** (-4,9--2,1)	-3,8** (-5,3--2,4)	-0,4 (-1,7–1,0)
Одышка по шкале TDI, баллы	1,05** (0,73–1,38)	1,05** (0,73–1,38)	0,02 (-0,29–0,34)

* Изменения по сравнению с исходными значениями. ** $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо-контролем.

Примечание. Все данные в различиях лечения через 48 недель.

но, а ротоглоточная – 19,3 и 49,3% соответственно [31].

Дозы тиотропия бромид при использовании Спиривы Респимат

Поскольку ингаляционное устройство Респимат наиболее эффективно по сравнению со всеми известными портативными устройствами доставки (ДАИ и ДПИ), логично было бы предположить, что при использовании Респимата потребуются уменьшение традиционных доз препаратов, используемых с другими ингаляторами. Действительно, сегодня рекомендуемая доза тиотропия бромид при использовании Респимата – 5 мкг (при использовании Спиривы ХандиХалер – 18 мкг). Новая доза была определена в ходе нескольких исследований «доза – ответ». В многоцентровом РКИ с участием 202 пациентов с ХОБЛ в параллельных группах в течение 3 недель сравнивали 5 доз тиотропия бромид, ингалируемого через Респимат (1,25, 2,5, 5, 10 и 20 мкг), 1 традиционную дозу тиотропия бромид, ингалируемого через ХандиХалер (18 мкг), и плацебо [32]. Первичной конечной точкой исследования был показатель предбронхо-

дилатационного (trough) ОФВ₁ на 21-й день терапии. Эффективность лечения дозами тиотропия бромид 5 и 20 мкг через Респимат и 18 мкг через ХандиХалер достоверно отличалась от таковой в группе плацебо-контроля. При этом по влиянию на параметры функции внешнего дыхания дозы тиотропия, ингалируемого через Респимат, 5 мкг и тиотропия, ингалируемого через ХандиХалер, 18 мкг максимально соответствовали друг другу. Кроме того, по другому индексу – экскреции тиотропия бромид с мочой за 0–2 часа до ингаляции на 21-й день – данные дозы тиотропия, назначенные с помощью различных ингаляторов, были практически эквивалентны (рис. 5).

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, в котором 134 пациента с ХОБЛ (средний возраст 70 лет, средний ОФВ₁ 43%) в течение 21 дня принимали либо Спириву Респимат в дозе 5 мкг, либо Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг, была показана полная эквивалентность данных доз тиотропия бромид как в отношении процента улучшения функциональных легочных показателей (рис. 6), так и в отношении влияния

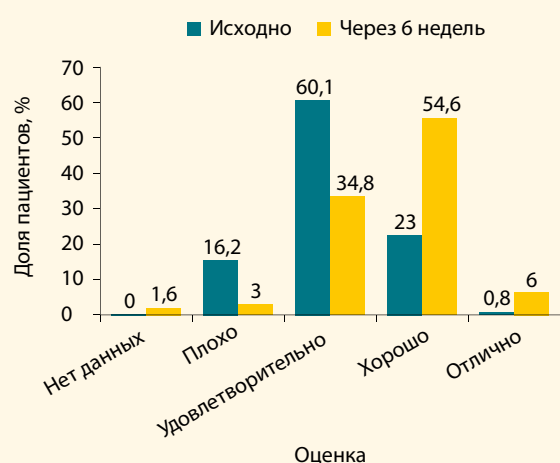


Рисунок 7. Физическая активность пациентов с ХОБЛ при приеме Спиривы Респимат [41]

на плазменные концентрации тиотропия в первые 3 часа после ингаляции [33]. Поэтому при назначении препарата Спирива Респимат рекомендовано использовать дозу 5 мкг в сутки (то есть 2 последовательные ингаляции по 2,5 мкг в сутки).

Клиническая эффективность Спиривы Респимат

К настоящему времени опубликованы результаты пяти РКИ, в ходе которых изучали эффективность Спиривы Респимат в течение не менее 12 недель [34–38]. В совокупности в этих исследованиях участвовали 6522 пациента с ХОБЛ. Из них 3686 получали терапию Спиривой Респимат (2839 пациентов в дозе 5 мкг/сут. и 847 – 10 мкг/сут.) и 2836 – плацебо. Два исследования продолжались 12 недель [34, 35], три – 1 год [36–38].

Полученные данные еще раз подтвердили высокую эффективность тиотропия бромид [5].

Во всех исследованиях по влиянию на функциональные легочные показатели Спирива Респимат в дозах 5 и 10 мкг существенно превосходил плацебо и был сравним с ипратропием в первые часы после ингаляции. Обе дозы тиотропия бромид в долгосрочных исследованиях приводили к достоверному

и клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и снижению одышки по шкале интенсивности одышки (Transition Dyspnea Index – TDI) [39] (табл. 1).

Кроме того, терапия Спиривой Респимат приводила к выраженному уменьшению числа всех

обострений ХОБЛ на 31%, а тяжелых обострений, приводящих к госпитализации пациентов, – на 27% [40]. Таким образом, Спирива Респимат значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации.

В открытом наблюдательном исследовании с участием 1230 больных ХОБЛ было показано, что терапия Спиривой Респимат в дозе 5 мкг в течение 6 недель приводит к значительному улучшению физической активности пациентов. Был отмечен значительный прирост баллов по шкале «физическое

Таблица 2. Наиболее распространенные нежелательные явления при использовании Спиривы Респимат [40]

	Группа тиотропия* (n=1952)	Контрольная группа* (n=1965)	Отношение рисков (95% ДИ)**
Длительность лечения, среднее количество дней	308,5 (85,9)	299,5 (97,2)	–
Любые нежелательные явления	1369 (155,6)	1361 (157,4)	0,99 (0,92, 1,07)
<i>Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥3% пациентов</i>			
Обострение ХОБЛ	641 (44,1)	759 (56,8)	0,78 (0,70–0,86)
Назофарингит	157 (9,16)	151 (8,95)	1,02 (0,82–1,28)
Одышка	136 (7,83)	152 (9,02)	0,87 (0,69–1,09)
Инфекция дыхательных путей	124 (7,13)	144 (8,51)	0,84 (0,66–1,07)
Кашель	124 (7,13)	108 (6,31)	1,13 (0,87–1,46)
Бронхит	67 (3,79)	95 (5,52)	0,69 (0,50–0,94)
Пневмония	65 (3,65)	74 (4,25)	0,86 (0,62–1,20)
Продуктивный кашель	60 (3,38)	61 (3,52)	0,96 (0,67–1,37)
Сухость во рту	60 (3,41)	27 (1,54)	2,21 (1,41–3,49)

* В скобках указана частота на 100 пациенто-лет.

** Группа тиотропия по сравнению с плацебо-контролем.

Таблица 3. Нежелательные явления на фоне терапии Спиривой Респимат [40]

Класс системы органов	Группа тиотропия (n=1952)		Контрольная группа (n=1965)		ОР* (95% ДИ)**
	абс.	ОР	абс.	ОР	
Любые нежелательные явления, приведшие к смерти	52	2,94	38	2,13	1,38 (0,91–2,10)
Общие нарушения	19	1,07	12	0,67	1,60 (0,78–3,29)
Респираторные нарушения (нижние дыхательные пути)	9	0,51	16	0,89	0,57 (0,25–1,28)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	9	0,51	4	0,22	2,27 (0,70–7,37)
Инфекции/паразитарные инвазии	3	0,17	5	0,28	0,61 (0,14–2,53)
Респираторные нарушения (другие)	5	0,28	2	0,11	2,52 (0,49–13,0)
Новообразования	4	0,23	2	0,11	2,02 (0,37–11,0)

* ОР – отношение рисков.

** Группа тиотропия в сравнении с плацебо-контролем.



функционирование» опросника SF-36 (Short Form – 36) на 13,4 балла ($p < 0,001$), а улучшение на 10 баллов было достигнуто у подавляющего большинства пациентов (61,5%) (рис. 7) [41].

Безопасность Спиривы Респимат

Как и другие представители группы АХП, тиотропий традиционно рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов для терапии ХОБЛ [5]. Благоприятный профиль Спиривы ХандиХалер подтвержден многочисленными исследованиями. Новый препарат Спирива Респимат теоретически может иметь еще большую безопасность, поскольку содержит меньшую дозу тиотропия и характеризуется меньшей депозицией в ротоглотке. Это может привести к снижению его системной биодоступности. При анализе наиболее частых нежелательных явлений, зафиксированных в исследованиях Спиривы Респимат, обращает на себя внимание более частое развитие такого нежелательного явления, как сухость во рту – эффекта, специфичного для всех АХП (табл. 2). Однако это нежелательное явление встречается приблизительно в 2 раза реже при использовании Спиривы Респимат, чем Спиривы ХандиХалер [32, 42], что можно объяснить меньшей депозицией препарата в ротоглотке при ингаляции через Респимат.

В исследовании U. Feifel и соавт. при использовании очень высоких доз Спиривы Респимат (до 32 мкг/сут.) были отмечены лишь легкие антихолинергические побочные эффекты (сухость слизистых оболочек) [43]. В этом же исследовании для изучения побочных эффектов со стороны глаз добровольцам проводили закапывание раствора тиотропия в глаза. При этом не отмечалось изменений диаметра зрачка, зрачковых рефлексов, внутриглазного давления или аккомодации, то есть при случайном попадании препарата из ингалятора Респимат в глаза развитие каких-либо нежелательных явлений маловероятно.

R. Hodder и соавт. провели специальный анализ 12-месячных исследований Спиривы Респимат с участием в общей сложности 1990 больных ХОБЛ с целью выявления парадоксальной бронхоконстрикции при использовании этого препарата [44]. В проанализированных исследованиях не было ни одного указания на развитие парадоксального бронхоспазма, 21 (1,1%) больной отмечал необходимость использования быстродействующих бронхолитиков или развитие дыхательного дискомфорта и 6 (0,3%) пациентов – дискомфорт, требовавший приема быстродействующего бронхолитика. При этом данные нежелательные эффекты наблюдались и в группе плацебо. Таким образом, парадоксальная бронхоконстрикция маловероятна при терапии Спиривой Респимат. В течение последних 3 лет ведутся бурные дискуссии по поводу сердечно-сосудистой безопасности Спиривы Респимат [45–49]. После проведенного совокупного анализа 2 сходных по дизайну годичных исследований E. Vateman и соавт. отметили, что число летальных исходов от любых причин среди больных, принимавших Спириву Респимат, было несколько выше – 2,4 и 2,7% (при приеме 5 и 10 мкг тиотропия соответственно) – по сравнению с пациентами группы плацебо (1,6%) [39]. Однако данные различия не были статистически значимыми. Существует ли прямая связь между повышенной летальностью, или имеет место простое совпадение (тем более что летальность в данных исследованиях не выше или даже ниже, чем в других исследованиях эффективности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ)? Интересно, что в данных исследованиях причиной смерти стали не только сердечно-сосудистые заболевания, но и злокачественные новообразования (табл. 3). Учитывая продолжительность исследований (1 год), можно смело утверждать об отсутствии биологической вероятности взаимосвязи между применением Спиривы Респимат и развитием опухолей. Достаточно

широкий резонанс вызвали результаты мета-анализа S. Singh и соавт., основанного на данных пяти РКИ, в которых изучали эффективность Спиривы Респимат у 6522 пациентов с ХОБЛ [48]. Авторы пришли к заключению, что применение Спиривы Респимат приводит к достоверному повышению риска летальности (ОР 1,52; 95% ДИ 1,06–2,16; $p = 0,02$). При этом и доза тиотропия 10 мкг (ОР 2,15; 95% ДИ 1,03–4,51; $p = 0,04$), и доза тиотропия 5 мкг (ОР 1,46; 95% ДИ 1,01–2,10; $p = 0,04$) ассоциировались с повышенным риском летального исхода. В выводах был приведен показатель «число больных, которых необходимо пролечить» (number needed to treat – NNT) в течение года, чтобы получить 1 летальный исход, – 124 пациента (95% ДИ 52–5682). Объясняя возможную ассоциацию терапии Спиривой Респимат с повышенной летальностью, исследователи предположили, что ингалятор Респимат, обеспечивая лучшую депозицию тиотропия в легких, приводит к его повышенной концентрации в системном кровотоке (то есть повышению системной биодоступности), что в свою очередь увеличивает риск развития аритмических событий. Однако с точки зрения фармакокинетики данное объяснение маловероятно. Сравнение плазменных концентраций тиотропия после ингаляции через Респимат и после ингаляции через ХандиХалер в дозах 5 и 18 мкг соответственно продемонстрировало, что их пиковые концентрации и площади под концентрационными кривыми (AUC) практически идентичны [20, 33].

В исследовании, результаты которого были представлены на конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) в 2013 г., сравнивали фармакокинетические свойства тиотропия в дозах 1,25, 2,5 и 5 мкг, ингалируемого с помощью устройства Респимат, и тиотропия в дозе 18 мкг, ингалируемого через ХандиХалер [50]. В данное многоцентровое перекрестное плацебо-контролируемое

исследование с двойным слепым дизайном было включено 154 пациента с ХОБЛ. Каждый из пяти этапов терапии занимал 4 недели, первичной конечной точкой исследования стала пиковая концентрация препарата ($C_{max,ss}$) и площадь концентрационной кривой в течение 6 часов после ингаляции препарата ($AUC_{0-6h,ss}$). Как показало данное исследование, тиотропий быстро абсорбировался со слизистых оболочек. При этом не было отмечено отличий между устройствами и медиана достижения максимальной концентрации $t_{max,ss}$ составляла 5–7 минут после ингаляции (рис. 8). Фармакокинетический профиль Спиривы Респимат был пропорционален используемым дозам препарата (1,25, 2,5 и 5 мкг). Биодоступность дозы Спиривы Респимат 5 мкг оказалась несколько меньше, чем дозы Спиривы ХандиХалер 18 мкг. Среднее соотношение между данными дозами, ингалируемыми через Респимат и ХандиХалер (P5/XX18), составили 81% (90% ДИ 73–89%) для $C_{max,ss}$ и 76% (90% ДИ 70–82%) для $AUC_{0-6h,ss}$, что указывает на более низкую системную экспозицию к тиотропию

при использовании Респимата. V.J. Lipworth и P.M. Short, комментируя результаты мета-анализа, проведенного S. Singh и соавт., отметили, что полученным данным вряд ли можно доверять, поскольку они основаны на исследованиях, в которых летальные исходы не являлись конечными точками, и 95% ДИ имеет просто огромный размах – 52–5682 пациента [49]. С учетом данных, демонстрирующих снижение сердечно-сосудистых событий при терапии Спиривой ХандиХалер, с одной стороны, и их повышение при терапии Спиривой Респимат – с другой, авторы комментария квалифицировали

саму возможность развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения Спиривы Респимат как отсутствие биологического правдоподобия (англ. a lack of biological plausibility). Тем более что увеличение сердечно-сосудистых событий как следствие приема Спиривы Респимат невозможно объяснить с точки зрения повышенной системной биодоступности препарата.

Более надежные данные о безопасности Спиривы Респимат представлены в недавно опубликованном

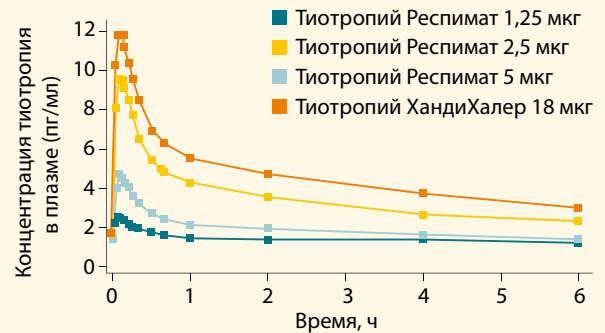


Рисунок 8. Средние концентрации тиотропия в плазме при его назначении через ХандиХалер (18 мкг) или Респимат (1,25, 2,5 или 5 мкг) в течение 4 недель у пациентов с ХОБЛ [50]

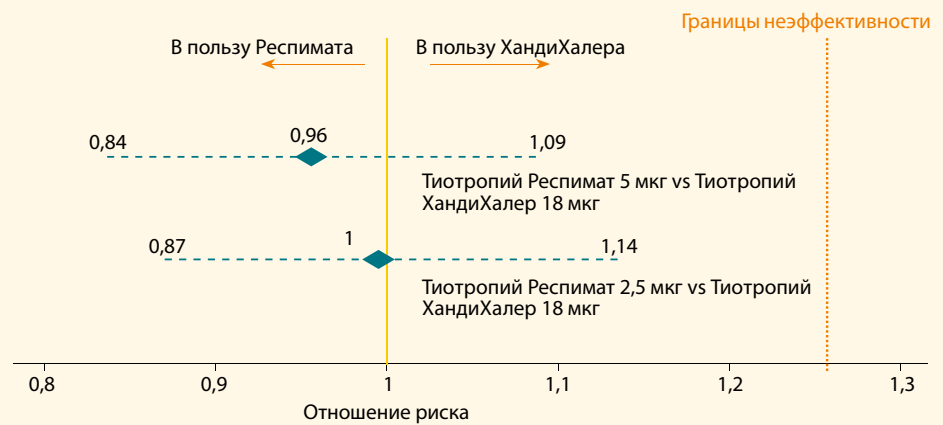


Рисунок 9. Летальность от любых причин у пациентов с ХОБЛ во время терапии препаратами тиотропия [51]

Таблица 4. Летальность от всех причин при терапии препаратами тиотропия [51]

Параметр	Группа терапии			Межгрупповое сравнение	
	Тиотропий Респимат 2,5 мкг (n=5730)	Тиотропий Респимат 5 мкг (n=5711)	Тиотропий ХандиХалер 18 мкг (n=5694)	Респимат 5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)	Респимат 2,5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)
Летальность во время наблюдения, абс. (%)	440 (7,7)	423 (7,4)	439 (7,7)	0,96 (0,84–1,09)	1,0 (0,87–1,14)
Частота событий на 100 пациентов в год	3,35	3,22	3,36	–	–
Летальность во время терапии, абс. (%)	359 (6,3)	326 (5,7)	357 (6,3)	0,91 (0,79–1,06)	1,0 (0,86–1,16)



крупнейшем на данный момент исследовании в области ХОБЛ – рандомизированном двойном слепом исследовании TIOSPIR (The Tiotropium Safety and Performance in RespiMat Trial) [51].

Исследование TIOSPIR включало 17 135 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ 48%), которые на протяжении в среднем 2,3 года принимали Спириву Респимат в суточных дозах 2,5 или 5 мкг или Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск летального исхода и риск развития 1-го обострения ХОБЛ, также изучалась сердечно-сосудистая безопасность препаратов, включая оценку безопасности у пациентов со стабильными заболеваниями сердца (среди них 15,2% больных имели ишемическую болезнь сердца, 6% – постинфарктный кардиосклероз, 10,6% – аритмии).

Исследование показало, что длительная терапия Спиривой Респимат не отличается от терапии Спиривой ХандиХалер по риску летальных исходов (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,96; 95% ДИ 0,84–1,09; для тиотропия в дозе 2,5 мкг ОР 1,00; 95% ДИ 0,87–1,14) (рис. 9, табл. 4) и по риску развития 1-го обострения (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,98; 95% ДИ 0,93–1,03) (рис. 10). Число летальных исходов и больших сердечно-сосудистых событий было сходным во всех трех группах терапии тиотропием.

Таким образом, результаты глобального исследования TIOSPIR практически завершают многолетнюю дискуссию о возможных сердечно-сосудистых рисках терапии ХОБЛ Спиривой Респимат, ясно продемонстрировав, что новый препарат обладает хорошим профилем безопасности.

Спирива Респимат в ступенчатой терапии неконтролируемой bronхиальной астмы у взрослых

У многих больных бронхиальной астмой (БА) низкие и средние дозы ингаляционных глюкокорти-

костероидов (ИГКС) не позволяют достичь адекватного контроля над заболеванием. Поэтому требуется дополнительное назначение бета-2-агонистов длительного действия (ДДБА), антагонистов рецепторов лейкотриенов или повышение дозы ИГКС. Эффективность короткодействующих АХП (ипратропия) для базисной терапии БА не доказана, а эффективность тиотропия изучалась лишь в нескольких исследованиях. S.P. Peters и соавт. в двойном слепом перекрестном рандомизированном исследовании TALC (Tiotropium bromide as an Alternative to increased inhaled glucocorticoid in patients inadequately controlled on a Lower dose of inhaled Corticosteroid) провели сравнение дополнительной терапии тиотропием, удвоения дозы ИГКС и дополнительной терапии ДДБА у пациентов с БА, неадекватно контролируемой монотерапией ИГКС [52]. Данная работа продемонстрировала, что у пациентов с неадекватным контролем БА при монотерапии ИГКС добавление тиотропия более эффективно, чем удвоение дозы ИГКС. Улучшение функции легких на фоне лечения тиотропием сопровождалось уменьшением симптомов и увеличением числа дней контролируемой БА. Недавно были получены новые данные о роли терапии тиотропием у больных с плохо контролируемой БА. В двух сходных по дизайну рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучали эффективность дополнительной терапии тиотропием (в дозе 5 мкг в сутки через ингаляционное устройство Респимат) у больных БА, уже получавших ИГКС и ДДБА [53]. В качестве основных критериев эффективности были выбраны функциональные легочные параметры и число обострений. Исследование продолжалось 48 недель. До включения в исследование у всех больных были отмечены симптомы заболевания, ОФВ₁ был менее 80% от должных значений, и пациенты в предшествующий год имели как минимум одно обострение БА. В исследованиях в общей сложно-

сти участвовало 912 пациентов с БА (средний возраст 53 года, средний ОФВ₁ 62%).

Через 24 недели от начала терапии в обоих исследованиях изменение пикового ОФВ₁ от исходного уровня было более выраженным у больных, получавших дополнительную терапию тиотропием, различие по ОФВ₁ между группами составило 86±34 мл (p=0,01) и 154±32 мл (p<0,001) в исследованиях 1 и 2 соответственно (рис. 11). Прирост ОФВ₁ измеренного до ингаляции бронхолитика (trough ОФВ₁), в группах терапии тиотропием составил 88±31 мл (p=0,01) и 111±30 мл (p<0,001) соответственно. Несмотря на то что улучшение ОФВ₁ было относительно небольшим (<10%), изменения были достигнуты у пациентов, имевших фиксированное ограничение воздушного потока и уже получавших длительно действующие бронходилататоры. Кроме того, дополнительная терапия тиотропием привела к снижению общего числа тяжелых обострений БА на 21% (ОР 0,79; p=0,03) и удлинению времени до первого обострения (282 против 226 дней) (рис. 12). Уменьшение риска тяжелых обострений было значимым по данным post hoc анализа, число больных, которых необходимо пролечить (NNT) для того, чтобы предотвратить одно обострение в течение 48 недель, составило 15. В проведенных исследованиях нежелательные явления и серьезные нежелательные явления одинаково часто встречались в обеих группах сравнения. Сухость во рту, типичный побочный эффект для всего класса АХП, была отмечена менее чем у 2% пациентов и чаще наблюдалась при приеме тиотропия (8 против 3 пациентов). Эффекты, достигнутые при добавлении тиотропия к стандартной терапии у пациентов с БА, должны быть рассмотрены через призму достижения дополнительных преимуществ на фоне наиболее принятой терапии БА. Так, добавление антагонистов рецепторов лейкотриенов и ксантинов к терапии ИГКС/

ДДБА обычно не сопровождается какими-либо значительными положительными эффектами, терапия системными ГКС ассоциирована с тяжелыми побочными эффектами, а терапия омализумабом подходит только для очень ограниченной когорты пациентов (IgE-зависимая астма).

Мнение пациента об ингаляторе Респимат

С точки зрения врача, выбор ингаляционного устройства для терапии определяется множеством факторов, таких как лекарственное вещество, доказанная клиническая эффективность, простота использования ингалятора, экономические аспекты терапии. Кроме того, среди этих факторов важное место занимает отношение пациента к устройству. Достоинством ингаляционного устройства Респимат является простая ингаляционная техника [54]. Приемлемая ингаляционная техника при использовании Респимата достигается у 96–98% пациентов всего лишь после первых пяти ингаляций через устройство [55]. Другое преимущество Респимата – хорошая координация «больной – ингалятор» – обеспечивает высокую доставку препарата в дыхательные пути даже у нетренированного пациента. В исследовании P. Brand и соавт. легочная депозиция препарата при ингаляции через Респимат у больных ХОБЛ составила 37% до обучения ингаляционной технике и 53% – после обучения (рис. 13) [56]. В противоположность этому в

том же исследовании лучшие показатели легочной депозиции при ингаляции через безрефлексный ДАИ после тренировки составляли 21% [56]. Среди множества исследований, посвященных оценке различных устройств доставки пациентами, можно найти любые результаты в пользу того или иного ингалятора, однако чаще в данных исследованиях использовались произвольные опросники, которые не учитывали основ психометрического тестирования [57]. Поэтому особое внимание привлекают исследования, в которых использовались более совершенные инструменты, например опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ) – практичный, валидизированный, надежный и чувствительный инструмент для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству [58]. В исследовании W. Schurmann и соавт., включавшем 224 больных ХОБЛ и БА, с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений пациентов при применении ингаляторов Респимат и ДАИ [55]. Исследование продемонстрировало, что подавляющее большинство пациентов (81%) предпочли ингалятор Респимат и хотели бы его применять в дальнейшем [55]. Среднее число баллов для 13 из 15 вопросов по опроснику PASAPQ было значительно выше для оценки Респимата по сравнению с оценкой ДАИ ($p < 0,05$). Респимат также продемонстрировал превосходство перед ДАИ по

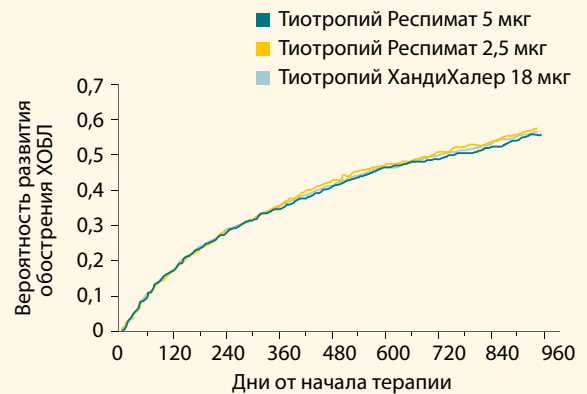


Рисунок 10. Время до развития первого обострения при терапии пациентов с ХОБЛ препаратами тиотропия [51]

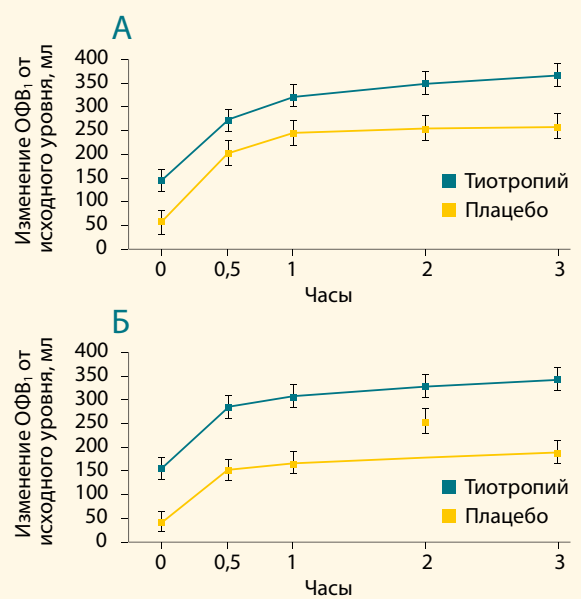


Рисунок 11. Изменение ОФВ1 при добавлении тиотропия к терапии ИГКС/ДДБА (А – исследование 1; В – исследование 2) [53]

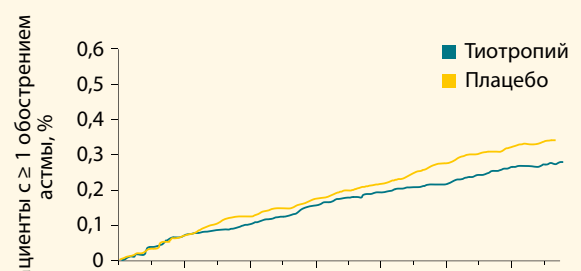


Рисунок 12. Снижение числа тяжелых обострений астмы при добавлении к терапии ИГКС/ДДБА тиотропия [53]

общему баллу по шкале PASAPQ ($p < 0,001$).

В двух других похожих по дизайну исследованиях, включавших 152 и 150 больных ХОБЛ и БА, при помощи опросника PASAPQ сравнивали предпочтения пациентов при использовании Респимата и ДПИ (Мультидиска и Турбухалера) [59, 60]. Общее



предпочтение Респимату отдали 74 и 64% больных, Турбухалеру – 17%, Мультидиску – 34%. В обоих исследованиях общее число баллов по шкале PASAPQ для Респимата было существенно выше, чем для ДПИ ($p < 0,001$) (рис. 14). Еще в одном крупном открытом исследовании с участием 1230 пациентов с ХОБЛ, получавших терапию тиотропием через Респимат на протяжении 6 недель, на вопрос об удовлетворенности терапией 77% больных дали ответ «удовлетворен» или «очень удовлетворен» [41].

И наконец, в небольшом исследовании из реальной практики, посвященном оценке эффектов перевода пациентов с ХОБЛ со Спиривы ХандиХалер на Спириву Респимат, в пользу нового ингалятора высказались 72% больных [42].

Заключение

На основании данных, приведенных в обзоре, можно сделать следующие выводы.

Новый ингалятор Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию

«больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами. Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации.

У пациентов с ХОБЛ данные по нежелательным явлениям, связанным с терапией Спиривой Респимат, согласуются с известным профилем безопасности Спиривы ХандиХалер.

Препарат Спирива Респимат обладает хорошим профилем безопасности, не отличающимся от препарата Спирива ХандиХалер. Подтверждение тому – результаты глобального исследования TIOSPIR.

У больных с плохо контролируемой БА, несмотря на терапию ИГКС и ДДБА, добавление к терапии Спиривы Респимат позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и снизить риск развития тяжелых обострений астмы. ■

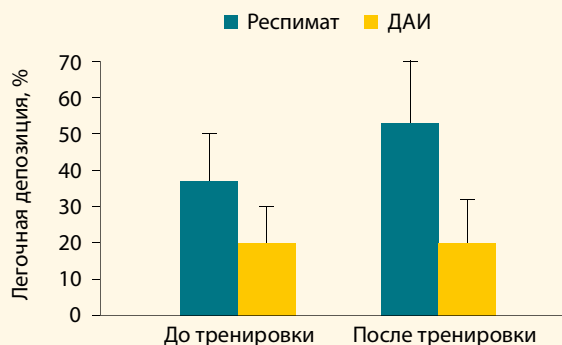


Рисунок 13. Влияние тренировки на легочную депозицию при использовании Респимата и ДАИ [56]

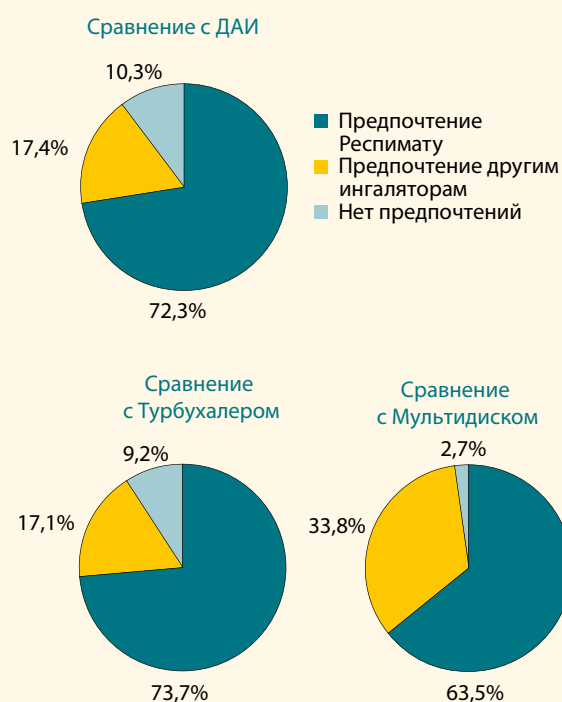


Рисунок 14. Предпочтение пациента при использовании Респимата и других ингаляторов [59, 60]

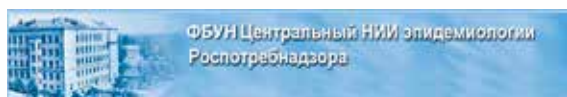
Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2013 report is available on www.goldcopd.com.
2. Celli B.R., MacNee W., ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. №6. P. 932–946.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. 2007. Vol. 370. №9589. P. 741–750.
4. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacotherapy. 2003. Vol. 23. №2. P. 183–189.
5. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. Vol. 8. P. 117–125.
6. Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety // Curr. Opin. Pulm. Med. 2010. Vol. 16. №2. P. 97–105.
7. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol // Chest. 2002. Vol. 122. №1. P. 47–55.

8. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr>s treatment with tiotropium // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. №2. P. 209–216.
9. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. №2. P. 217–224.
10. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD // Thorax. 2003. Vol. 58. №5. P. 399–404.
11. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes // Chest. 2003. Vol. 124. №5. P. 1743–1748.
12. O'Donnell D.E., Fltge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. №6. P. 832–840.
13. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. №15. P. 1543–1554.
14. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374. №9696. P. 1171–1178.
15. Troosters T., Celli B., Lystig T. et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 36. №1. P. 65–73.
16. Morice A.H., Celli B., Kesten S. et al. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT) // Respir. Med. 2010. Vol. 104. №11. P. 1659–1667.
17. Panos R.J. Efficacy and safety of eco-friendly inhalers: focus on combination ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. Vol. 8. P. 221–230.
18. Dalby R.N., Eicher J., Zierenberg B. Development of Respimat(®) Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders // Med. Devices (Auckl.). 2011. Vol. 4. P. 145–155.
19. Dalby R., Spallek M., Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler // Int. J. Pharm. 2004. Vol. 283. №1–2. P. 1–9.
20. Van Noord J.A., Smeets J.J., Creemers J.P. et al. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel «soft mist» inhaler. a randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients // Respiration. 2000. Vol. 67. №6. P. 672–678.
21. Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Byron P.R. Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data // Aerosol. Sci. Technol. 2007. Vol. 41. P. 952–973.
22. Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Xi J. Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth-throat geometry // J. Aerosol. Sci. 2008. Vol. 39. P. 572–591.
23. Newman S.P., Pavia D., Moren F. et al. Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract // Thorax. 1981. Vol. 36. №1. P. 52–55.
24. Newman S.P. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy // Chest. 1985. Vol. 88. №2. Suppl. P. 152S–160S.
25. Stein S.W., Gabrio B.J. Understanding throat deposition during cascade impactor testing // Respiratory drug delivery. VII / Ed. by R.N. Dalby, P.R. Byron, S.J. Farr, J. Peart. Raleigh, NC: Serentec Press, 2000. P. 573–576.
26. Longest P.W., Hindle M. Quantitative analysis and design of a spray aerosol inhaler. Part 1: effects of dilution air inlets and flow paths // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2009. Vol. 22. №3. P. 271–283.
27. Hochrainer D., Holz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers // J. Aerosol. Med. 2005. Vol. 18. №3. P. 273–282.
28. Khachikian D. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives Ipratropium/Albuterol (Combivent® Respimat®) Abbreviated Review 2012. Available from: [http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol\(CombiventRespimat\).doc](http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol(CombiventRespimat).doc) Accessed February 12, 2013.
29. Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. et al. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer // J. Pharm. Sci. 1996. Vol. 85. №9. P. 960–964.
30. Newman S.P., Brown J., Steed K.P. et al. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices // Chest. 1998. Vol. 113. №4. P. 957–963.
31. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler // J. Aerosol. Med. 2005. Vol. 18. №3. P. 264–272.
32. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2007. Vol. 2. №4. P. 559–565.
33. Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y. Tiotropium 5 microg via Respimat and 18 microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients // Respir. Med. 2010. Vol. 104. №2. P. 228–236.
34. ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00239473. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00239473>.
35. ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00240435. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00240435>.

Полный список литературы находится в редакции
 Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 18/2014, стр. 16–26.

Клинический случай развития туберкулеза под маской обострения хронического бронхита



Руженцова Т.А.
ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва

В статье представлен случай запоздалой диагностики туберкулеза, развившегося на фоне хронического бронхита, у мужчины 67 лет.

Туберкулез нередко диагностируется запоздало, особенно у лиц с выраженными фоновыми изменениями легких. Развивающийся процесс зачастую сложно увидеть при выраженном пневмосклерозе. Специфические клинические симптомы отсутствуют. Кашель, повышение температуры тела, потливость, слабость, плохой аппетит могут наблюдаться при различных заболеваниях, в том числе ранее диагностированных у пациента.

Привожу клинический пример несвоевременного выявления туберкулеза легких.

Мужчина А., 67 лет, обратился к участковому терапевту с жалобами на першение в горле, усиление кашля с небольшим количеством мокроты сероватого цвета, повышение температуры тела до 37,8°C, потливость.

Анамнез настоящего заболевания. Ухудшение самочувствия отмечает в течение 2 дней. Самостоятельно не лечился.

Из анамнеза жизни. Более 10 лет страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, перенес инфаркт миокарда 9 лет назад. Регулярно принимает назначенные препараты. Курит более 50 лет, выкуривает около 20 сигарет в день. В течение примерно 25 лет беспокоит кашель, преимущественно по утрам, с небольшим количеством мокроты. Аллергических реакций не отмечал.

Пенсионер, постоянно проживает в Москве, социально-бытовые условия благополучные. В семье 6 человек, на момент обращения, со слов пациента, инфекционными заболеваниями никто не болеет. В течение нескольких лет неоднократно выезжал в Азербайджан к родственникам, последний раз 2 месяца назад.

При осмотре участковым терапевтом (на 2-й день от момента появления жалоб): состояние удовлетворительное. Температура тела 37,6°C. Кожные покровы немного бледные. Лимфатические узлы увеличены в передне-шейной группе до 1,5 см. Зев умеренно гиперемирован, миндалины не визуализируются. При аускультации легких дыхание жесткое, ослабленное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, 80 ударов в минуту, систолический шум умеренной интенсивности в проекции аор-

тального клапана. Артериальное давление – 145/70 мм рт.ст. Живот мягкий, границы печени в пределах нормы, селезенка не пальпируется. Стул, мочеиспускание – в норме. Менингеальных симптомов нет. Предварительный диагноз: ОРВИ. Назначено орошение горла раствором антисептика (гексорал) 2 раза в день, арбидол 100 мг по 2 капсулы 4 раза в сутки, амброксол 30 мг 3 раза в сутки, теплое питье, эффералган 500 мг при повышении температуры тела более 38°C.

При повторном осмотре участковым терапевтом (на 6-й день от момента появления жалоб): сохраняется выраженная потливость, кашель усилился, температура тела повышается до 39°C. Состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 38,6°C. Кожные покровы влажные. Лимфатические узлы увеличены в передне-шейной группе до 1,5 см. Зев слабо гиперемирован,

миндалины не визуализируются. При аускультации легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, больше справа, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, 84 удара в минуту, систолический шум умеренной интенсивности в проекции аортального клапана. Артериальное давление – 138/68 мм рт.ст. Живот мягкий, границы печени в пределах нормы, селезенка не пальпируется. Стул, мочеиспускание – в норме. Менингеальных симптомов нет. Диагноз: ОРЗ, острая правосторонняя пневмония – ? Назначено дополнительное обследование: рентгенография легких, анализ крови клинический. Терапия скорректирована: арбидол заменен на амоксициллина клавуланат 875 + 125 мг 2 раза в сутки, орошение горла раствором антисептика (гексорал) 2 раза в день, эффералган 500 мг при повышении температуры тела более 38°C.

В анализе крови клиническом (7-е сутки от момента появления жалоб): гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты – $7,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные нейтрофилы – 75%, лимфоциты – 8%, моноциты – 12%, эозинофилы – 1%, СОЭ – 5 мм/ч.

Мокроту для анализа пациент собрать не смог из-за малого ее количества.

Рентгенография легких (7-е сутки от момента появления жалоб): инфильтрат в нижней доле правого легкого.

На 9-е сутки от момента появления жалоб (4-е сутки от начала

антибактериальной терапии) в связи с сохранением повышенной температуры тела, отсутствием положительной динамики, с учетом данных анализа крови и рентгенографии легких (подтверждением диагноза пневмония неуточненной этиологии), амоксициллина клавуланат заменен на цефтриаксон 1,0 гр. 2 раза в сутки внутримышечно.

На 13-е сутки от момента появления жалоб (8-е сутки от начала антибактериальной терапии) самочувствие ухудшилось: выражена слабость, отсутствие аппетита, потливость, головные боли, кашель и лихорадка сохраняются. Состояние средней тяжести. Температура тела 38,4°C. Зев обычной окраски. Лимфатические узлы увеличены в передне-шейной группе до 2 см. В легких дыхание жесткое ослабленное, больше справа в нижних отделах, там же выслушиваются крепитирующие хрипы в небольшом количестве. Частота сердечных сокращений – 98 ударов в минуту, артериальное давление – 130/70 мм рт.ст.

Терапия скорректирована: добавлен кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

На 17-е сутки от момента появления жалоб состояние без положительной динамики, появились боли в нижних отделах грудной клетки справа, кашель с увеличением количества мокроты беловато-сероватого цвета (примерно до 80 мл за сутки). При осмотре состояние средней тяжести, частота дыхательных движений – 22 в минуту, аускультативно – без су-

щественных изменений, частота сердечных сокращений – 96 в минуту. Цефтриаксон и кларитромицин заменены на левофлоксацин 500 мг внутривенно 1 раз в сутки.

На 21-е сутки от момента появления жалоб состояние по-прежнему без улучшения. Лихорадка, выраженная слабость, потливость, головные боли, боли в нижних отделах грудной клетки справа сохраняются. В мокроте пациент отмечает небольшое количество прожилок крови.

Пациент направлен на консультацию фтизиатра. На повторной рентгенограмме – правосторонняя нижнедолевая плевропневмония. По результатам проведенного анализа мокроты обнаружена палочка Коха. Назначен комплекс противотуберкулезной терапии. При дальнейшем наблюдении – через 10 дней положительная динамика, температура тела стойко нормальная, лечение продолжено под наблюдением фтизиатра.

Таким образом, приведенный пример показывает сложность диагностики туберкулеза, возможность его течения под маской острого респираторного заболевания у пациентов с хронической патологией легких. Неэффективность проводимой стандартной терапии должна быть поводом для обследования с целью исключения туберкулезной этиологии. ■

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Лечение пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких: новые возможности фармакотерапии

ХОЗЛ – заболевание, которое возможно предотвратить и лечить.

GOLD (2011)

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из наиболее значимых причин заболеваемости и смертности. Своевременная диагностика заболевания и назначение базисной терапии позволяют снизить риск развития обострения, частоту применения бронхолитиков короткого действия и, следовательно, уменьшить стоимость лечения. Эффективность терапии зависит от многих факторов. Достижению контроля над заболеванием способствует прежде всего высокая приверженность больного к лечению. Также большое значение имеют выбор бронхолитика, режим дозирования препарата, тип доставочного устройства и правильность его использования. Отметим, что курация пациентов в соответствии с согласительными документами, рекомендации которых основаны на данных доказательной медицины, обеспечивает достижение более высоких результатов.

Напомним, что основными документами, определяющими тактику ведения больных ХОЗЛ, являются руководство GOLD (2011) и приказ МЗ Украины от 27.06.2013 г. № 555 «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной, третичной медицинской помощи и реабилитации. Хроническое обструктивное заболевание легких». Согласно этим документам, разделение пациентов на группы (рис. 1) соответственно выраженности нарушения функции легких и анамнеза обострений позволяет правильно назначить лечение.

Для отнесения больного к одной из групп сначала необходимо оценить симптомы заболевания по шкале mMRC или CAT и определить, к какой стороне квадрата относятся

ответы: к левой «меньше симптомов» (степень 0-1 по mMRC или <10 баллов по CAT) или к правой «больше симптомов» (степень >2 по mMRC или >10 баллов по CAT). Затем следует оценить риск обострений, чтобы определить, относится ли ответ к нижней части квадрата «низкий риск» или к верхней части «высокий риск». Это можно сделать одним из двух способов.

Использовать результаты спирометрии для определения степени тяжести ограничения скорости воздушного потока согласно классификации GOLD. Классы GOLD 1 и GOLD 2 указывают на низкий риск обострений, а GOLD 3 и GOLD 4 – на высокий риск.

Определить количество обострений, которые были у пациента за предшествующие 12 мес. Два и более обо-

При оценке степени риска выбирайте **наивысшую степень** в соответствии с классификацией GOLD ограничения скорости воздушного потока или с частотой обострений в анамнезе

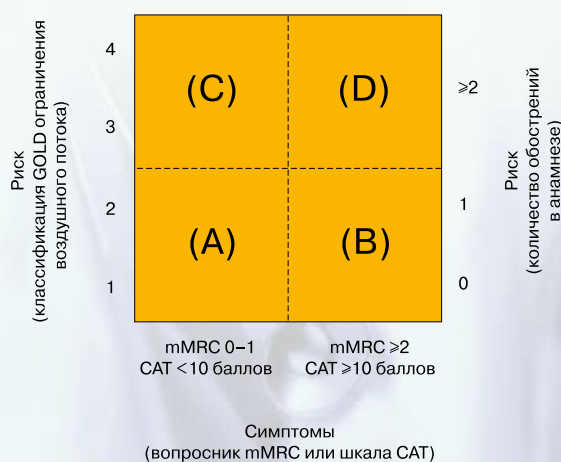


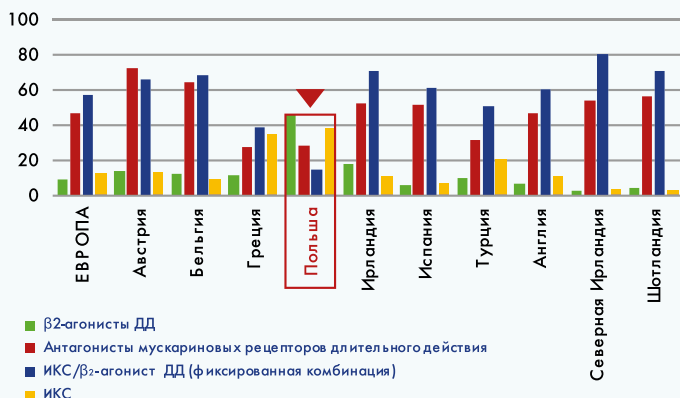
Рисунок 1. Разделение пациентов с ХОЗЛ на группы

стрений указывают на высокий риск.

У некоторых больных уровни риска, оцененные вышеуказанными способами, не совпадают. В таком случае уровень риска следует определять методом, указывающим на более высокий риск обострений.

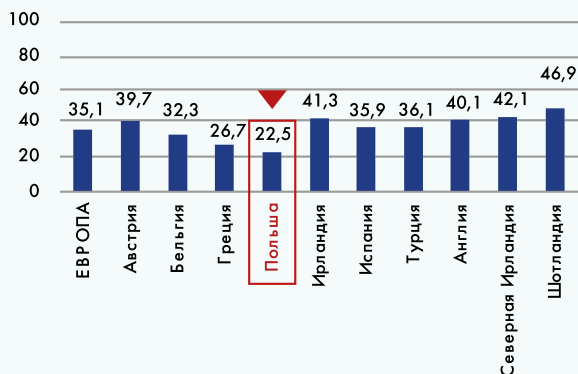
Бронхолитики короткого действия являются препаратами первого выбора только у пациентов группы А. Пациентам группы В,

Комбинация ИКС и β₂-агониста ДД самая популярная терапия пациентов с ХОЗЛ в Европе



В Польше предпочтение отдают раздельной комбинации ИКС и β₂-агониста ДД

Количество повторных госпитализаций в течение 90 дней лечения



Только 22,5% пациентов были повторно госпитализированы в Польше (наименьший показатель по Европе)

1. N International Comparison of COPD care in Europe. Results of the first European COPD Audit

Рисунок 2. Анализ результатов аудита оказания медицинской помощи пациентам с ХОЗЛ

то есть тем, у которых низкий риск, но выражены симптомы ХОЗЛ, следует назначать бронхолитики длительного действия: β₂-агонисты (БАДД) или холинолитики (ХЛДД). В соответствии с руководством GOLD (2011) и приказом МЗ Украины №555 пациентам групп С и D к бронхолитику длительного действия (БАДД или ХЛДД) необходимо добавить ингаляционный кортикостероид (ИКС). Прием ИКС у этой группы пациентов ассоциируется с улучшением функции внешнего дыхания, снижением частоты обострений ХОЗЛ и повышением качества жизни. Особого внимания требуют больные группы С, поскольку симптомы заболевания выражены незначительно, но существует высокий риск обострений.

Существуют два варианта применения комбинации бронхолитик + ИКС:

- использование комбинированного препарата, который содержит фиксированные дозы БАДД и ИКС;
- раздельное применение холинолитика и ИКС, что предусматривает выполнение двух последовательных ингаляций с интервалом 10 мин. Следует отметить, что при таком применении комбинации БАДД+ИКС существует воз-

Наименьший процент ошибок во время ингаляций Циклохалером нового поколения¹



1. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? Respiration. 2008;

Рисунок 2. Преимущества ингалятора Циклохалер нового поколения

можность при необходимости корректировать дозу ИКС и применять минимальную эффективную дозу, обеспечивающую терапевтическое действие. Также раздельная комбинация БАДД и ИКС ассоциируется с меньшей потребностью в бронхолитиках короткого действия и снижением частоты обострений.

В 2010 г. в Европе был проведен аудит оказания медицинской помощи пациентам с ХОЗЛ, анализ результатов которого показал, что наименьшее количество повторных госпитализаций в течение 90 дней лечения было отмечено в Польше. Именно в этой стране

пульмонологи отдают предпочтение раздельной комбинации БАДД и ИКС (рис. 2).

Раздельное применение БАДД формотерола (Зафирон, «Адамед») и ИКС флутиказона (Флутиксон, «Адамед») возможно с использованием одного вида сухопорошкового ингалятора нового поколения Циклохалер. Это усовершенствованный ингалятор, который удобен для пациента и обеспечивает максимальный контроль выполнения ингаляции (рис. 3). Правильное выполнение ингаляции – одна из составляющих успеха терапии. Применение ингалятора Циклохалер позволяет избежать ошибок, правильно выполнить

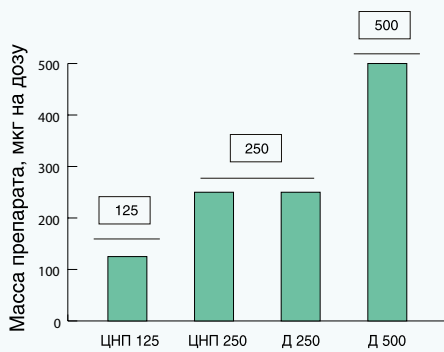


Рисунок 4. Доставленная доза флутиказона пропионата в разных порошковых формах

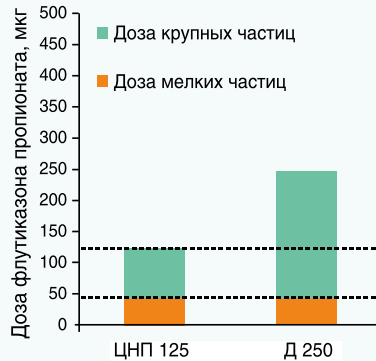
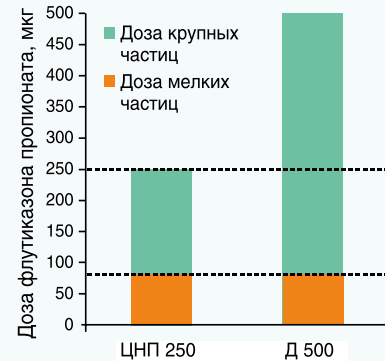


Рисунок 5. Сравнение доз мелких частиц флутиказона пропионата, высушенных из исследуемых порошковых форм



ингаляцию и доставить всю дозу действующего вещества в легкие. Применение именно комбинации формотерол+флутиказон имеет некоторые преимущества в сравнении с фиксированными комбинациями формотерол+будесонид и салметерол+флутиказон. Во-первых, бронхорасширяющий эффект формотерола в сравнении с салметеролом наступает намного быстрее – в течение 1-3 мин – и сохраняется на протяжении 12 ч после ингаляции. Во-вторых, назначая Флутиксон, терапевт имеет возможность уменьшить дозу флутиказона в 2 раза, так как доза 125 мкг=250 мкг оригинального референтного флутиказона, а 250 мкг=500 мкг соответственно. Кроме того, следует отметить, что одной из наиболее обсуждаемых проблем лечения ХОЗЛ является риск развития побочных эффектов (ПЭ) при применении ИКС. Несмотря на то что профиль безопасности ИКС значительно превосходит таковой системных, использование наименьшей эффективной дозы позволяет снизить риск ПЭ и повысить приверженность пациента к лечению. Следует также отметить и то, что данный препарат содержит флутиказон в инновационной форме, позволяющей принимать в два раза меньшую дозу ИКС. Преимуществом ингаляционного введения лекарственного средства является возможность доставить его непосредственно в легкие, но терапевтический эффект напрямую зави-

сит от дозы, достигающей нижних дыхательных путей. Основным фактором, который определяет депозицию частиц в дыхательных путях, является их размер. Частицы размером более 10 мкм оседают в ротоглотке и мундштуке, 5-10 мкм – в ротоглотке, гортани и трахее, 2-5 мкм – в нижних дыхательных путях (респираторная фракция), 0,5-2 мкм – в альвеолах; менее 0,5 мкм не оседают в легких. Таким образом, чем больше частиц размером 2-5 мкм, тем больше лекарственного средства достигнет нижних дыхательных путей – основного места воздействия ИКС.

Т.Р. Сосновский (2010) провел исследование, в котором сравнивался новый порошковый состав, содержащий флутиказона пропионат в дозе 125 и 250 мкг в ингаляторе Циклохалер нового поколения (Флутиксон, «Адамед»), с флутиказоном 250 и 500 мкг, доставляемым посредством ингалятора Дискус. Определяли доставленную дозу и количество частиц менее 5 мкм. Измерения проводили при помощи каскадного импактора Андерсена – прибора, который разделяет частицы аэрозоля по размеру, точнее по аэродинамическому диаметру. Это дает возможность рассчитать массу доставленной дозы (delivered dose) и массу мелких частиц (fine particle mass), полученных из одной дозы.

Согласно результатам исследования, доставленные дозы флутиказона посредством Циклохалера и

Дискуса были сопоставимы (рис. 4), но доза мелких частиц, полученная при применении новой формы флутиказона пропионата в дозе 125 мкг (Флутиксон), соответствовала таковой, полученной из формы Дискус 250 мкг. Такой же результат был получен и при сравнении Флутиксона 250 мкг с Дискусом 500 мкг (рис. 5). Следовательно, применение Флутиксона («Адамед») обеспечивает попадание в легкие сопоставимого количества мелких частиц при приеме в два раза меньшей дозы флутиказона.

Таким образом, использование комбинации ИКС флутиказона пропионата (Флутиксон) и БАДД формотерола (Зафирон) при помощи ингалятора Циклохалер позволяет уменьшить выраженность симптомов заболевания, потребность в применении бронхолитиков короткого действия, а также снизить количество обострений у пациентов с ХОЗЛ. Создание инновационной структуры флутиказона пропионата (Флутиксон) позволило при введении только половинной дозы препарата получить эквивалентный терапевтический эффект, то есть 125 мкг инновационного флутиказона пропионата соответствуют 250 мкг стандартного. Основными преимуществами препарата Флутиксон являются сохранение эффективности и безопасности при применении в два раза меньшей дозы ИКС. ■

Подготовила Елена Молчанова

Впервые опубликовано в газете «Здоровье Украины», № 15-16 (340-341), август, 2014, с.32-33.

www.health-ua.com

Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов



Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П.
ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»,
г. Москва

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) относится к числу наиболее распространенных внебольничных инфекционных заболеваний в мире. Боль в горле как главный симптом ОТФ является самой частой причиной обращения за амбулаторной медицинской помощью или самолечения. По данным статистики, ежегодно врачами общей практики и педиатрами осуществляется до 15 млн. консультаций в связи с подобной жалобой [1, 2].

Подавляющее большинство случаев ОТФ имеет вирусное происхождение (респираторные вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна-Барр) и поэтому не требует какой-либо этиотропной терапии. Среди бактериальных возбудителей важнейшее значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), с которым связано от 5 до 15% случаев ОТФ во взрослой популяции и 20–30% – у детей [3–5]. Ряд авторов указывает на определенную роль других бактериальных возбудителей, таких как стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae* [6], *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [7]. Отсутствие доказательств участия указанных микроорганизмов в формировании осложнений ОТФ и практическая невозможность определить носительство подобной флоры заставляют с определенной долей критики относиться к необходимости проведения антибактериальной терапии в отношении этих возбудителей. Таким образом, современная стратегия антибактериальной терапии ОТФ определяется этиологической расшифровкой диагноза. Практически единственным показанием

к системной противомикробной терапии является стрептококковый (БГСА) генез воспаления (за исключением крайне редких случаев дифтерии, гонококкового тонзиллита и т.д.). Данная концепция отражена и в Международной классификации болезней X пересмотра, в соответствии с которой острые фарингиты и тонзиллиты разделены на «стрептококковые» (J02.0 и J03.0) и «вызванные другими неуточненными возбудителями» (J02.8 и J03.8).

Попытки систематизировать и стандартизировать тактику лечения ОТФ в течение последних лет вылились в создание множества национальных и международных клинических рекомендаций и систематических обзоров: «Анализ рекомендаций международных руководств по лечению острых фарингитов у взрослых и детей» (обзор 12 руководств, Chiapinni E. et al., 2011); «Рекомендации по ведению боли в горле» (Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням, под руководством профессора Pentti Huovinen, апрель 2012); «Практическое руководство по диагностике и лечению БГСА-фарингитов» (IDSA – Американское общество по инфекцион-

ным болезням, 2012) и др.

В 2014 г. в нашей стране экспертным советом при главном внештатном оториноларингологе Министерства здравоохранения были созданы и утверждены на заседании Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов клинические рекомендации «Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита» [8].

Несмотря на наличие множества четких рекомендаций и алгоритмов, системную антибактериальную терапию продолжает необоснованно получать подавляющая часть пациентов с синдромом ОТФ [9]. По данным фармакоэпидемиологических исследований НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск, 2004), в Российской Федерации в 95% случаев пациентам с клиникой ОТФ назначается антибиотик [9]. Аналогичные данные получены в Турции (95%), США (73%) и Испании (80,9%) [10–12]. При этом излишняя антибактериальная нагрузка на популяцию ведет как к продолжению роста резистентности патогенных микроорганизмов в целом, так и к риску возникновения нежелательных реакций на антибиотики и повышению стоимости лечения в каждом случае.

Таблица 1. Суточные дозы и режим введения антибиотиков при остром стрептококковом тонзиллите

Антибиотик	Доза		Связь с приемом пищи	Длительность лечения
	взрослые	дети		
Препараты выбора				
Феноксиметилпенициллин	1,5 г/сут. в 3 приема	При $m < 25$ кг 0,375 г/сут. в 2 приема, при $m > 25$ кг 750 мг/сут. в 3 приема	За 1 ч. до еды	10 дней
Амоксициллин ¹	1,5 г/сут. в 3 приема или 2,0 г/сут. в 2 приема	50 мг/кг/сут. в 2–3 приема	Независимо	10 дней
Бензатин пенициллин ²	2,4 млн. ед. в/м	При $m < 27$ кг 600 тыс. ед., при $m > 27$ кг 1,2 млн. ед. в/м	Независимо	Однократно
Цефалексин	1,0 г в 2 приема	40 мг/кг/сут. в 2 приема	За 30–60 мин. до еды	10 дней
При аллергии на пенициллины				
Цефуросим аксетил	1,0 г/сут. в 2 приема	20 мг/кг/сут. в 2 приема	Сразу после еды	10 дней
Цефтибутен	400 мг/сут. в 1 прием	9 мг/кг/сут. в 1 прием	Независимо	10 дней
Цефиксим	400 мг/сут. в 1 прием	8 мг/кг/сут. в 1 прием	Независимо	10 дней
При аллергии на пенициллины и цефалоспорины				
Эритромицин ^{3,4}	1,5 г/сут. в 3 приема	40 мг/кг/сут. в 3 приема	За 1 ч. до еды	10 дней
Азитромицин ⁴	500 мг/сут. в 1 прием	12 мг/кг/сут. в 1 прием	За 1 ч. до еды	5 дней
Кларитромицин ⁴	500 мг/сут. в 2 приема	15 мг/кг/сут. в 2 приема	Независимо	10 дней
Джозамицин	1,0 г/сут. в 2 приема	40 мг/кг/сут. в 2 приема	Между приемами пищи	10 дней
Мидекамицин	1,2 г/сут. в 3 приема	50 мг/кг/сут. в 2 приема	За 1 ч. до еды	10 дней
Спирамицин	6 млн. МЕ/сут. в 2 приема	При $m > 20$ кг 300 тыс. МЕ/кг/сут. в 2 приема	Независимо	10 дней
При аллергии на β-лактамы и макролиды				
Клиндамицин ⁵	0,6 г/сут. в 4 приема	20 мг/кг/сут. в 3 приема	С большим объемом воды	10 дней
Линкомицин ⁵	1,5 г/сут. в 3 приема	30 мг/кг/сут. в 3 приема	За 1 ч. до еды	10 дней

Примечание:¹ – с осторожностью при подозрении на инфекционный мононуклеоз; ² – целесообразно назначать при: а) сомнительной комплаентности пациента в отношении перорального приема антибиотиков; б) наличии ревматической лихорадки в анамнезе у больного или ближайших родственников; в) неблагоприятных социально-бытовых условиях; г) вспышках А-стрептококковой инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и т.д.; ³ – для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие нежелательных реакций, особенно со стороны ЖКТ; ⁴ – отмечается рост резистентности БГСА к макролидам, при этом уровень резистентности к 14- и 15-членным макролидам выше, чем к 16-членным (джозамицин, спирамицин, мидекамицин); ⁵ – с приемом линкозамидов наиболее часто ассоциировано развитие псевдомембранозного колита; при MLSB-фенотипе резистентности отмечается одновременное отсутствие чувствительности ко всем макролидам и линкозамидам.

С другой стороны, отказ от противомикробной терапии при стрептококковом тонзиллите таит в себе вероятность развития ранних гнойных (паратонзиллит, парафарингит, гнойный лимфаденит) и поздних иммунологически опосредованных осложнений (острая ревматическая

лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, синдром стрептококкового токсического шока, PANDAS-синдром). Несмотря на снижение распространенности острой ревматической лихорадки и других поздних осложнений в течение последних 40–60 лет, частота

их развития после острого БГСА-тонзиллофарингита составляет 1–2% [13], и если врач не назначит адекватного лечения, они могут рассматриваться как ятрогенные [14].

Сформированные в России в течение многих десятилетий стереотипы диагностики ангин, основанные

на оценке фарингоскопической картины, явились причиной частых диагностических и тактических ошибок. Подразделение ангин на катаральную, лакунарную, фолликулярную и язвенно-пленчатую привело к отождествлению первой формы с вирусной инфекцией, последних 3-х – с бактериальной.

Тем не менее налеты на небных миндалинах могут быть в равной степени симптомом как стрептококкового тонзиллофарингита, так и многих ОРВИ (аденовирусная, риновирусная и др.), инфекционного мононуклеоза, орофарингеального кандидоза. Напротив, картина катаральной ангины не противоречит БГСА-этиологии воспаления.

К сожалению, ни клиническая картина (включая наличие налетов на небных миндалинах и лихорадку), ни даже уровень маркеров воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилез, «сдвиг влево», уровни С-реактивного белка и прокальцитонина) не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных тонзиллитов [15, 16] в отличие от острого среднего отита и синусита.

Понимание низкой диагностической ценности отдельных симптомов и лабораторных показателей привело к созданию ряда ориентировочных клинических и клинико-парадоклинических шкал [Walsh, 1975; Breese, 1977; Centor, 1981; McIsaac, 1998], которые по сочетанию признаков позволяют определить вероятность стрептококковой (БГСА) этиологии тонзиллофарингита, что было основано на корреляции с бактериологическим исследованием материала с небных миндалин. Внедрение данных шкал в клиническую практику во многих странах в некоторой степени действительно сократило назначение антибактериальных препаратов по поводу ОТФ, однако не достигло желаемых показателей.

В настоящее время подтверждение БГСА-этиологии заболевания с помощью бактериологического исследования и/или экспресс-тестирования материала с небных миндалин и задней стенки глотки считаются

«золотым стандартом» диагностики острого бактериального тонзиллофарингита [2].

Доказанная или высоковероятная стрептококковая этиология ОТФ требует обязательного проведения системной антибактериальной терапии, которая способствует более раннему разрешению клинических симптомов заболевания, предотвращает распространение БГСА в популяции. Однако основной задачей терапии острого стрептококкового тонзиллофарингита является первичная профилактика острой ревматической лихорадки и других поздних аутоиммунных осложнений, описанных выше.

Антибиотикотерапия острого стрептококкового тонзиллофарингита отличается от таковой при других респираторных бактериальных инфекциях (острый бактериальный риносинусит, острый средний отит, пневмония) в силу известности целевого микроорганизма и не является эмпирической. 100% штаммов БГСА *in vitro* чувствительны к природному пенициллину и, соответственно, ко всем β -лактамам препаратам последующих поколений [1, 5]. В связи с этим стартовым препаратом для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита остается пенициллин (феноксиметилпенициллин внутрь) (уровень доказательности I). Альтернативным препаратом с меньшей кратностью приема является амоксициллин (уровень доказательности I) [2]. Необходимо помнить, что аминопенициллины (в т.ч. амоксициллин) противопоказаны при инфекционном мононуклеозе в связи с высокой вероятностью развития токсико-аллергических реакций («ампициллиновой» или «амоксициллиновой» сыпи). Поэтому в случаях ОТФ, подозрительных на инфекционный мононуклеоз и требующих назначения системной антибактериальной терапии (выделение БГСА), рационально использование феноксиметилпенициллина или антибиотиков цефалоспоринового ряда (цефиксим).

Несмотря на существующую по сей день 100% чувствительность *in vitro* всех известных штаммов

БГСА к пенициллину, начиная с момента применения данного антибиотика для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, появились наблюдения случаев его клинической и микробиологической неэффективности. Современные авторы указывают на 20–40% распространенность подобных ситуаций [17]. Клиническая и/или микробиологическая неэффективность может реализовываться как при отсутствии разрешения симптомов настоящего заболевания, так и при раннем рецидиве инфекции.

В литературе имеется множество объяснений клинической неэффективности: наличие ко-патогенной флоры в полости ротоглотки, продуцирующей β -лактамазы; ко-агрегация микроорганизмов и образование биопленок; снижение пенетрации пенициллина в ткань миндалин; внутриклеточная локализация возбудителя и др.

О клинической неэффективности можно говорить при отсутствии положительной динамики (купирование лихорадки, уменьшение болевого синдрома) в течение 48–72 ч. В подобном случае необходим пересмотр диагноза (вероятное течение ОРВИ, инфекционного мононуклеоза), а при уверенности в стрептококковом генезе – смена антибактериального препарата.

У пациентов с доказанной аллергией на β -лактамы антибиотики возможно назначение пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим). Вероятность перекрестных аллергических реакций с пенициллинами составляет 1,9 и 0,6% для II и III поколений цефалоспоринов (уровень доказательности II) [2].

В случае наличия в анамнезе анафилактических реакций на β -лактамы препараты или доказанной аллергии на цефалоспорины II–III поколений могут быть использованы макролиды или линкозамиды (уровень доказательности II). Однако нужно помнить о возможной резистентности БГСА к данным группам препаратов, которая в настоящее время имеет тенденцию к росту. При этом резистентность к 14- (эритромицин,

кларитромицин, рокситромицин) и 15-членным (азитромицин) макролидам выше, чем к 16-членным (например, джозамицин) за счет штаммов с М-фенотипом резистентности [18].

Длительность терапии, необходимая для эрадикации БГСА, составляет 10 дней за исключением азитромицина (5 дней) (уровень доказательности I). В последнее время появляются данные о сравнимой эффективности более коротких курсов (5–7 дней) приема пероральных цефалоспоринов II–III поколений, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

При заведомо низкой комплаентности (по социальным показаниям), а также наличии в анамнезе у пациента или ближайших родственников ревматической лихорадки в качестве альтернативы курсу пероральной антибактериальной терапии возможно однократное в/м введение бензатин-пенициллина (уровень доказательности II). Суточные дозы, режим введения антибиотиков приведены в таблице 1.

В случае клинической неэффективности стартового препарата или при рецидивирующем течении острых стрептококковых тонзиллофарингитов с целью преодоления механизмов, обуславливающих микробиологическую неэффективность предшествующего лечения, целесообразно назначение амоксициллина/клавуланата или терапия пероральными цефалоспоридами II–III поколения (цефуроксим аксетил, цефтибутен, цефиксим), 16-член-

ными макролидами или линкозамидами по указанным выше схемам (уровни доказательности II (дети) – III (взрослые)).

Профилактическое назначение системных антибиотиков при вирусном ОТФ не предотвращает развития бактериальных осложнений и поэтому необоснованно (уровень доказательности I).

Еще одной особенностью пероральной терапии при ОТФ является низкая комплаентность пациентов, связанная с выраженным болевым синдромом, который в свою очередь обуславливает затруднения при проглатывании таблеток и капсул [19–21]. Особую актуальность эта проблема приобретает в педиатрической практике. Оптимальным решением является назначение растворимых форм антибактериальных препаратов. В частности, в высокотехнологичной форме диспергируемых таблеток **Солютаб** представлен актуальный для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита спектр антибиотиков (амоксициллин, амоксициллина/клавуланат, джозамицин, цефиксим). Высокая комплаентность со стороны пациентов любого возраста связана не только с удобством приема формы **Солютаб**, но и с высоким профилем безопасности (достоверно снижает риск антибиотик-ассоциированной диареи) [22, 23].

Лекарственные средства для топического использования могут рассматриваться в качестве вспомогательного лечения при остром стрептококковом тонзиллофаринги-

те, однако в случае вирусной инфекции обоснована местная монотерапия.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр местных средств для терапии ОТФ в виде полосканий, инсуффляций, ингаляций, а также таблеток и пастилок для рассасывания.

Целями местной терапии являются быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома и других воспалительных явлений, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки. Это определяет основные направления местной терапии:

противовоспалительные и обезболивающие вещества;

антисептики и антибиотики.

Местная терапия не может заменить системную антибактериальную терапию при остром стрептококковом тонзиллите, т.к. не влияет на вероятность развития поздних аутоиммунных осложнений.

Таким образом, современный алгоритм дифференциальной диагностики синдрома ОТФ, отраженный в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, диктует необходимость выявления каждого случая стрептококковой (БГСА) инфекции. Именно на этом основано рациональное назначение системной антибактериальной терапии, по спектру активности, лекарственной форме и длительности приема направленной на эрадикацию возбудителя и профилактику осложнений. ■

Список литературы

1. Белов Б.С. Современные подходы к антибактериальной терапии А-стрептококкового тонзиллита // *Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия*, 2000. Т. 2, №2. С. 164–168.
2. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., Van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012. Update by the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases Advance Access published*, September 9, 2012.
3. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // *Pediatrics*, 1996. Vol. 97. P. 949–954.
4. Ebell M.H., Smith M.A., Barry H.C., Ives K., Carey M. The rational clinical examination, Does this patient have strep throat? // *JAMA*, 2000. Vol. 284. P. 2912–2918.
5. Дарманян А.С., Бакрадзе М.Д. Проблема острого тонзиллита в детском возрасте // *Медицинский совет*, 2013. №1. С. 69–72.
6. Bista M., Amatya B.C., Basnet P. Tonsillar microbial flora: a comparison of infected and non-infected tonsils // *Kathmandu Univ Med J*, 2006. Vol. 4 (1). P. 18–21.
7. Esposito S., Bosis S., Begliatti E., Droghetti R., et al. Acute associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy // *Clin Infect Dis*. 2006. Vol. 43 (2). P. 206–209.

Полный список литературы вы можете найти на сайте www.rmj.ru

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №6, 2015 г., стр. 307–310.

Особенности лечения деструктивной пневмонии в условиях терапевтического отделения



Швецова Е.А.¹, Зимина И.А.¹, Федотова В.Н.¹,
Аснер Т.В.², Казакова Р.В.¹⁻², Калягин А.Н.¹⁻²

¹ Иркутская городская клиническая больница №1, г. Иркутск

² Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

В статье обсуждаются трудности ведения больных с внебольничными пневмониями, осложненными развитием легочной деструкции. Приводится собственное клиническое наблюдение по данному вопросу.

Внебольничная пневмония – это острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боли в груди, одышка) и рентгенологическими свидетельствами «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [3].

Пневмонии относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых (≥ 18 лет) колеблется от 1–11,6% у лиц молодого и среднего возраста до 25–44% в старших возрастных группах (≥ 65 лет) [3].

Внебольничная пневмония характеризуется серьезным про-

гнозом. По данным ВОЗ, она занимает 4–5-е место в структуре причин смертности. Летальность при внебольничной пневмонии оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний, находящихся на амбулаторном лечении. В то же время у госпитализированных больных она возрастает до 2–5%. У лиц старших возрастных групп при наличии сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания и др.), а также в случаях тяжелого течения пневмонии этот показатель достигает 15–30% [3].

Прогноз при внебольничной пневмонии определяется возрастом больных, характером и тяжестью сопутствующей патологии,

а также наличием осложнений. К осложнениям внебольничной пневмонии относятся абсцесс легкого, эмпиема плевры, сепсис и септический шок, экстрапульмональные очаги инфекции (менингит и абсцесс мозга, эндокардит), миокардит, перикардит.

Диагностика деструктивной пневмонии и остро абсцесса легкого является актуальной проблемой современной радиологии. Абсцесс легкого – это ограниченный участок легочного некроза инфекционной этиологии с единственной или доминирующей полостью размером 2 мм и более. При наличии множественных полостей или солитарной полости менее 2 см в диаметре используют термин «некротизирующая, или деструктивная пневмония» [1, 3].

В последние годы сохраняется тенденция к увеличению числа

больных с острыми гнойными процессами в легких, к которым относятся деструктивная пневмония и острый абсцесс легкого [1]. Отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности лиц трудоспособного возраста. Временная потеря трудоспособности при этих заболеваниях зарегистрирована в 30–40% случаев. Инвалидизация составляет до 5,3–23%. Летальность при деструктивной пневмонии достигает 15%, при остром абсцессе легкого – от 25 до 28% [1, 3].

Этиологические факторы деструктивной пневмонии и абсцесса легкого зачастую представлены *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus spp.* и анаэробами полости рта. Даже на фоне антибактериальной монохимиотерапии стационарная смертность от деструктивной пневмонии составляла 7–8%, а в группе больных с комбинированной терапией – 1–3% [5]. Золотым стандартом диагностики деструктивной пневмонии является компьютерная томография, которая должна проводиться своевременно [4]. Важным является вопрос правильного подбора антибактериальной терапии [2].

Приводим клинический случай благоприятного исхода деструктивной пневмонии.

Больная С., 43 года, доставлена 09.08.2014 г. скорой помощью в ИГКБ №1 в тяжелом состоянии, со спутанным сознанием, в пассивном положении, при осмотре контакту недоступна. В течение 2-х дней принимала амоксициллина/клавулонат. Со слов родных, в течение суток беспокоит онемение пальцев рук, отек губ, лица, затрудненное дыхание, во время транспортировки врач скорой помощи зарегистрировал эпизод апноэ, потерю сознания. В приемно-диагностическом отделении при осмотре дежурным терапевтом объективно: астенической конституции, отек губ, лица, подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, костно-суставная си-

стема не изменена, SpO_2 96%, экскурсия нижних краев легких по лопаточной линии 6 см с обеих сторон, частота дыхания 20/мин., аускультативно дыхание ослабленное везикулярное, побочных дыхательных шумов нет, тоны сердца правильного ритма, 90 в минуту, пульс на артериях слабого наполнения и напряжения, АД 90/60 мм рт.ст. Язык чистый влажный. Живот обычной формы и величины, симметричный. Грыжевые выпячивания отсутствуют. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень по краю реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется, селезенка не пальпируется, безболезненная. Поясничная область не изменена. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон. В анализах крови выявлены анемия (Hb 98 г/л) и гипергликемия (11,6 ммоль/л). С диагнозом: Анафилактический шок на антибактериальные препараты (амоксициллина/клавулонат), анемия неуточненного генеза больная госпитализирована в реанимационное отделение. В условиях отделения в/в введен хлоропирамин 2 мл, преднизолон 90 мг, кристаллоиды (раствор Рингера, глюкоза) в объеме 1500 мл. На фоне чего отеки на лице уменьшились, больная пришла в сознание и вечером 10.08.2014 г. больная переведена в терапевтическое отделение.

При осмотре лечащим врачом 11.08.2014 г. больная жалуется на слабость, сухость во рту, боли в грудной клетке при дыхании слева. Из анамнеза выяснено, что при плановой флюорографии грудной клетки была заподозрена пневмония, для ее исключения 07.08.2014 г. выполнена рентгенография грудной клетки в двух проекциях, диагноз был подтвержден и участковым терапевтом назначено антибактериальное лечение (амоксициллин/клавулонат 1000 мг) и амброксол. Больная вечером 07.08.2014 г. начала лечение, а 09.08.2014 г. на

фоне приема амоксициллина/клавулоната в 16.00 появилось пощипывание в руках, затем в ногах, после стало щипать лицо, онемел язык. В дальнейшем отекли губы, язык. Дополнительно было установлено, что в 1989 г. перенесла туберкулез легких. Из объективных данных: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение малоактивное, рост 165 см, масса тела 57 кг, ОТ – 74 см, ИМТ – 20,9 г/м². Кожные покровы бледные. Отеков нет. Питание удовлетворительное. Варикозного расширения вен нижних конечностей нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без особенностей. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук над легкими ясный. Дыхание везикулярное, ослаблено слева, побочных дыхательных шумов нет. ЧДД 16/минуту. SpO_2 97%. Граница сердца в пределах нормы. Тоны при аускультации приглушены, правильного ритма, 106 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст. Пищеварительная и мочевыделительная системы без особенностей. Выставлен диагноз: побочное действие лекарств в виде псевдоаллергического отека Квинке. Непереносимость амоксициллина/клавулоната. Анемия легкой степени тяжести, неясного генеза.

Из лабораторных данных: в анализе мочи протеинурия (0,009–0,035–0,082 г/л), в пробе Нечипоренко: лейкоцитов 360 000, эритроцитов – 6000/мл. Определяется высокий уровень фибриногена, С-реактивного белка (19,89 мг/л), СОЭ 55 мм/ч. Трансферин снижен (164,10 мг/дл), ферритин повышен (535,20 нг/мл). Высокий уровень глюкозы в крови и моче, гликированный гемоглобин 9,9%.

12.08.2014 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки и выявлены метатуберкулезные изменения верхушки правого легкого, абсцессы левого легкого

(в проекции S3;S6 слева, определяются округлой формы полости, размерами 24,6 и 16,4 мм с перифокальной инфильтрацией, с наличием гиподенсивного содержимого 30 ед. Н). В этот же день больная проконсультирована фтизиатром: пневмония нижней доли левого легкого с деструкцией (язычковые сегменты). Назначена антибактериальная терапия (ванкомицин 1,0 2 р./д. в/в кап., метронидазол 100,0 в/в кап. 2 р./д.). 18.08.2014 г. проведена фибрларинготрахеобронхоскопия: двусторонний диффузный эндобронхит 1 степени интенсивности воспаления. При ПЦР промывных вод бронхов *M. tuberculosis* не обнаружены.

Учитывая стойкие высокие уровни гликемии, выставлен диагноз впервые выявленного сахарного диабета 2 типа (ин-

дивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина <6,5%). Назначена инсулинотерапия по базисно-болюсной схеме, на фоне терапии уровень глюкозы нормализовался и больная переведена на пероральный прием метформина в дозе 500 мг.

На фоне нормализации уровня гликемии и эффективной комбинированной эмпирической антибактериальной терапии (возбудитель не выделен) стала отмечаться позитивная динамика симптомов. На месте деструктивных очагов в легочной ткани сформировался пневмофиброз, СОЭ снизилось до 15 мм/ч., нормализовался уровень фибриногена и С-реактивного белка.

18.09.2014 г. больная выписана с выздоровлением на амбулаторный этап лечения с диагнозом: внебольничная левосторонняя полисегментарная

деструктивная пневмония тяжелой степени, неутонченного возбудителя. Двусторонний диффузный эндобронхит 1 степени интенсивности воспаления. Анемия хронического заболевания средней тяжести. Отек Квинке (09.08.2014 г.): непереносимость амоксициллина/клавуланата. Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа (индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина <6,5%). Инфекция мочевых путей. ХБП С 2.

Итак, своевременно диагностированная с помощью компьютерной томографии деструктивная пневмония и правильно выбранное на стационарном этапе лечение, в том числе направленное на коррекцию важнейшего фактора риска – высокого уровня гликемии, играет принципиальную роль в определении прогноза больных. ■

Список литературы

1. Дунаев А.П. Современная лучевая диагностика деструктивной пневмонии и острого абсцесса легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
2. Литвинова Т.И. Фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии деструктивных пневмоний // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007. Т. 71. №4. С. 30–33.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). М., 2010. 54 с.
4. Шейх Ж.В., Дунаев А.П., Дребушевский Н.С. и др. Компьютерная томография в диагностике деструктивной пневмонии // Медицинская визуализация. 2012. №1. С. 76–82.
5. Cameron E.W.J., Appelbaum P.C., Pudifin D., et al. Characteristics and management of chronic destructive pneumonia // *Thorax*. 1980. Vol. 35. P. 340–346.

Впервые опубликовано в «Сибирском медицинском журнале» (Иркутск), №7, 2014 г., стр. 131–133.

Зарядка поможет астматикам

Канадские исследователи из Университета Конкордия (Concordia University) выяснили, что у астматиков, уделяющих спорту не менее получаса в день, шансы избежать проявления симптомов заболевания в 2,5 раза выше, чем у тех, кто совсем не занимается спортом.

К таким выводам ученые пришли после опроса 643 пациентов, страдающих астмой. Ученые собрали данные о течении заболевания и самочувствии больных, также задавали вопросы, касающиеся физической активности участников эксперимента. 245 опрошенных сообщили, что они совсем не занимаются спортом, а 100 человек тратили на физкультуру ежедневно не более получаса. Подобное соотношение характерно и для всей популяции в целом – около 40% людей ведут малоподвижный образ жизни, сообщают авторы.

Оказалось, что для поддержания хорошего самочувствия хватает и тридцатиминутных занятий спортом. Популярно мнение, что физкультура может навредить астматикам, вызывая приступы и одышку. Саймон Бэкон (Simon Bacon), руководивший исследованием, отмечает, что речь не идет об интенсивных тренировках и не призывает астматиков заниматься тяжелой атлетикой или бегом на длинные дистанции. Он считает, что йоги, неспешных прогулок или езды на велосипеде вполне достаточно.

Источник:

Just 30 minutes a day: Regular exercise relieves asthma symptoms

Millions of people suffer from asthma. Many report having poor control of their symptoms. Fortunately, new research shows there is a simple antidote: 30 minutes of exercise a day, year-round.

ScienceDaily



Ученые тестируют способ предотвращения гриппа без вакцин

Ученые нашли способ вызывать превентивный ответ организма на грипп без участия самого вируса или интерферона. Их результаты, полученные на мышиных и человеческих клетках, показывают, что можно разработать альтернативный способ облегчения гриппа или даже его предотвращения. «Вакцину от гриппа приходится менять ежегодно из-за постоянных мутаций вируса. Мы пытаемся обратиться к более фундаментальным процессам, которые не специфичны относительно штаммов вируса», – говорит автор исследования, иммунолог из Университета штата Огайо (The Ohio State University) Джейкоб Юнт (Jacob Yount).

От исследований на культурах клеток ученые уже перешли к экспериментальному лечению мышей. Какие-либо испытания на людях возможны лишь через много лет, но конечная цель авторов – разработать безвакцинный способ предотвращения гриппа. Работа опубликована в журнале PLOS Pathogens.

Метод заключается в повышении концентрации белка IFITM3 (интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 3), эффективного в борьбе со всеми известными штаммами influenza. Важным моментом является то, что поднять уровень IFITM3 нужно до контакта с вирусом. В естественных условиях IFITM3 начинается вырабатываться в больших количествах только в присутствии вируса гриппа, тем самым он снижает тяжесть протекания инфекционного заболевания. Он улавливает вирус и не дает ему воспроизводиться, соответственно, если поднять его уровень заблаговременно – инфицирования не произойдет.

Во всех клетках присутствует небольшое количество IFITM3. При вторжении вируса ускоряется производство интерферона, который поддерживает выработку IFITM3, подавая сигналы энзиму, утилизирующему этот белок, не включаться, и давая возможность бороться с инфекцией. Именно этот энзим – NEDD4 – стал мишенью в экспериментах. При его подавлении в клетках легких мышей и человека происходит накопление IFITM3, что в свою очередь повышает сопротивляемость. Важно, что при этом интерферон исключается из процесса вместе с сопутствующими побочными эффектами. «Уровень белка в спокойном состоянии достаточен для подавления вируса, если вы избавляетесь от энзима NEDD4», – объясняет Юнт.

Главным остается вопрос о том, когда и как избавляться от NEDD4: исследования показали, что он важен для эмбрионального развития, и без него мышки не доживают до родов. Однако у взрослых его отсутствие не представляет угрозы здоровью, поэтому сейчас Юнт тестирует эффекты подавления NEDD4 у взрослых мышей.

Источник:

Could flu someday be prevented without a vaccine? Researchers have discovered a way to trigger a preventive response to a flu infection without any help from the usual players – the virus itself or interferon, a powerful infection fighter. The finding suggests that manipulating a natural process could someday be an alternative way to not just reduce flu severity, but prevent infection.

Science Daily

Ликопид®

таблетки 1 мг

Показания к применению

Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (псориаз, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натошак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (псориаз, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Профилактика:

Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит суфразималазы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг.
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

PK-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:

ТОО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57

E-mail: extra5@inbox.ru

тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Петтек»
117997, Москва, ул. Мельнико-Малкина, 18/10
т.ф. +7 (495) 3307458
pettek@pettek.ru www.pettek.ru

Лимонный сок может уберечь от кишечного гриппа?

Норовирусы относятся к РНК-содержащим вирусам из семейства Caliciviridae и являются основной причиной вспышек гастроэнтерита в общественных учреждениях, таких как больницы, школы, круизные суда и др. Вирус чрезвычайно заразен, передается при прямом контакте и фекально-оральным способом. Заболевание, вызываемое вирусом, часто называют кишечным гриппом из-за его симптоматики — внезапно начинающихся диареи, рвоты и тошноты.

«Поэтому так важно обеспечить безопасную и в то же время безвредную дезинфекцию рук, которая будет эффективной в отношении норовируса», – объясняет Грант Хансман (Grant Hansman), глава младшей исследовательской группы Гейдельбергского университета (University of Heidelberg), Германия.

Ранее в некоторых из предыдущих работ установлено, что экстракт фруктов, например апельсиновый или гранатовый сок, снижают уровень инфицированности суррогатными норовирусами. Текущее исследование является продолжением предыдущего, проводимого Национальными институтами здравоохранения США (National Institutes of Health in the United States), в котором изучали свойство цитрата натрия связываться с белком капсида норовируса.

Рост человеческого норовируса невозможен в культуре клеток, поэтому для исследования эффектов влияния повышенной концентрации лимонного буфера ученые использовали частицы, подобные норовирусу, со сходными с реальным вирусом характеристиками поверхности. Доктор Г. Хансман с коллегами продемонстрировали свойство частиц вируса изменять свою форму после связывания с цитратом натрия. Рентгеновский анализ кристаллической структуры вирусной частицы свидетельствовал о том, что лимонный сок или дезинфектант с цитратом натрия взаимодействует с лигандом вируса, таким образом препятствуя его прикреплению к клеткам организма человека.

Ученые надеются, что обработка лимонным соком либо дезинфектантом поверхности предметов или пищевых продуктов поможет предотвратить передачу возбудителя. Следующим шагом исследователей должно стать изучение эффектов лимонной кислоты у лиц с симптомами инфицирования норовирусом.

German Cancer Research Center (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ) (2015) Lemon juice disinfects against human norovirus. ScienceDaily, 25 August (<http://www.sciencedaily.com/releases/2015/08/150825103120.htm>).

Koromysova A.D., White P.A., Hansman G.S. (2015) Treatment of norovirus particles with citrate. Virology, 485: 199–204.

*Анна Антонюк
www.umj.com.ua*



Открыта роль некоторых природных форм витамина Е растительного происхождения в ухудшении функций легких

Как сообщают американские ученые, многие растительные масла, массово используемые из-за их доступности как источник витамина Е, содержат природную форму витамина, которая обладает легочной токсичностью.

Открытие во второй половине XX века антиоксидантных свойств витамина Е и популяризация антиоксидантов в СМИ как средств профилактики многих заболеваний привели к значительному увеличению потребления этого витамина.

Дешевым и распространенным источником этого витамина являются многие растительные масла, употребляемые в пищу.

Однако как сообщают американские ученые из медицинского колледжа при Северо-Западном университете (Northwestern University Feinberg School of Medicine), такие масла как канола (производится из ГМ рапса), кукурузное масло и соевое масло содержат гамма-токоферол, обладающий способностью угнетать легочную функцию, тем самым повышая риск развития хронических воспалительных процессов в легочной ткани, а также риск развития бронхиальной астмы.

Вместе с тем оливковое и подсолнечное масло содержат альфа-токоферол, обладающий противоположным свойством – эта форма витамина Е улучшает функции легких.

Изучение данных длительного наблюдения 4 526 жителей США показало, что стойкое повышение концентрации гамма-токоферола в плазме крови было связано с ухудшением функций легких на 17%.

«Ухудшение легочной функции всего на 10% уже вызывает состояние, сходное с бронхиальной астмой. Между тем, мы оцениваем количество американцев, у которых ухудшение легочной функции было вызвано избытком гамма-токоферола, поступившего с продуктами питания, в 4,5 миллиона человек», – сообщает руководитель этого исследования профессор Джоан Кук-Миллс (Joan Cook-Mills).

medstrana.com



Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»*



* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Препарат против язвы желудка защищает от туберкулеза

Ученые проанализировали тысячи одобренных к применению препаратов и выяснили, что один из них может стать новым лекарством от туберкулеза. Согласно данным, представленным в журнале *Nature Communications*, лансопразол, который назначается пациентам с язвенной болезнью желудка, способен уничтожать возбудителя туберкулеза.

Авторы исследования пояснили, что для выхода нового препарата на фармацевтический рынок требуется около 10 лет, поэтому поиск одобренных к применению лекарств, которые обладают нужными терапевтическими эффектами, является важной задачей. Ученые под руководством Стюарта Коле (Stewart Cole) использовали роботизированную систему, которая позволила ускорить процесс изучения эффекта препаратов в культивируемых клетках легочной ткани.

Оказалось, что препарат лансопразол, который

назначается пациентам с язвенной болезнью желудка, способен блокировать рост возбудителя туберкулеза – бактерии *Mycobacterium tuberculosis*. При этом ученые отметили, что лекарство уничтожало только те бактерии, которые находились внутри клетки. Авторы исследования выяснили, что терапевтический эффект наступает после того, как в клетках лансопразол превращается в серосодержащий метаболит. Полученное вещество воздействует на бактериальный фермент, необходимый для производства энергии, предотвращая рост *Mycobacterium tuberculosis*.

«Ингибиторы протонного насоса являются безопасными препаратами, которые продаются во всех аптеках. При этом лекарство оказалось крайне активным в отношении резистентных штаммов микобактерий, что позволяет нам рассматривать его в качестве нового класса препаратов для лечения туберкулеза», – считает Коул.

Источник:

Just 30 minutes a day: Regular exercise relieves asthma symptoms. Millions of people suffer from asthma. Many report having poor control of their symptoms. Fortunately, new research shows there is a simple antidote: 30 minutes of exercise a day, year-round. ScienceDaily

Курение женщины в период беременности может привести к развитию бронхиальной астмы у ее внуков

Даже при условии, что мать ребенка не курит.

В развитии бронхиальной астмы у детей могут быть виновны их курящие бабушки. К такому выводу пришли ученые Университета Умео (Umeå University), Швеция, и Университета Мельбурна (University of Melbourne), Австралия, представив результаты своего исследования на Международном конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory Society's International Congress), Амстердам, 2015 г.

Согласно данным Центров контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), около 8% лиц взрослого возраста и 9,3% (6,8 млн) детей в США болеют бронхиальной астмой – распространенность этого заболевания резко возросла в последние 50 лет.

Ученые длительно полагали, что причиной этого являются изменения условий окружающей среды, однако все чаще им приходилось наблюдать свидетельства роли наследственности, а именно признаков «вины» предыдущего поколения.

Текущее исследование является первым в своем роде, его результаты позволяют оценить риск в популяции населения, используя при этом данные, полученные напрямую от бабушек современных детей в период их беременности.



В этом исследовании специалисты изучили записи о курении в период беременности у 44 853 бабушек, содержащиеся в Шведском регистре (Swedish Registry) за период 1982–1986 гг. Далее специалисты сопоставили их с медицинскими назначениями для лечения бронхиальной астмы их 66 271 внука. Полученные результаты свидетельствовали о повышении риска развития бронхиальной астмы на 10–22% у внуков, чьи бабушки курили в период беременности.

Ранее эксперты уже демонстрировали свойство табака влиять на гены человека, активируя некоторые из них (эпигенетическая модификация). Сегодня же становится понятным, что такие изменения могут передаваться по наследству и проявляться даже через поколение, как в случае табака и бронхиальной астмы.

Brazier Y. (2015) Could asthma be inherited from grandmothers who smoke? Medical News Today, 30 September (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/300182.php>).

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 19 февраля 2015 года №131

Торговое название

Спирива® Респимат®

Международное непатентованное название

Тиотропия бромид

Лекарственная форма

Раствор для ингаляций в комплекте с ингалятором Респимат, 2,5 мкг/ингаляция

Состав

1 ингаляция содержит

активное вещество – тиотропия бромид 2,5 мкг

(эквивалентно 3,124 мкг тиотропия бромида моногидрата)

2 ингаляции соответствуют 1 терапевтической дозе

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, 1М кислота хлороводородная, вода очищенная.

Описание

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Холиноблокаторы.

Тиотропия бромид.

Код АТХ R03BB04

Фармакологическое действие

Фармакокинетика

Тиотропия бромид – нехиральное соединение четвертичного аммония, умеренно растворимое в воде. Около 40% ингаляционной дозы осаждается в легких, оставшееся количество – в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Всасывание. После ингаляции около 33% ингаляционной дозы поступает в системный кровоток. Тиотропия бромид плохо всасывается через ЖКТ (10–15%) вследствие химической структуры (соединение четвертичного аммония) и исследований *in vitro*. Абсолютная биодоступность растворов тиотропия бромида для приема внутрь составляет 2–3%. Прием пищи не влияет на абсорбцию тиотропия бромида.

В равновесном состоянии пиковая концентрация тиотропия бромида в плазме крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляют 10,5–11,7 пг/мл через 10 мин. после приема дозы 5 мкг с помощью ингалятора РЕСПИМАТ и затем быстро снижается в соответствии с мультикомпарментальной моделью. Равновесная минимальная концентрация тиотропия бромида в плазме крови составляет 1,49–1,68 пг/мл. Равновесная максимальная концентрация тиотропия бромида в плазме крови, равная 5,15 пг/мл, достигалась через 5 минут после применения препарата в терапевтической дозе у больных с бронхиальной астмой.

Распределение. Связывание препарата с белками плазмы составляет 72%, а объем распределения равен 32 л/кг. Доклинические исследования показали, что тиотропия бромид не проникает через гематоэнцефалический барьер в каком-либо значимом объеме.

Биотрансформация. После внутривенного введения 74% вещества в неизменном виде выводится с мочой, что свидетельствует о низкой степени биотрансформации. Эфир тиотропия бромида неферментативно расщепляется на спирт (N-метилскопин) и дитенилгликолиевую кислоту, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Исследования *in vitro* показали, что некоторое количество препарата (<20% дозы после внутривенного введения) метаболизируется за счет цитохром-P450 (CYP)-зависимого окисления и последующего конъюгирования с глутатионом с образованием различных метаболитов II фазы. Данный ферментативный механизм может замедляться ингибиторами CYP 2D6 (и 3A4), хинидином, кетоконазолом и гестодином. Таким образом, CYP 2D6 и 3A4 участвуют в метаболическом пути, через который происходит выведение меньшей части дозы. Тиотропия бромид даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A

в микросомах печени человека.

Выведение. Конечный период полувыведения тиотропия бромида после ингаляционного применения составляет около 5–6 дней у здоровых добровольцев и у пациентов с ХОБЛ, у пациентов с бронхиальной астмой – 34 часа. Общий клиренс после внутривенного введения составляет 880 мл/мин. с 22% межиндивидуальной вариабельностью. После ингаляции выведение с мочой составляет 20,1–29,4% дозы у здоровых добровольцев, у пациентов с бронхиальной астмой в течение 24 часов – 11,9% (0,595 мкг) дозы. Оставшееся количество невсасывающегося в кишечнике препарата выводится через ЖКТ. Почечный клиренс тиотропия бромида превышает клиренс креатинина, что указывает на выделение в мочу.

Линейность/нелинейность. Тиотропия бромид демонстрирует линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне доз.

Пациенты пожилого возраста. Как и для всех лекарственных препаратов, преимущественно экскретируемых почками, в пожилом возрасте отмечается снижение почечного клиренса тиотропия бромида (326 мл/мин. у пациентов с ХОБЛ в возрасте <58 лет и до 163 мл/мин. у пациентов с ХОБЛ в возрасте >70 лет), что может объясняться снижением функции почек.

Выведение тиотропия бромида с мочой после ингаляции снизилось с 14% (у молодых здоровых добровольцев) до около 7% (у пациентов с ХОБЛ); однако существенного изменения концентраций в плазме крови с возрастом среди пациентов с ХОБЛ с учетом меж- и внутрииндивидуальной вариабельности нет. Возрастных различий воздействия тиотропия бромида у пациентов с бронхиальной астмой не обнаружено.

Пациенты с нарушениями функции почек. Как и при приеме других препаратов, подвергающихся преимущественно почечной экскреции, у пациентов с нарушениями функции почек отмечается повышение концентрации препарата в плазме и снижение почечного клиренса после внутривенного введения и ингаляции сухого порошка. Небольшие нарушения функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин.), часто наблюдаемые у пожилых пациентов, сопровождается незначительным увеличением концентраций тиотропия бромида в плазме (39% увеличение $AUC_{0-4ч}$ после внутривенного введения). У пациентов с ХОБЛ с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин.) внутривенное применение тиотропия бромида приводило к удвоению концентрации в плазме (82% увеличение $AUC_{0-4ч}$), которое подтверждалось концентрацией в плазме после ингаляции раствора с помощью ингалятора РЕСПИМАТ. У пациентов с бронхиальной астмой и небольшими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин.) ингаляция тиотропия бромида не приводила к существенным увеличениям концентрации препарата в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушениями функции печени. Нарушение функции печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику тиотропия бромида. Тиотропия бромид преимущественно выводится почками (до 74% у молодых здоровых добровольцев) и путем простого неферментативного расщепления эфира на фармакологически неактивные производные.

Пациенты детского возраста. Пациенты детского возраста не участвовали в программах по ХОБЛ, но исследовались в рамках клинической программы по муковисцидозу (МВ) вместе со взрослыми пациентами. Через 5 мин. после ингаляции 5 мкг тиотропия бромида, равновесная концентрация тиотропия бромида в плазме у пациентов с МВ в возрасте ≥ 5 лет составляла 10,1 пг/мл и быстро снижалась. Уровень у пациентов с МВ в возрасте <5 лет, использовавших маску и переходник, был ниже в 3–4 раза, чем у пациентов с МВ в возрасте 5 лет и старше. Воздействие тиотропия бромида у пациентов с МВ в возрасте <5 лет зависело от массы тела.

Фармакокинетические/фармакодинамические взаимодействия. Прямая взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой отсутствует.

Фармакодинамика

Механизм действия

Тиотропия бромид является специфическим антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия. Обладает аналогичным сродством к подтипам M_1 – M_5 . В дыхательных путях тиотропия бромид конкурентно и обратимо связывается с M_3 -рецепторами гладкой мускулатуры бронхов, противодействуя холинергическому (бронхосуживающему) воздействию ацетилхолина, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Бронхопротективный эффект зависит от величины дозы и сохраняется более 24 часов. Тиотропия бромид, являясь N-четвертичным антихолинергическим средством, при ингаляционном применении оказывает местное селективное действие (на бронхи) в приемлемом диапазоне терапевтических доз еще до возможности появления системных антихолинергических эффектов.

Фармакодинамические эффекты

Диссоциация тиотропия от M_2 -рецепторов происходит очень медленно, что указывает на значительно более длительный период полудиссоциации, чем у ипратропия. Диссоциация тиотропия от M_2 -рецепторов происходит быстрее, чем от M_3 -рецепторов, что обуславливает большую селективность (кинетически контролируруемую) к рецепторам подтипа M_3 по сравнению с M_2 . Высокая активность, медленная диссоциация препарата из связи с рецепторами, селективность при местном ингаляционном введении препарата обуславливают выраженный и долговременный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой.

Клиническая эффективность и безопасность при ХОБЛ

Программа клинических исследований в рамках III фазы включала следующие показатели клинических результатов при ХОБЛ: измерения функции легких, одышку, качество жизни, связанное со здоровьем, и влияние на обострения.

В ходе клинических исследований препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, вводимый раз в день, обеспечивал значительное улучшение функции легких (объема форсированного выдоха за одну секунду и форсированной жизненной емкости) в течение 30 мин. после приема первой дозы (среднее улучшение ОФВ₁ в момент времени 30 мин.: 0,113 л; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,102–0,125 л, $p < 0,0001$). Стабильное улучшение функции легких поддерживалось в течение 24 часов (среднее улучшение ОФВ₁: 0,122 л; 95 ДИ: 0,106–0,138 л, $p < 0,0001$), фармакодинамическое равновесное состояние достигалось в течение одной недели.

Препарат значительно улучшал утреннюю и вечернюю МОСВ (максимально объемная скорость выдоха) и приводил к снижению применения бронходилататоров в качестве экстренной помощи.

Бронхолитическое действие СПИРИВА РЕСПИМАТ поддерживалось в течение одного года без каких-либо признаков привыкания.

Долгосрочные исследования длительностью 1 год продемонстрировали следующие клинические результаты применения препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ:

значительное уменьшение одышки, улучшение сохранялось на протяжении всего периода лечения

клинически значимое улучшение качества жизни согласно средней общей бальной оценке пациента

уменьшение количества обострений (приступов) ХОБЛ и значительное снижение риска госпитализации из-за обострения ХОБЛ.

Клиническая эффективность и безопасность при бронхиальной астме

Программа клинических исследований в рамках III фазы при персистирующей астме включала измерения функции легких, а также тяжелых обострений. Результаты показали клинически значимое улучшение функции легких при приеме СПИРИВА РЕСПИМАТ в качестве дополнения к фоновому лечению.

На 24-й неделе среднее улучшение пикового и минимального ОФВ₁ составило 0,110 л и 0,093 л соответственно. Улучшение функции легких сохранялось в течение 24 часов.

Лечение пациентов с симптомами бронхиальной астмы с дополнительным применением тиотропия бромид снижало риск тяжелых обострений бронхиальной астмы на 21%. Снижение риска среднего количества тяжелых обострений астмы/пациент в год составило 20%. Это подтверждалось 31% снижением риска прогрессирования бронхиальной астмы и 24% снижением риска среднего количества прогрессирования бронхиальной астмы/пациент в год.

Пациенты детского возраста

Нет данных по применению у пациентов детского возраста с ХОБЛ и бронхиальной астмой.

Клиническая эффективность и безопасность при муковисцидозе (МВ)

Программа клинических исследований при МВ включала исследования с участием пациентов в возрасте от 5 месяцев и старше. Результаты показали, что признаки и симптомы, считавшиеся проявлениями МВ, численно, но статистически не значимо, возрастали при приеме тиотропия бромид, особенно у пациентов в возрасте ≤ 11 лет.

Показания к применению

поддерживающее лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для облегчения симптомов

дополнительное поддерживающее лечение взрослых пациентов с бронхиальной астмой (перенесших одно или несколько тяжелых обострений в течение последнего года при комбинированном лечении ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия).

Способ применения и дозы

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ предназначен только для ингаляций и только через ингалятор РЕСПИМАТ.

Взрослые – рекомендуемая доза составляет два впрыска раствора через ингалятор РЕСПИМАТ, что соответствует 5 мкг тиотропия бромид, один раз в день, в одно и то же время дня.

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

При лечении бронхиальной астмы максимальная польза будет достигнута после применения нескольких доз препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ. *Пожилым пациентам* необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

Пациентам с нарушениями функции почек необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. Однако пациентам с умеренной или острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.) СПИРИВА РЕСПИМАТ следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел *Особые указания*).

Пациентам с нарушениями функции печени можно использовать СПИРИВУ РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

Пациенты детского возраста. Данных о применении препарата при ХОБЛ и бронхиальной астме у детей и подростков до 18 лет нет. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Муковисцидоз. Эффективность и безопасность препарата не установлены. Для обеспечения правильного применения препарата пациенты должны быть инструктированы о том, как использовать ингалятор*.

Побочные действия

Многие из нижеперечисленных нежелательных явлений могут быть следствием антихолинергических свойств тиотропия бромид.

Побочные действия определены со следующей частотой: очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000 < 1/100$; редко: $\geq 1/10000 < 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$; неизвестно: невозможно оценить на основании доступных данных.

Класс системы органов	Частота при ХОБЛ	Частота при бронхиальной астме
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение	Нечасто	Нечасто
Головная боль	Нечасто	Нечасто
Бессонница	Неизвестно	Нечасто
Нарушения со стороны органов зрения		
Глаукома	Редко	Неизвестно
Повышение внутриглазного давления	Редко	Неизвестно
Нечеткое зрение	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны сердца		
Фибрилляция предсердий	Нечасто	Неизвестно
Учащенное сердцебиение	Нечасто	Нечасто
Суправентрикулярная тахикардия	Нечасто	Неизвестно
Тахикардия	Нечасто	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носовое кровотечение	Нечасто	Неизвестно
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Редко	Нечасто
Ларингит	Редко	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны ЖКТ		
Сухость во рту	Часто	Часто
Запор	Нечасто	Редко
Кандидоз полости рта	Нечасто	Нечасто
Дисфагия	Нечасто	Неизвестно
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Редко	Неизвестно
Кариес зубов	Редко	Неизвестно
Гингивит	Редко	Редко
Глоссит	Редко	Неизвестно
Стоматит	Редко	Редко
Кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость	Неизвестно	Неизвестно
Тошнота	Неизвестно	Неизвестно

*Утвержденная инструкция по медицинскому применению с детальным описанием использования препарата

Нарушения со стороны кожных покровов, нарушения со стороны иммунной системы		
Сыпь	Нечасто	Редко
Зуд	Нечасто	Редко
Ангионевротический отек	Редко	Редко
Крапивница	Редко	Редко
Инфекции/язвы кожи	Редко	Неизвестно
Сухость кожи	Редко	Неизвестно
Гиперчувствительность (в том числе реакции немедленного типа)	Неизвестно	Редко
Анафилактическая реакция	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Отек сустава	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Задержка мочеиспускания	Нечасто	Неизвестно
Дизурия	Нечасто	Неизвестно
Инфекция мочевыводящих путей	Редко	Неизвестно

Антихолинергические эффекты могут усиливаться с возрастом пациента.

Противопоказания

- гиперчувствительность к тиотропия бромиду, атропину или его производным (ипратропию, окситропию) или к любому компоненту этого препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Допускается применение тиотропия бромидом совместно с другими препаратами, обычно применяемыми в лечении ХОБЛ и астмы, включая лечение симпатомиметическими бронходилататорами, метилксантинами, пероральными и ингаляционными стероидами, антигистаминными средствами, муколитиками, модификаторами лейкотриенов, кромоном и анти-IgE антителами без клинических признаков лекарственного взаимодействия.

Не рекомендуется совместное применение СПИРИВА РЕСПИМАТ с другими антихолинергическими препаратами.

Особые указания

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, являющийся бронходилатирующим подерживающим средством для приема один раз в день, не следует применять в качестве стартовой терапии острых приступов бронхоспазма или для облегчения острых симптомов.

В случае возникновения острых приступов следует использовать быстродействующие бета-2-агонисты.

СПИРИВА РЕСПИМАТ не следует использовать в качестве монотерапии (препарата первой линии) для лечения бронхиальной астмы. Пациентам, страдающим от бронхиальной астмы, настоятельно рекомендуется продолжать противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами без изменений после начала приема препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ даже в случае облегчения симптомов.

После приема СПИРИВА РЕСПИМАТ могут возникать реакции гиперчувствительности немедленного типа.

В связи с его антихолинергической активностью СПИРИВА РЕСПИМАТ должен использоваться с осторожностью у больных с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря.

Применение ингаляционных препаратов может вызывать бронхоспазм, индуцированный ингаляцией.

СПИРИВА РЕСПИМАТ следует с осторожностью применять у пациентов с известными нарушениями сердечного ритма.

Поскольку концентрация в плазме крови увеличивается со снижением функции почек прием препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.) следует начинать только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Длительный опыт применения СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствует.

Пациентов необходимо инструктировать относительно правильного приема СПИРИВА РЕСПИМАТ и недопустимости попадания препарата в глаза. Пациенты должны быть предупреждены о том, что это может привести к ухудшению острой закрытоугольной глаукомы, появлению боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, наличию в поле зрения радужных кругов или цветных пятен в сочетании с покраснением глаз

вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. В случае возникновения любой комбинации этих симптомов следует незамедлительно прекратить прием препарата и проконсультироваться у специалиста.

Сухость во рту, наблюдаемая при антихолинергическом лечении, в долгосрочной перспективе может сопровождаться кариесом зубов.

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ не должен использоваться чаще, чем один раз в день.

Муковисцидоз: СПИРИВА РЕСПИМАТ не рекомендуется применять при муковисцидозе (МВ), так как тиотропия бромид может усилить признаки и симптомы МВ (например, серьезные нежелательные явления, легочные обострения, инфекции дыхательных путей)

Фертильность, беременность и период грудного вскармливания:

Беременность. Имеется ограниченное количество данных применения тиотропия бромидом у беременных женщин. Доклинические исследования не указывают на прямое или косвенное токсическое воздействие на репродуктивную функцию при клинически значимых дозах. В качестве меры предосторожности следует избегать приема препарата во время беременности.

Период грудного вскармливания. Нет достаточных данных о том, проникает ли тиотропия бромид в грудное молоко. Несмотря на результаты доклинических исследований, которые показали, что выделение тиотропия бромидом с молоком происходит лишь в небольших количествах, применение СПИРИВА РЕСПИМАТ у кормящих грудью женщин не рекомендуется. Тиотропия бромид – соединение длительного действия. Решение о целесообразности продолжения/прекращения кормления грудью или продолжения/прекращения лечения с применением препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ следует принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и благоприятного терапевтического действия СПИРИВА РЕСПИМАТ для женщины.

Фертильность. Данные о воздействии тиотропия на фертильность нет. Доклинические исследования не выявили каких-либо нежелательных воздействий на репродуктивную функцию.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Возникновение головокружения или нечеткости зрения может влиять на эти виды деятельности.

Передозировка

Симптомы: высокие дозы тиотропия бромидом могут вызывать признаки и симптомы, характерные для антихолинергических препаратов. В то же время не отмечалось системных антихолинергических нежелательных эффектов после приема однократной ингаляционной дозы до 340 мкг и не наблюдалось значимых нежелательных эффектов после 14-дневного приема до 40 мкг ингаляционных доз ипратропия бромидом, помимо сухости во рту/глотке и слизистой носа, а также выраженного снижения слюноотделения начиная с 7-го дня. Возникновение острой интоксикации в случае непреднамеренного проглатывания раствора тиотропия для ингаляций из картриджа маловероятно, вследствие низкой пероральной биодоступности.

Лечение: симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 4 мл препарата разливают в картриджи, вложенные в алюминиевые патроны для системы РЕСПИМАТ. На картридж наклеивают этикетку самоклеющуюся.

По 1 картриджу в комплекте с 1 ингалятором РЕСПИМАТ вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Период применения после вскрытия картриджа 3 месяца.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия

Миралюст

Монтелукаст



Таблетки жевательные, 5 мг.

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг.

Миралюст:

- подавляет бронхоспазм
- улучшает контроль астмы у взрослых и детей
- усиливает эффект ингаляционных кортикостероидов
- купирует симптомы аллергического ринита у взрослых

Показания к применению:

Миралюст 5 мг:

- дополнение к базовой терапии бронхиальной астмы для пациентов 6-14 лет с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести
- альтернативный способ лечения астмы для пациентов 6-14 лет взамен низких доз ингаляционных кортикостероидов у пациентов с персистирующей астмой легкой степени
- для профилактики приступов бронхоспазма, связанных с физическими нагрузками для пациентов с 6 лет

Миралюст 10 мг:

- лечение бронхиальной астмы у взрослых и подростков с 15 лет
- профилактика и лечение персистирующей астмы легкой и средней тяжести в качестве дополнительной терапии
- купирование симптомов аллергических ринитов

Способ применения и дозы:

Детям в возрасте от 6 до 14 лет: по одной жевательной таблетке 5 мг 1 раз в сутки, вечером. Миралюст следует принимать за 1 час до еды либо спустя 2 часа после еды.
Взрослые и дети старше 15 лет: 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки, вечером независимо от приема пищи.

Побочные действия:

инфекция верхних дыхательных путей, головная боль, жажда, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови (АЛат, АСаТ), сыпь, повышение температуры и др.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата.

Лекарственные взаимодействия:

Миралюст можно применять одновременно с другими лекарствами, обычно применяющимися для профилактики и длительной терапии астмы. Миралюст в рекомендуемой дозировке не оказывал существенного клинического влияния на фармакокинетику следующих лекарств: теофиллин, преднизолон, оральные контрацептивы, терфенадин, дигоксин и варфарин.

У лиц, одновременно принимающих фенобарбитал, АУС монтелукаста в плазме уменьшилось приблизительно на 40%.

Применение в детском возрасте: Миралюст 5 мг применяется в возрасте с 6 до 14 лет; Миралюст 10 мг с 15 лет.

Применение в период беременности и лактации: не рекомендуется назначение беременным и кормящим матерям грудью.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:

Представительство
АО «Пабыяницкий фармацевтический завод Польша»
в РК, г.Алматы, пр.Абая, 109В,
БЦ «Глобус», офис 13-2. Тел/факс: +7(727) 277 69 77.

РК-ЛС-5 №020673, 020674 от «18» июня 2014г.
Срок регистрации до 18.06.2019

