

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

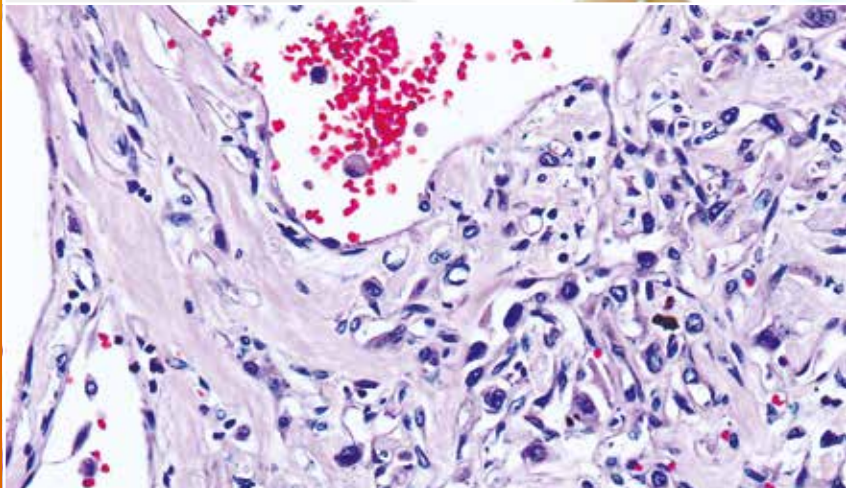
**Хроническая
обструктивная болезнь
легких: что нового
в базисной терапии?
(GOLD, 2016)**

**Эффективная терапия
внебольничных
пневмоний в свете
современных
рекомендаций**

**Гастроинтестинальная
пищевая аллергия**

**Новые подходы
к лечению пациентов
с сочетанием
бронхиальной астмы
и ХОБЛ**

**Липоидная пневмония:
клинический случай**



№2 (63), 2016

**Пульмонология
Аллергология**



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕРОДУАЛ®Н

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 февраля 2013 г. № 198

Торговое название БЕРОДУАЛ®Н

МНН Нет

Лекарственная форма Аэрозоль для ингаляций дозированных, 200 доз, 10 мл

Описание Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая, или слегка коричневатая жидкость, свободная от суспендированных частиц, со спиртовым запахом.

Состав Одна доза препарата содержит **активные вещества**: ипратропия бромид моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг,

вспомогательные вещества: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (НФА 134а, пропеллент), вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатомиметики ингаляционные. Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Фенотерол в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Код АТХ R03AK03

Показания к применению профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой).

Способ применения и дозы Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных рекомендаций врача, рекомендуется применение следующих доз. **Взрослые и дети старше 6 лет** **Лечение приступов**: В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы. Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью. **Прерывистая и длительная терапия** По 1-2 ингаляции на один прием, максимум до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день). **Дозированный аэрозоль БЕРОДУАЛ Н у детей** следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых. Пациенты должны быть инструктированы о правильном использовании дозированного аэрозоля. **Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз, встряхните баллон, снимите защитный колпачок и дважды нажмите на клапан аэрозоля.**

Побочные действия кашель, раздражение в горле; фарингит; дисфония; бронхоспазм, в том числе парадоксальный бронхоспазм; отек слизистой рта и глотки; ларингоспазм; сухость в ротовой полости и горле; рвота, тошнота; стоматит, воспаление языка; нарушения моторики желудочно-кишечного тракта; диарея, запор; гипокалиемия; положительная реакция на фенотерол при прохождении допинг-тестов (повышение результативности спортивной подготовки); крапивница, кожная сыпь, зуд; отек Квинке, гипергидроз; тахикардия; аритмия, в том числе мерцательная аритмия; суправентрикулярная тахикардия; ишемия миокарда; повышение систолического артериального давления; понижение диастолического артериального давления; головная боль, головокружение; закрытоугольная глаукома, повышение внутриглазного давления; нарушение аккомодации глаз; расширение зрачка; ухудшение остроты зрения; боль в глазном яблоке; отек роговицы; гиперемия конъюнктивы; гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света); легкий тремор скелетной мускулатуры, судороги; мышечная слабость, спазмы, миалгия; задержка мочеиспускания; повышенная возбудимость, нервозность, тревожное возбуждение, психические нарушения; анафилактические реакции (анафилактический шок, ангионевротический отек, гиперчувствительность)

Противопоказания повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тахикардия; первый триместр беременности; детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия Бета-адренергические и антихолинергические средства, скантиновые производные (например, теofilлин) могут усиливать бронхорасширяющее действие БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или скантиновых производных (например, теofilлина) может приводить к усилению побочных эффектов. Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия БЕРОДУАЛ Н при одновременном назначении бета-адреноблокаторов. Гипокалиемия, связанная с применением бета-адреномиметиков, может быть усилена одновременным назначением скантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих диоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг концентрации калия в сыворотке крови.

С осторожностью назначать бета-адренергические средства пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета-адренергических средств. Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить неблагоприятное влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Особые указания В случае внезапного появления и быстрого прогрессирования одышки (затрудненного дыхания) следует без промедления обратиться к врачу. **Длительное применение**: у пациентов, страдающих бронхиальной астмой или легкими формами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) симптоматическое лечение может оказаться предпочтительным регулярного применения. У пациентов с бронхиальной астмой или стероидозависимыми формами ХОБЛ следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания. Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета2-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ Н, для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета2-агонистов,

в том числе БЕРОДУАЛ Н, больше рекомендуемой в течение длительного времени, не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с БЕРОДУАЛОМ только под медицинским наблюдением. С осторожностью назначают (после проведения тщательного анализа соотношения риска – ожидаемой пользы): сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические заболевания сердца и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитом, закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря, муковисцидоз, детский возраст. Симпатомиметические средства, в том числе БЕРОДУАЛ Н, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Имеются данные, свидетельствующие о редких случаях миокардиальной ишемии, связанных с приемом бета-агонистов. Пациенты с основным тяжелым заболеванием сердца (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ Н, должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления у них боли в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанного с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание оценке таких симптомов, как затруднение дыхания и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения. При назначении бета2-агонистов возможно развитие выраженной гипокалиемии. Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: мидриаз, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль в глазах в тех случаях, когда аэрозоль ипратропия бромидом отдельно или в сочетании с адренергическим бета-агонистом, попадал на слизистую оболочку глаз. **Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛ Н и предупредить о мерах по защите глаз!** Боль в глазу, нечеткое зрение, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами в сочетании с покраснением глаза в виде конъюнктивальной или корнеальной инъекции могут быть признаками острого приступа закрытоугольной глаукомы. При появлении перечисленных симптомов в любом сочетании следует начать лечение глазами каплями, вызывающими сужение зрачка и без промедления обратиться за специализированной медицинской помощью. У пациентов, имеющих в анамнезе муковисцидоз, возможны нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Применение препарата БЕРОДУАЛ Н может дать положительную реакцию на фенотерол при прохождении тестов на неклиническое злоупотребление психоактивными веществами (напр. для повышения результативности спортивной подготовки, применением допинга). **Фертильность, беременность и период лактации** Существующий клинический опыт показал, что фенотерол и ипратропия бромид не оказывают отрицательного действия на беременность. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности. Следует принимать во внимание ингибирующее влияние БЕРОДУАЛ Н на сократимость матки. Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия такие данные не получены. Учитывая способность многих лекарственных препаратов проникать в грудное молоко, следует соблюдать осторожность при назначении БЕРОДУАЛ Н женщинам, кормящим грудью. Исследований влияния при комбинированном применении фенотерола гидробромидом и ипратропия бромидом на фертильность человека не проводились. Однако данные клинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромидом и ипратропия бромидом по отдельности. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами** Исследования влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Тем не менее, необходимо информировать пациентов о возможных побочных действиях: головокружение, тремор, нарушение аккомодации, расширение зрачка и ухудшение остроты зрения во время приема БЕРОДУАЛ Н и рекомендовать соблюдать осторожность при вождении автомобиля или управлении механизмами. В случае появления у пациентов вышеуказанных побочных эффектов, следует избегать выполнения таких потенциально опасных для них операций, как управление транспортным средством или работ, требующих точной координации движений и быстрой психомоторных реакций.

Передозировка **Симптомы**: симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола. Возможно появление симптомов, связанных с избыточной стимуляцией бета-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, артериальной гипертензии или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, стенокардитических болей, аритмий и приливов. Симптомы передозировки ипратропия бромидом (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), учитывая большую широту терапевтического действия препарата и местный способ применения, обычно мало выражены и имеют преходящий характер. **Лечение**: показаны седативные препараты, транквилизаторы, в тяжелых случаях – интенсивная терапия. В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью развития тяжелого бронхоспазма, который может привести к смертельному исходу.

Форма выпуска и упаковка По 10 мл препарата в металлический баллон с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышечкой. По 1 баллону вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°
Срок хранения 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Бингерштрассе, 173, 55216 Ингельхайм, Германия

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

Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мБХ» в РК

Юридический адрес: г. Алматы, 050010, ул. Каирбекова 38

Фактический адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая 52 Бизнес-центр «InnovaTower», 7й этаж тел: +7 (727) 250000 77 факс: +7 (727)244 51 77

E-mail: PV_Local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

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. Дуйсева 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)
Джусупов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузак 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)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 2 (63), 2016

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые коллеги!

С наступлением весны люди начинают слишком поспешно избавляться от зимней одежды, что влечет за собой переохлаждение и повышение уровня заболеваемости ОРВИ и другими заболеваниями бронхолегочной системы.

Заболевания легких занимают пятое место среди причин смерти и отмечается их неуклонный рост. По данным ВОЗ, в мире болезнями легких страдает приблизительно 600 млн человек. Распространенность лишь хронических обструктивных заболеваний легких составляет 14,2% среди курящих, 6,9% среди куривших ранее и 3,3% среди некурящих. На страницах очередного номера журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященного пульмонологии и аллергологии, опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике и лечении заболеваний бронхолегочной системы и аллергических заболеваний. Клинические рекомендации посвящены хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как наиболее часто встречающемуся заболеванию. Приведены данные, представленные в «Глобальной стратегии по хронической обструктивной болезни легких» в редакции 2016 г. В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ХОБЛ. Наиболее важными причинами этого является ежегодное увеличение числа курящих людей, практически неограниченная реклама табачных изделий и отсутствие реальных профилактических мероприятий на государственном уровне.

Не обошли стороной и проблему внебольничной пневмонии. Приводится описание отдельных клинических случаев внебольничной пневмонии тяжелого течения, вызванной разными бактериальными возбудителями. Практическим врачам будут интересны статьи, раскрывающие такие вопросы, как дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического ринита, лечение пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ, гастроинтестинальная пищевая аллергия и многие другие.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас на секцию «Клиническая пульмонология. Достижения современной антибиотикотерапии», которая будет проходить в рамках IX Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» - 2016.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

16 мая – Кызылорда; 18 мая – Усть-Каменогорск;

20 мая – Павлодар; 23 мая – Уральск;

25 мая – Актобе; 27 мая – Караганда.

С программой Конгресса можно ознакомиться на сайте www.chil.kz с 1 мая 2016 г.

С уважением, Дуйсева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Хроническая обструктивная болезнь легких: что нового в базисной терапии? *И.Ю. Мукатова* 6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Аспекты эффективности антибиотиков. *С.В. Яковлев, Е.В. Довгань*..... 14

ОБЗОРЫ

Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры. *С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич, А.А. Бобылев, О.Д. Барашко* 18

Новый бронходилататор гликопиррония бромид: обзор клинических исследований.
С.Ю. Чикина, С.Н. Авдеев 28

Гастроинтестинальная пищевая аллергия. *Д.Ш. Мачарадзе, Т.А. Славянская, Р.И. Сепиашвили*..... 38

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение Монтелукаста в качестве препарата выбора при интермиттирующей и легкой персистирующей астме у детей. *Т.Т. Нурпеисов, Темыржан Т. Нурпеисов, Г. Абдушукурова, Д.Ж. Талгатбекова* 46

Клиническая эффективность и безопасность лекарственного препарата Эукарбон® в таблетках у пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК).
А.К. Каирбеков, М.М. Калиева, Н.Б. Байжигитова, М.И. Ордаханова 52

Эффективность раздельного применения ингаляционного бронхолитика длительного действия и ингаляционного кортикостероида у больных с тяжелым течением ХОЗЛ.
В.А. Сушко, А.И. Ячник, Л.И. Швайко, К.Д. Базыка, В.А. Ячник, А.С. Рязская 58

Smoking-associated fibrosis and pulmonary asbestosis.
Jacob R Bledsoe, David C Christiani, Richard L Kradin 65

КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РИНИТА

Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического хронического ринита.
А. Крылова, М.А. Завалий, А.Г. Балабанцев 70

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Достижение контроля над астмой при терапии Симбикортом в режиме единого ингалятора.
С.Н. Авдеев 76

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Липоидная пневмония: клинический случай. *Л.В. Морозова, О.В. Ермилов, М.А. Бочарова, Е.М. Волочаева* 83

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Схемы терапии Беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период. *Авдеев С.Н.*..... 88

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эффективная терапия внебольничных пневмоний в свете современных рекомендаций.
М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок, О.В. Селюк..... 92

Применение экстракта листьев плюща в педиатрической практике.
Ю.В. Марушко, Т.В. Иовица, Е.Ю. Марушко 100

Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные М-холинолитики.
К.А. Зыков, О.Ю. Агапова, В.Б. Бейлина, Е.А. Дмитриева, Е.И. Соколов 106

НОВОСТИ 116



ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

IX Международный конгресс 2016 «Человек и Лекарство – Казахстан»

Мастер-классы,
круглые столы,
симпозиумы

16 мая
г. Кызылорда

18 мая
г. Усть-
Каменогорск

20 мая
г. Павлодар

23 мая
г. Уральск

25 мая
г. Актобе

27 мая
г. Караганда



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, терапия

Генеральный спонсор:



Организатор:





И.Ю. Мукатова
АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана

Хроническая обструктивная болезнь легких: что нового в базисной терапии?

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) сохраняет лидирующие позиции в структуре хронических респираторных заболеваний. Постоянно проводимые исследования позволили уточнить механизмы развития заболевания, разработать диагностически значимые критерии, улучшить принципы лечения и профилактики ХОБЛ.

Одним из важных документов по менеджменту ХОБЛ является Глобальная стратегия по хронической обструктивной болезни легких – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [1].

Впервые опубликованный документ в 2001 г. имел существенные пересмотры в 2006 и 2011 гг. В последующем стратегия GOLD обновлялась и дополнялась в январе 2013 г., январе 2014 г. и январе 2015 г. согласно появившимся новым научным данным после 2011 года. Во всех последних пересмотрах программы GOLD оставалась без значимых изменений основная схема лечения ХОБЛ, а также интегральная оценка ХОБЛ, основанная на оценке симптомов пациентом, риске будущих обострений и спирометрической тяжести процесса, а также выявлении сопутствующих заболеваний. С 2015 г. отдельно выделено в качестве приложения сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ (АСОС синдром). В пересмотре программы GOLD, опубликованном в январе 2016 г., внесены дополнения по результатам опубликованных данных с июля 2014 г. по май 2015 г.

Далее приведены данные, представленные в «Глобальной стратегии по хронической обструктивной болезни легких» в редакции 2016 г. (GOLD, update 2016).

Определение ХОБЛ

ХОБЛ – распространенное заболевание, которое можно предупредить и лечить, в основе патологического процесса лежит стойкое ограничение скорости воздушного потока, обычно прогрессирующее и связанное с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов. Обострения заболевания и сопутствующие патологии способствуют более тяжелому состоянию пациентов.

В понятие ХОБЛ не входит бронхиальная астма (БА) и другие заболевания, связанные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией (бронхоэктазии, облитерирующий бронхиолит, гипоплазии, муковисцидоз).

Бремя ХОБЛ

ХОБЛ остается значимой социально-медицинской проблемой для всех стран, что связано как с ростом заболеваемости, так и смертности. Зачастую распространенность ХОБЛ напрямую связана с распространенностью табакокурения. Однако во многих странах атмосферные (outdoor) и производственные загрязнения, а также загрязнение воздуха внутри помещений (indoor air pollution), как результат сжигания древесины и других видов биотоплива, являются основными факторами риска

ХОБЛ. По имеющимся прогнозам, в ближайшие десятилетия распространенность и тяжесть ХОБЛ будут возрастать в связи с продолжающимся воздействием на человека факторов риска, а также увеличения продолжительности жизни населения мира в целом и, следовательно, более долгосрочным влиянием факторов развития ХОБЛ.

По данным последних проведенных исследований частота заболевания колеблется в широких пределах, однако показано, что по всему миру частота ХОБЛ составляет не менее 6% среди взрослого населения. Исследование ХОБЛ в различных городах Латинской Америки (PLATINO), включая страны Бразилия, Чили, Мексика, Уругвай и Венесуэла, показало, что распространенность ХОБЛ резко увеличивается с возрастом, с наибольшей частотой в возрастной категории старше 60 лет, от 7,8% (Мехико, Мексика) до 19,7% (Монтевидео, Уругвай). Причем во всех этих странах распространенность ХОБЛ была у мужчин значительно выше, чем у женщин, что контрастно исследованию в городах Европы, таких, как Зальцбург. Согласно данным исследования BOLD, распространенность ХОБЛ стадии II и более у лиц старше 40 лет составила в среднем 10,1%, причем достаточно высокие цифры среди никогда не курив-

ших – от 3 до 11%. По данным официальной статистики, в Казахстане заболеваемость ХОБЛ сохраняется в пределах 360–500 на 100 тыс. взрослого населения, хотя по ориентировочным подсчетам экспертов ВОЗ, эта цифра в реальности может быть в 7–9 раз выше.

В структуре летальности ХОБЛ занимает 4-ую строку в мире. Ежегодно ХОБЛ уносит жизни более 2,7 млн. человек, что составляет около 5% всех причин смерти. Кроме того, если летальность от сердечно-сосудистых заболеваний за период 1990–2000 гг. снизилась в среднем на 19,9%, летальность от ХОБЛ выросла более чем на 25%.

Оценка ХОБЛ

Ранее для оценки ХОБЛ использовалась классификация, основанная лишь на функциональных показателях, а именно постбронходилатационном значении $ОФВ_1$, что предусматривало 4 стадии заболевания. В 2011 г. комитет экспертов GOLD отказался от термина «стадии» в связи с тем, что деление по величине $ОФВ_1$ недостаточно для характеристики заболевания в целом и определения прогноза. Согласно GOLD 2011 г., используется интегральная оценка тяжести ХОБЛ, учитывающая как степень тяжести бронхиальной обструкции, так и выраженность клинических симптомов и количество обострений за год.

В редакции программы GOLD 2016 г. также рекомендована интегральная оценка ХОБЛ с учетом следующих аспектов:

- текущий уровень выраженности симптомов заболевания, оцениваемый самим пациентом,
- тяжесть спирометрических изменений (выраженность бронхиальной обструкции по величине $ОФВ_1$),
- риск обострений,
- наличие сопутствующих заболеваний.

Для оценки выраженности симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать опросники: тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) или модифицированный вопросник

Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council – mMRC questionnaire), или Клинический Опросник по ХОБЛ (COPD Control Questionnaire, CCQ). Тест CAT позволяет оценить влияние ХОБЛ на жизнь и здоровье пациента, состоит из 8 пунктов, количество баллов при выполнении теста находится в диапазоне от 0 до 40. Опросник mMRC оценивает нарушение физической активности, связанное с одышкой, позволяет прогнозировать риск смерти. Клинический Опросник по ХОБЛ (CCQ) представляет собой вопросник из 10 пунктов, разработан для измерения клинического контроля у пациентов с ХОБЛ. Хотя понятие «контроль» при ХОБЛ остается спорным, CCQ короткий и простой в использовании.

Степень выраженности бронхиальной обструкции определяется по уровню постбронходилатационного $ОФВ_1$ (при наличии отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 0,70). Выделяют следующие степени тяжести ограничения скорости воздушного потока: легкую ($ОФВ_1 \geq 80\%$ от д.в.), среднюю ($ОФВ_1$ 79–50% от д.в.), тяжелую ($ОФВ_1$ 49–30%) и крайне тяжелую ($ОФВ_1 < 30\%$ от должной величины).

Риск обострений ХОБЛ рассматривается как оценка неблагоприятного клинического исхода в целом. Лучшим прогностическим критерием частоты будущих обострений по-прежнему рассматривается история предшествующих эпизодов обострения. **Частота обострений** является фактором риска смерти от ХОБЛ. Два и более обострений в течение года – критерий частых обострений ХОБЛ. Обострение, потребовавшее госпитализации, ассоциируется с ухудшением прогноза и увеличением риска смертности.

ХОБЛ часто развивается у длительно курящих людей, у которых обычно имеется ряд сопутствующих заболеваний, связанных с курением или возрастом. ХОБЛ, с учетом патогенеза, также сопровождается внелегочными (системными) проявлениями, включая

сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, остеопороз, депрессию, потерю массы тела, дисфункцию скелетных мышц, что в конечном итоге усиливает непереносимость физической нагрузки, ухудшает состояние здоровья, влияет на смертность и частоту госпитализаций при ХОБЛ. В связи с этим, всех пациентов с ХОБЛ следует обследовать на предмет сопутствующей патологии с последующей коррекцией данных заболеваний.

Интегральная оценка ХОБЛ позволяет понять влияние ХОБЛ на конкретного пациента, сочетает в себе оценку симптомов, спирометрическую классификацию и/или риск обострений.

Вначале комплексно оценивается влияние симптомов ХОБЛ на пациента по шкале CAT. При необходимости оценки выраженности одышки может применяться mMRC-опросник. Излишним является применение более чем одного опросника.

Для оценки риска обострений может использоваться одна из трех методик: 1) общеизвестная, основанная на спирометрических показателях, где категория GOLD 3 и 4 определяется как индикатор высокого риска; 2) основана на истории обострений: 2 и более обострений за предыдущий год – высокий риск; 3) частота госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ в предшествующем году: одна и более госпитализаций – высокий риск.

В некоторых ситуациях не удастся получить равнозначные оценки риска обострений, тогда риск должен быть определен методом выявления высокого риска. При отсутствии частых обострений в прошлом, пациенты в категории GOLD 3 и 4 могут быть также подвержены высокому риску госпитализации и смерти, что обосновывает включение таких пациентов в группу «повышенного риска».

Такая интегральная оценка позволяет выделить тип ХОБЛ (А, В, С, D) (рис. 1).

Такой подход в сочетании с оценкой сопутствующих заболеваний комплексно отражает ХОБЛ лучше,

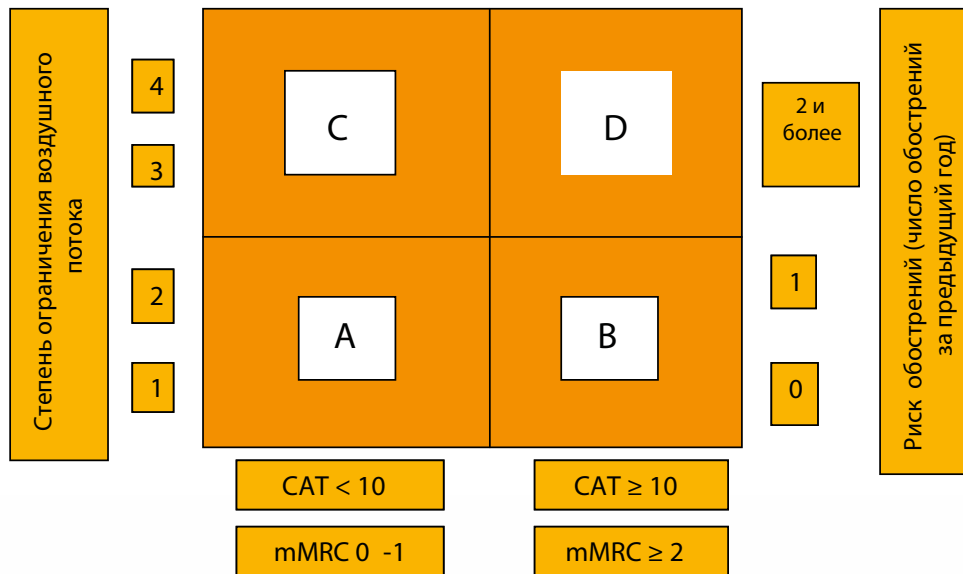


Рисунок 1. Суммарная таблица интегральной оценки ХОБЛ

Пациенты группы А (низкий риск, мало симптомов): по опроснику CAT<10 или по опроснику mMRC – 0–1 баллов; 1–2 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; число обострений в течение года – 0–1.

Пациенты группы В (низкий риск, много симптомов): опросник CAT≥10 или mMRC ≥2 баллов; 1–2 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; число обострений в течение года – 0–1.

Пациенты группы С (высокий риск, мало симптомов): по опроснику CAT<10 или mMRC – 0–1 баллов; 3–4 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; >2 обострений в течение года.

Категория D (высокий риск, много симптомов): по опроснику CAT≥10 или по опроснику mMRC ≥2 баллов; 3–4 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; >2 обострений в течение года.

чем ранее используемый односторонний анализ ограничения скорости воздушного потока. В совокупности это позволяет разработать индивидуализированный менеджмент ХОБЛ у конкретного пациента.

Среди осложнений ХОБЛ наиболее значимые и определяющие качество жизни и прогноз – это *дыхательная недостаточность* (определяемая как по клиническим данным, так и по сатурации и газам артериальной крови), легочная гипертензия, *хроническое легочное сердце* (ХЛС). Также частыми осложнениями ХОБЛ являются инфекционные патологии (пневмония), пневмоторакс, полицитемия и тромбоэмболии в системе легочной артерии, рак легких, метаболические нарушения и диабет, остеопороз, изменения психического статуса (депрессии).

Прогноз ХОБЛ определяется частотой и тяжестью **обострений заболевания**, определяемых как острое состояние, характеризующееся усилением респираторных симптомов, превышающих по выраженности ежедневные проявления заболева-

ния и требующее пересмотра проводимой терапии. Обострение ХОБЛ определяется как диагноз исключения других причин, приведших к усилению респираторных симптомов.

Диагностика ХОБЛ

Согласно определению, ХОБЛ необходимо заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и с наличием характерных факторов риска в анамнезе. В реальной ситуации курящий человек ассоциирует кашель как обычную ситуацию, сопровождаемую курением и не считает себя больным. Появление одышки при физической нагрузке чаще расценивается как результат детренированности или более старшего возраста. В связи с вышеизложенным, диагностика ХОБЛ на ранних стадиях проблематична.

Основным анамнестическим фактором, позволяющим предположить диагноз ХОБЛ, является выявление патогенного ингаляционного воздействия на дыхательную систему, а именно, табачного дыма, в фор-

ме как активного, так и пассивного курения, атмосферных загрязнений, профессиональных факторов, а также воздействие дыма от органического топлива в домашних условиях.

Для диагностики ХОБЛ наряду с клиническими и анамнестическими данными обязательным является спирометрическое подтверждение. Постбронходилатационный показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70 (70%) – диагностический критерий ХОБЛ. В большинстве случаев **диагноз ХОБЛ** выставляется на поздней, инвалидизирующей стадии. Необходимо помнить, что **отсутствие физических изменений** не исключает диагноза ХОБЛ.

Специфических изменений при **лабораторном исследовании** также может не выявляться, за исключением нейтрофильного лейкоцитоза периферической крови, подтверждающего инфекционную причину обострения ХОБЛ.

Пульсоксиметрия используется для оценки степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурации) и потребности в дополнительной кислородотера-

пии. Пульсоксиметрия обязательно проводится всем стабильным пациентам с $\text{ОФВ}_1 < 35\%$ от должного или при клинических признаках дыхательной недостаточности и/или легочного сердца. Если по данным пульсоксиметрии сатурация $< 92\%$, необходимо проведение исследования газов артериальной крови.

У пациентов младше 45 лет, а также при семейном анамнезе заболевания рекомендуется определение альфа-1-антитрипсина. Концентрация в сыворотке крови альфа-1-антитрипсина менее 15–20% от нормального значения является критерием врожденного гомозиготного дефицита.

Тест с физической нагрузкой.

Тест с 6-минутной ходьбой используется для определения толерантности к физической нагрузке. Прост в выполнении, не требует специального оборудования, позволяет оценить уровень повседневной активности больных, хорошо коррелирует с показателями качества жизни, а также используется в качестве дополнительного критерия оценки эффективности лечения и реабилитации.

Рентгенологическое исследование грудной клетки должно быть проведено всем пациентам с ХОБЛ, хотя оно и не значимо в диагностике, но позволяет исключить альтернативные и сопутствующие заболевания. Характерные рентгенологические признаки ХОБЛ – это гиперинфляция (уплощенная диафрагма, увеличение объема ретростерального воздушного пространства), повышенная прозрачность легочной ткани, исчезновения сосудистого рисунка. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) может помочь провести дифференциальную диагностику. Проведение электрокардиографии и эхокардиография позволяет исключить кардиальный генез респираторной симптоматики, а также диагностировать вовлечение в процесс правых отделов сердца и развитие легочной гипертензии.

Многим пациентам с ХОБЛ может понадобиться консультация смежных специалистов: пульмонолога, кардиолога, эндокринолога.

Перечень дополнительных лабораторно-инструментальных исследований может быть значительно расширен для диагностики сопутствующих заболеваний и уточнения тяжести и осложнений ХОБЛ.

Лечение ХОБЛ

Принципы терапии ХОБЛ складываются из следующих основных моментов:

- у курящих пациентов очень важным является отказ от курения, никотинзаместительная фармакотерапия достоверно увеличивает долгосрочное воздержание от курения;
- современная фармакотерапия позволяет уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ, снизить частоту и тяжесть обострений, а также улучшить состояние здоровья и толерантность к физической нагрузке;
- ни один из существующих препаратов для лечения ХОБЛ убедительно не продемонстрировал долгосрочное снижение легочной функции;
- лечение должно быть индивидуально подобрано с учетом тяжести симптомов, риска обострений, доступности препаратов и ответа пациента на лечение;
- каждому пациенту должны быть рекомендованы противогриппозная и пневмококковая вакцинация, особенно у пациентов пожилого возраста и лиц с более тяжелым заболеванием или сердечной сопутствующей патологией;
- при наличии дыхательной недостаточности (одышка при обычной нагрузке) должна быть разработана реабилитация, что может улучшить качество жизни, а также ежедневную физическую и социальную активность;
- нехирургические бронхоскопические методы уменьшения легочного объема не рекомендуется использовать в связи с отсутствием доказательств эффективности.

Основными **целями лечения ХОБЛ** является уменьшение выраженности симптомов, снижение частоты и тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки, предотвращение прогрессирования заболевания, появления и лечения осложнений и снижение смертности. Величина ОФВ_1 не является адекватным показателем влияния заболевания на пациента, в связи с этим в стратегию менеджмента стабильной ХОБЛ должны быть включены оценки симптомов и риска будущих обострений.

Общие **принципы ведения** пациентов со стабильной ХОБЛ представлены следующим образом:

- для ежедневной базисной терапии предпочтительны бронхолитические препараты, бета2-агонисты и/или антихолинергические препараты, пролонгированного действия;
- ингаляционные глюкокортикостероиды добавляются к длительнодействующим бронхолитикам у пациентов с высоким риском обострений;
- долгосрочная монотерапия оральными или ингаляционными кортикостероидами не рекомендуется при ХОБЛ;
- ингибитор фосфодиэстеразы-4 эффективен для снижения обострений у пациентов с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ д.в. и частыми обострениями;
- вакцинация от гриппа может снизить риск инфекционных обострений и госпитализации в связи с инфекциями нижних дыхательных путей, а также смерти пациентов с ХОБЛ;
- применение антибиотиков не показано при стабильной ХОБЛ, кроме лечения инфекционных обострений заболевания и других бактериальных инфекций;
- легочная реабилитация улучшает толерантность к физической нагрузке и качество жизни, уменьшает выраженность симптомов заболевания.

Цели лечения должны быть достигнуты с минимальными по-

бочными эффектами от терапии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, также нуждающихся в коррекции.

Важной составляющей лечения пациентов с ХОБЛ является выявление и устранение или уменьшение воздействия факторов риска. Наряду с отказом от курения, пациентам рекомендуется избегать продолжения воздействия факторов риска, если это возможно. Снижение риска от загрязнения воздуха внутри помещений и на открытом воздухе возможно и требует сочетания государственной политики, местных и национальных ресурсов, культурных изменений и защитных мер, принимаемых отдельными пациентами. Рекомендуется эффективная вентиляция, печи для приготовления пищи, не загрязняющие окружающую среду, использование дымоходов и другие подобные мероприятия.

Немедикаментозное лечение складывается из образовательных программ, устранения факторов риска, индивидуально подобранной физической активности, легочной реабилитации и вакцинации.

Для всех курящих пациентов наиболее важным мероприятием является отказ от курения (**уровень доказательности А**). Целесообразно рекомендовать избегать контакта с любыми возможными факторами риска ХОБЛ (**уровень доказательности D**). Снижение влияния дыма от биоорганического топлива, особенно на детей, подростков и женщин, является основным мероприятием по предупреждению и уменьшению заболеваемости ХОБЛ во всем мире (**уровень доказательности B**).

Всем пациентам с ХОБЛ необходима ежедневная физическая активность. При типах В, С и D рекомендована легочная реабилитация (**уровень доказательности А**).

Для большинства пациентов с ХОБЛ целесообразна **вакцинация** (против гриппа, против пневмококковой инфекции).

Медикаментозное лечение

Классы препаратов, обычно применяемые при лечении стабильной

ХОБЛ: бронхолитики; глюкокортикостероиды; ингибиторы фосфодиэстеразы-4; иммунорегуляторы; мукоактивные препараты; антиоксидантные средства.

Бронхолитики улучшают ОФВ₁ и другие спирометрические показатели; уменьшают динамическую гиперинфляцию, улучшают переносимость физической нагрузки (**уровень доказательности А**). Ингаляционные бронхолитики более эффективны, чем таблетированные, оказывают меньше побочных эффектов (**уровень доказательности А**), предпочтительны длительнодействующие препараты (**уровень доказательности А**). Кроме самого препарата важным фактом, определяющим эффективность лечения, является адекватная доставка в дыхательные пути. Выбор ингаляционного устройства определяется его наличием, стоимостью, а также навыками и способностями приема самим пациентом. У больных ХОБЛ могут быть проблемы с координацией вдоха при использовании дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ). Альтернативой активируемым вдохом ингаляторам являются дополнительные дивайсы – спейсеры. Более оптимальными могут быть ингаляторы с сухим порошком.

В качестве бронхолитиков применяются β_2 -агонисты и антихолинергические субстанции.

β_2 -агонисты (симптомитики). Бронхолитический эффект β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол) длится 4–6 часов, их не рекомендуется использовать в высоких дозах по потребности у пациентов, применяющих длительнодействующие бронхолитики, в связи с увеличением риска побочных эффектов. Длительнодействующие ингаляционные β_2 -агонисты (ДДБА), действующие 12 часов и более (формотерол и сальметерол), значительно улучшают показатели ОФВ₁, легочных объемов, качества жизни, уменьшают выраженность одышки и частоту обострений (**уровень доказательности А**). Сальметерол позволяет снизить частоту госпитализаций (**уровень доказательности B**).

Индакатерол – β_2 -агонист однократного применения, действует 24 часа, его бронхолитический эффект превосходит по эффективности сальметерол и формотерол и схож с тиотропиумом (**уровень доказательности А**).

Антихолинергические препараты (АХП). Короткодействующие АХП (ипратропия бромид) блокируют М2- и М3-рецепторы, их бронхолитический эффект длится дольше, чем у короткодействующих β_2 -агонистов, продолжаясь до 8 часов. Длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий имеет фармакокинетическую селективность к М3- и М1-рецепторам, продолжительность терапевтического эффекта более 24 часов. Тиотропий уменьшает частоту обострений и госпитализаций, выраженность симптомов, улучшает общее состояние здоровья (**уровень доказательности А**), увеличивает эффективность легочной реабилитации (**уровень доказательности B**). Появившиеся в последние годы представители данной группы – гликопирроний и умеклидиниум оказывают аналогичное действие на функцию легких и симптомы, как тиотропия.

Метилксантинны. Данных о длительности действия метилксантинов при ХОБЛ, как обычных, так и форм замедленного высвобождения, недостаточно. Теофиллин – часто применяемый метилксантин. Клиренс препарата уменьшается с возрастом, многие физиологические процессы и лекарства меняют его метаболизм. Во всех исследованиях, в которых была продемонстрирована эффективность теофиллина при ХОБЛ, использовались препараты замедленного высвобождения. Теофиллин менее эффективен, чем ингаляционные длительнодействующие бронхолитики, и не рекомендуется к применению при возможности использования β_2 -агонистов и АХП.

В связи с относительно низкой эффективностью и наличием побочных эффектов теофиллин применяется только, когда ингаляционные бронхолитики отсутствуют (**уровень доказательности B**).

Таблица 1. Медикаментозная терапия ХОБЛ стабильного течения в зависимости от категории пациентов

Пациент	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	Другие возможные препараты
A	КДАХ или КДБА по требованию	ДДАХ или ДДБА или КДБА и КДАХ	Теофиллин
B	ДДАХ или ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
C	ИГКС + ДДБА или ДДАХ	ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
D	ИГКС + ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС + ДДБА и ДДБА или ИГКС + ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХ Теофиллин

КДАХ – короткодействующий антихолинергический

ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический

КДБА – короткодействующий бета-агонист

ДДБА – длительнодействующий бета-агонист

ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

ФДЭ-4 – фосфодиэстераза 4 типа

* У пациентов категории В при отсутствии эффекта от применения антихолинергика (АХЭ) длительного действия комбинация ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия назначается независимо от величины ОФВ₁

Комбинированная бронхолитическая терапия. Комбинация бронхолитиков с различными механизмами действия увеличивает бронходилатацию и уменьшает выраженность симптомов с равными или с равными или меньшими побочными эффектами (**уровень доказательности В**).

Применение комбинации ДДБА и АХП оказывает более выраженное влияние на ОФВ₁, чем применение каждого препарата в отдельности (**уровень доказательности В**). Существуют фиксированные комбинации, такие как индакатерол/гликопирроний и вилантерол/умеклидиниум.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Ингаляционные ГКС (ИГКС). Влияние ГКС на легочное и системное воспаление при ХОБЛ неоднозначно. Длительное лечение ИГКС рекомендуется при более тяжелой ХОБЛ, с частыми обострениями, не контролируемые применением длительнодействующих бронхолитиками (**уровень доказательности А**). ИГКС в средних и/или высоких дозах оказывают положительное влияние на симптоматику заболевания, функцию легких, качество жизни

и снижают частоту обострений при ХОБЛ с ОФВ₁ < 60% от должного (**уровень доказательности А**). При ХОБЛ не рекомендуется монотерапия ИГКС, безопасное применение ИГКС возможно только в комбинации с пролонгированными ингаляционными бронхолитиками. Терапия ИГКС не оказывает влияния на снижение ОФВ₁ и общую смертность пациентов с ХОБЛ (**уровень доказательности А**).

Системные (таблетированные) ГКС имеют побочные эффекты, важным среди которых является стероидная миопатия, приводящая к мышечной слабости, снижению функциональной способности больных и дыхательной недостаточности у больных с развернутой клинической картиной ХОБЛ. При ХОБЛ не рекомендуется длительная терапия пероральными ГКС (**уровень доказательности А**).

Добавление комбинации ДДБА/ИГКС к терапии тиотропием улучшает функцию легких и качество жизни, снижает частоту обострений (**уровень доказательности В**).

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Подавляют воспаление путем блокирования распада внутриклеточной цАМФ; подавляют активность нейтрофилов, что отличает

рофлумиласт от ИГКС и длительно действующих бронхолитиков. Рофлумиласт не обладает бронхолитической активностью, хотя увеличивает ОФВ₁ у пациентов, употребляющих сальметерол или тиотропий. Рофлумиласт лишен недостатков, присущих ингаляционным формам доставки, хорошо сочетается со всеми препаратами для терапии ХОБЛ и выступает в качестве их синергиста, снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, при которых требуется применение ГКС (**уровень доказательности А**). Ингибитор ФДЭ-4 используется при более тяжелом течении ХОБЛ с частыми обострениями, не поддающимися контролю применением длительнодействующих бронхолитиков (**уровень доказательности В**). Эффективен при метаболическом синдроме за счет благоприятных эффектов: снижению избыточной массы тела у пациентов с ожирением и улучшением гликемического профиля у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Выбор препарата внутри каждого класса зависит от ответа пациента на лечение.

Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы). В исследованиях, касающихся применения иммунорегуляторов у

больных ХОБЛ, было выявлено снижение тяжести и частоты обострений.

Вакцинация. Вакцинация против гриппа должна проводиться один раз в год, может уменьшить серьезные инфекции нижних дыхательных путей и обострения ХОБЛ, требующие госпитализации (**уровень доказательности А**). Пневмококковая полисахаридная вакцинация рекомендуется для больных ХОБЛ 65 лет и старше, а также у молодых пациентов с частыми обострениями и значимыми сопутствующими патологиями.

Для пациентов ХОБЛ группы А препаратами выбора являются короткодействующие антихолинергические или симпатомиметики. При неэффективности монотерапии используется комбинация короткодействующих или длительнодействующих бронхолитиков.

При типе В рекомендуется назначение длительнодействующих бронхолитиков. Выбор класса препарата (антихолинергик или симпатомиметик) зависит от восприятия пациентом степени облегчения симптомов. При выраженной одышке сразу целесообразна комбинация ДДАХ и ДДБА. При отсутствии эффекта от применения комбинации длительнодействующих бронхолитиков к ДДАХ добавляется комбинация ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия (флютиказон/сальметерол или будесонид/формотерол) независимо от величины ОФВ₁. Альтернативный метод включает применение комбинации короткодействующего бронхолитика и теофиллина, последний следует использовать в ситуациях, когда ингаляционные бронхолитики недоступны.

У пациентов группы С как первая линия терапии используется комбинация ИГКС/ДДБА или длительнодействующий АХП. Ко второй линии терапии относится комбинация двух длительнодействующих бронхолитиков. При недостаточной эффективности комбинации разных классов препаратов (ДДАХ, ДДБА, ИГКС) целесообразно дополнительное назначение ингибитор фосфодиэстеразы-4.

Терапия первой линии пациентов группы D отличается от таковой у пациентов типа С. В качестве терапии второй линии рекомендуется комбинация трех классов препаратов (ИГКС/длительнодействующий β_2 -агонист/длительнодействующий АХП). Возможно добавить к терапии первой линии ингибитор фосфодиэстеразы-4.

Дополнительные компоненты базисной терапии ХОБЛ

Кислородотерапия. Длительное применение кислорода (>15 ч. в сутки) (с использованием кислородных концентраторов) увеличивает выживаемость у больных с хронической дыхательной недостаточностью и выраженной гипоксемией в покое (**уровень доказательности В**). Длительная кислородотерапия показана следующим пациентам:

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

При 55 мм рт.ст. $\leq PaO_2 \leq 60$ мм рт.ст. или $SaO_2 \leq 90\%$ при наличии легочной гипертензии, периферических отеков или полицитемии (гематокрит >55%) (**уровень доказательности D**).

Решение о применении длительной кислородотерапии у стабильных пациентов базируется на измерении PaO_2 или сатурации в покое дважды в течение 3 недель, что позволяет рекомендовать амбулаторное применение кислорода у пациентов, которые не соответствуют указанным выше критериям.

Респираторная поддержка (вентиляционное пособие): неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) используется у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ стабильного течения с гиперкапнией. Комбинация НИВЛ с кислородотерапией увеличивает выживаемость, снижает частоту госпитализации пациентов с ХОБЛ. НИВЛ показана при наличии хотя бы одного из следующих состояний: респираторный ацидоз ($pH \leq 7,35$) и/или $PaCO_2 \geq 45$ мм рт.ст. или тяжелая одышка с клиническими признаками усталости дыха-

тельных мышц и/или повышенной нагрузки на дыхательные мышцы (использование вспомогательных дыхательных мышц, парадоксальное движение живота или втяжение межреберных промежутков).

Хирургическое вмешательство: операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ), при которой удаляется часть легкого для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной работы респираторных мышц; увеличивает эластическую тягу легких, повышая скорость выдыхаемого воздуха и уменьшая частоту осложнений. Применение данного метода более эффективно у пациентов с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки. ОУОЛ позволяет увеличить выживаемость у пациентов с ХОБЛ.

Трансплантация легких. В далеко зашедших стадиях ХОБЛ трансплантация легких может улучшать качество жизни и функциональные возможности. Основные осложнения трансплантации легких при ХОБЛ: острое отторжение трансплантата, облитерирующий бронхиолит, цитомегаловирусная инфекция, другие оппортунистические грибковые (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*) или бактериальные (*Pseudomonas*, *Staphylococcus species*) инфекции и лимфопролиферативные заболевания. Трансплантация легких ограничена дефицитом донорских органов и стоимостью. Критерии для трансплантации легких при ХОБЛ включают индекс BODE более 5; а также по меньшей мере одно из следующих: обострение, связанное с острой гиперкапнией ($PaCO_2 > 50$ мм рт.ст.); легочная гипертензия, легочное сердце, несмотря на кислородотерапию; или ОФВ₁ <20% д.в. (**уровень доказательности С**).

Буллэктомия – хирургическая процедура при буллезной эмфиземе. Удаление булл приводит к расправлению окружающей легочной паренхимы. Легочная гипертензия, гиперкапния и тяжелая эмфизема не являются абсолютными противопоказаниями для буллэктомии.

Профилактические мероприятия

1. Уменьшение воздействия на пациентов факторов риска: отказ от курения (в том числе пассивного), уменьшение воздействия профессиональных факторов, уменьшение воздействия домашних и внешних поллютантов.
2. Нормализация массы тела.
3. Вакцинация противогриппозная ежегодно, а также антипневмококковая вакцинация, особенно при тяжелом течении ХОБЛ.
4. Лечение сопутствующих заболеваний (болезни системы кровообращения, нарушений обмена веществ, желудочно-кишечного тракта), коррек-

ция психологических нарушений.

Профилактические мероприятия по **предупреждению обострений** заболевания – применение пневмококковой и гриппозной вакцин.

Оценка и мониторинг заболевания

При ХОБЛ необходимо регулярное наблюдение за пациентом. Следует ожидать постепенного ухудшения функции легких даже на фоне оптимального лечения. Проводится мониторинг симптомов и показателей скорости воздушного потока для своевременной коррекции терапии и выявления возможных осложнений. Диспансеризация с частотой наблюдения 4 раза в год осуществляется врачами ПМСП.

В редакции программы GOLD 2016 г. отдельным приложением выделено сочетание **ХОБЛ с бронхиальной астмой** (ACOS синдром). Характеризуется постоянно существующими клиническими симптомами и ограничением скорости воздушного потока с некоторыми особенностями, обычно связанными как с астмой, так и с ХОБЛ. Спирометрия подтверждает хроническое ограничение воздушного потока, с фиксированной обструкцией и высоким уровнем изменчивости показателя $ОФВ_1$ (прирост на 12% и более после введения бронхолитика). При данном синдроме в лечении пациентов руководствуются как рекомендациями GOLD, так и Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA). ■

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2016. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2016.pdf.
2. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fact Sheet. 2012. www.who.int/mediacentre/fact_sheets/fs315.
3. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NICE Clinical Guideline 101. 2010.
4. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–43.
5. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3:e442.
6. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A., Badamgarav E., Buist A.S., Mannino D.M. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–32.
7. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. BOLD Collaborative Research Group International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // *Lancet*, 2007. 370 (9589): 741–50.
8. Пульмонология. Национальное руководство Российской Федерации, 2010.
9. Респираторная медицина. Рук-во в 2-х томах. Под общ. ред. А.Г. Чучалина. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 1616 с.
10. Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–54.
11. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–6.
12. Kon S.S., Dilaver D., Mittal M., Nolan C.M., Clark A.L., Canavan J.L., et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax*. 2014 Sep; 69 (9): 793–8.
13. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1128–38.
14. Soler-Cataluca J.J. Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluca, M.A. Martinez-Garcia, P. Catalan Serra // *Rev. Clin. Esp.* – 2011. – Vol. 211, suppl. 2. – P. 3–12.
15. Agusti A., Calverley P.M., Celli B., et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11:122.
16. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
17. Al-Showair R.A., Tarsin W.Y., Assi K.H., Pearson S.B., Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007; 101: 2395–401.
18. Lange P., Marott J., Dahl M., Ingebrigtsen T.S., Vestbo J., Nordestgaard B. Predicting the natural course of COPD using the old and the new GOLD classification. // *Eur Respir J* 2012; Suppl 56: 278s.
19. Lange P., Marott J.L., Dahl M., Ingebrigtsen T.S., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Substantial need for early diagnosis, rehabilitation and treatment of COPD. *Dan Med J* 2012; 59: A4396.
20. Ulrik C.S., Løkke A., Dahl R., Dollerup J., Hansen G., Cording P.H., Andersen K.K. TOP Study Group. Early diagnosis of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 123–127.
21. P. Lange, J.L. Marott, J. Vestbo, K.R. Olsen et al. Prediction of the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using the New GOLD Classification: A Study of the General Population // *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, Vol 186, Iss. 10. Pp. 975–981.



С.В. Яковлев¹, Е.В. Довгань^{2,3}

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

² Смоленская областная клиническая больница, г. Смоленск

³ Институт клинической фармакологии, г. Смоленск

Аспекты эффективности антибиотиков

В связи с ростом антибиотикорезистентности, ставшей в последние годы глобальной проблемой, и отсутствием новых антимикробных препаратов (АМП), которые были бы доступны для широкого применения в амбулаторной практике, особенно актуальным становится поиск путей оптимизации использования уже имеющихся АМП. Одним из подходов к оптимизации применения АМП в амбулаторной практике является использование лекарственных форм для приема per os, включая инновационные лекарственные формы.

Результаты исследований

Во врачебной среде в течение довольно продолжительного времени считалось, что даже при лечении нетяжелых инфекций парентеральные АМП превосходят по своей эффективности препараты для приема внутрь. Однако за последние десятилетия были накоплены данные, позволяющие опровергнуть это утверждение. Так, в рамках мета-анализа, выполненного S. Rothrock и соавт. [1], было проанализировано 511 случаев пневмококковой бактериемии у детей. В 3,4% случаев (10/290) в группе детей, получавших антибиотики per os, и в 2,3% случаев (5/221) в группе детей, получавших парентеральные антибиотики, развились серьезные бактериальные инфекции (объединенное отношение шансов – ОШ – 1,48; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,5–4,3). У двух (0,7%) пациентов, получавших антибиотики per os, и двух (0,9%) пациентов из группы парентеральной терапии развился менингит (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,1–5,1). Авторы исследования пришли к выводу, что частота возникновения серьезных бактериальных инфекций и менингита не отличается в группах детей, получавших антибио-

тики per os или парентерально. То есть клиническая эффективность антибиотиков в этих формах была сопоставимой.

В ходе исследования A. Rimoin и соавт. [2] с участием 558 детей из Египта и Хорватии была выявлена сопоставимая эффективность терапии стрептококкового тонзиллита амоксициллином и парентеральным антибиотиком бензатин пенициллин G в популяции пациентов, завершивших все процедуры исследования и не имевших значительных отклонений от протокола.

C. Wang и соавт. [3] сравнили эффективность амоксициллина/клавуланата при приеме per os и цефтриаксона при лечении острого среднего отита у детей. У 25 из 32 (78,1%) детей в группе терапии амоксициллином/клавуланатом отмечалось выздоровление по сравнению с достижением такового у 31 из 41 (75,6%) ребенка в группе цефтриаксона.

По данным обзора, подготовленного в рамках Cochrane Collaboration [4] и основанного на анализе результатов шести исследований с включением 4331 ребенка с тяжелой пневмонией без гипоксемии, не было выявлено различий при сравнении

групп детей, получавших антибиотики per os (амоксициллин или ко-тримоксазол), и групп детей, получавших пенициллин парентерально, по таким параметрам, как неэффективность терапии (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,56–1,24), частота госпитализации (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,38–3,34) и частота рецидивов инфекции (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,34–4,82).

При анализе эффективности разных режимов антибиотикотерапии болезни Лайма с поражением нервной системы J. Halperin и соавт. [5] пришли к выводу, что к настоящему моменту существует достаточное количество данных, свидетельствующих об эффективности пенициллина, цефтриаксона, цефотаксима и доксициклина при лечении болезни Лайма с поражением нервной системы у взрослых и детей. Несмотря на то что в большинстве исследований для лечения боррелиоза с поражением нервной системы использовались парентеральные формы антибиотиков, ряд исследований, проведенных в Европе, свидетельствует о возможности применения пероральной формы доксициклина у взрослых с менингитом, крапивообразным невритом и радикулитом.

Эффективность антибиотиков для приема внутрь показана и при лечении ряда социально значимых заболеваний. Так, при проведении P. Plourde и соавт. открытого проспективного исследования [6] по сравнительной оценке эффективности цефиксима (400 мг внутрь 1 раз в день) и цефтриаксона (250 мг внутримышечно 1 раз в день) при неосложненной гонорее у 184 мужчин и женщин микробиологическая эффективность цефиксима составила 98% (118/121), а цефтриаксона – 100% (63/63). Терапия цефиксимом обеспечивала эрадикацию всех штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, имеющих плазмиды, обуславливающие устойчивость к тетрациклам и пенициллину.

Аналогичные результаты о сопоставимой эффективности цефиксима и цефтриаксона при лечении неосложненной гонококковой инфекции у 155 пациентов (59 мужчин и 96 женщин) были получены в исследовании I. Portilla и соавт. [7]. Эрадикация возбудителя при применении цефиксима наблюдалась в 97% (105/108) случаев, при применении цефтриаксона – в 100% (47/47).

Таким образом, результаты приведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что эффективность АМП при приеме внутрь в определенных клинических ситуациях сопоставима с эффективностью парентеральных препаратов.

Современные лекарственные формы антибиотиков

Необходимо также отметить, что современные пероральные лекарственные формы антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью (или всасываемостью из желудочно-кишечного тракта), которая в ряде случаев практически сопоставима с парентеральным введением препарата [8]. Примером антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими параметрами являются антибиотики в форме диспергируемых таблеток.

Наиболее значимые достоинства АМП в форме диспергируемых таблеток – это отсутствие разрушения в желудке, наиболее полное, по сравнению с другими антибиотиками, всасывание в верхних отделах тонкого кишечника, обеспечивающее более высокие концентрации в крови, минимальное воздействие на микрофлору кишечника и хорошая переносимость лечения [9].

Высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб характеризуются высокой биодоступностью, а создаваемые ими в крови концентрации практически не отличаются от таковых при внутривенном введении препарата [8].

Одним из представителей АМП в форме диспергируемых таблеток, обладающих наиболее высокой биодоступностью (93%), является препарат Флемоксин Солютаб [10].

Сравнительное исследование биодоступности Флемоксина Солютаб (таблетки и суспензия в дозировке 500 мг), амоксициллина в капсулах 500 мг и контрольной суспензии амоксициллина показало следующее:

- Флемоксин Солютаб имел более быструю и полную абсорбцию (более чем на 20% выше) по сравнению с капсулами амоксициллина;
- максимальная концентрация амоксициллина в плазме крови после приема Флемоксина Солютаб достигалась на 30 мин. раньше и была более чем на 30% выше, чем после приема амоксициллина в капсулах.

Авторы исследования сделали вывод, что диспергируемые таблетки Солютаб, принятые целиком или в растворенном виде, характеризуются более полной и быстрой абсорбцией по сравнению с твердой лекарственной формой – капсулами. Учитывая существенно более высокие концентрации амоксициллина в крови при приеме диспергируемых

таблеток по сравнению с капсулами, можно ожидать более высокую клиническую эффективность при использовании данной инновационной лекарственной формы [11, 12].

В исследовании с участием 48 здоровых добровольцев сравнивали фармакокинетические параметры амоксициллина/клавуланата в форме диспергируемых таблеток (Солютаб) с препаратом в форме таблеток.

Это исследование не только подтвердило биоэквивалентность произведенного по технологии Солютаб антибиотика препарату сравнения, но и продемонстрировало важное преимущество первого: концентрация клавулановой кислоты в плазме крови была подтверждена значительно меньшим индивидуальным колебанием. Таким образом, улучшение фармакокинетических параметров амоксициллина/клавуланата, достигнутое с помощью передовых фармацевтических технологий, приводит к созданию более стабильного уровня клавулановой кислоты, что может обеспечивать более эффективную защиту амоксициллина от β -лактамаз. Применение амоксициллина/клавуланата в форме диспергируемых таблеток (Солютаб) может обеспечить более надежный эффект при инфекциях, вызванных β -лактамазопродуцирующими микроорганизмами [13].

Высокая биодоступность препаратов в форме диспергируемых таблеток Солютаб характерна не только для антибиотиков класса аминопенициллинов, но и для антибиотиков других классов. Так, биодоступность Юнидокса Солютаб при приеме *per os* составляет 100% [10], что говорит о поступлении препарата в системный кровоток, сопоставимом с парентеральным введением.

Данное утверждение справедливо и для джозамицина – представителя группы макролидов. Джозамицин доступен в двух формах: таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых

таблеток. После приема внутрь джозамицин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальные его концентрации в сыворотке обнаруживаются приблизительно через 1 ч. [14].

Разные лекарственные формы демонстрируют биоэквивалентность между собой [15]. В ряде исследований, в том числе масштабных (с участием нескольких тысяч пациентов с инфекциями дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, урогенитальными, стоматологическими инфекциями, а также при посттравматических и послеоперационных инфекциях и в педиатрии), была продемонстрирована клиническая эффективность джозамицина свыше 90%. При ин-

фекциях дыхательных путей показатели успешности лечения составили от 96,3 до 97,8%, в случае инфекций ЛОР-органов – от 92,1 до 100% – высокие показатели, обусловленные как особенностями препарата, так и спектром его действия [16]. Эти цифры в среднем сходны с показателями эффективности парентеральных форм антибиотиков, назначаемых для лечения данных инфекций.

Таким образом, можно констатировать, что антибиотики в форме диспергируемых таблеток обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными формами и, как следствие, демонстрируют «инъекционную эффективность», т.е. эффектив-

ность, сопоставимую с таковой парентеральных форм препаратов. Данное утверждение справедливо и для некоторых препаратов в традиционных лекарственных формах, но инновационных по своей сути – например, джозамицина.

Это имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных микробами со сниженной чувствительностью к антибиотикам. Использование инновационных лекарственных форм антибиотиков с повышенной биодоступностью, таких как диспергируемые таблетки, может рассматриваться как важный компонент в глобальных мероприятиях по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в популяции. ■

Список литературы

1. Rothrock S.G., Green S.M., Harper M.B. et al. Parenteral vs Oral Antibiotics in the Prevention of Serious Bacterial Infections in Children with Streptococcus pneumoniae Occult Bacteremia: A Meta-Analysis. *Acad Emerg Med* 1998; (6): 599–606.
2. Rimoin A.W., Hoff N.A., Fischer Walker C.L. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial (Phila) *ClinPediatr* 2011; 50 (6): 535–42.
3. Wang C.Y., Lu C.Y., Hsieh Y.C. et al. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanic acid for the treatment of acute otitis media in infants and children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 31 (1): 51–62.
4. Lodha R., Kabra S.K., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children (review). *The Cochrane Library* 2013; 6: 1–195; <http://www.thecochranelibrary.com>
5. Halperin J.J., Shapiro E.D., Logigian E. et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standard Subcommittee of the Am Acad Neurology. *Neurology* 2001; 69 (1): 91–102.
6. Plourde P.J., Tyndall M., Agoki E. et al. Single-dose cefixime versus single-dose ceftriaxone in the treatment of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection. *J Infect Dis* 1992; 166 (4): 919–22.
7. Portilla I., Lutz B., Montalvo M., Mogabgab W.J. Oral cefixime versus intramuscular ceftriaxone in patients with uncomplicated gonococcal infections. *Sex Transm Dis* 1992; 19 (2): 94–8.
8. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под. ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак М.: ПРЕ100 ПРИНТ, 2014.
9. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. *Детские инфекции*. 2006; 3: 51–60.
10. <http://www.grls.rosminzAravru>. 01.01.2014
11. Cortvriendt W.R. et al. Bioavailability study of new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung* 1981; 31 (8): 911–9.
12. Моисеев С.В. Роль амоксицилина в лечении распространенных внебольничных инфекций. *Клин. фармакология и терапия*. 2006; 15 (1): 1–4.
13. Sourgens H. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/davulanic acid versus the tablet. *Int J Clin Pharm Ther* 2001; 39 (2): 15–82.
14. Bergan T., Tolas P., Oydvin B. Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin. *Pharmacology* 1912; 8: 336–43.
15. Van Hoogdalem E.J., Terpstra I.J., Krauwinkel W.J. et al. Multiple dose bioequivalence study with josamycin propionate, a drug with highly variable kinetics, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34 (5): 202–1.
16. Georgopoulos A., Buxbaum A. Josamycin – das bessere Antibiotika monitor 2004; 4. http://www.antibiotikamonitor.at/4_04/4_04_1him

Впервые опубликовано в журнале «Справочник поликлинического врача», №6, 2014 г., стр. 4–5.

ОТ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ К ИСТОРИИ ПОБЕДЫ



- Биодоступность амоксициллина 94 %
- Разрешен к применению у детей с 3-х месячного возраста

ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксициллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг; 875/125 мг

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки диспергируемые. **СОСТАВ:** Активные вещества: амоксициллина тригидрат - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 875 мг, калия клавуланат - 31,25 мг, 62,5 мг, 125 мг, 125 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Абсолютная биодоступность амоксициллина достигает 94%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1-2 часа после приема амоксициллина. Связывание с белками сыворотки крови составляет приблизительно 17-20%. Амоксициллин проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах проникает в грудное молоко. Амоксициллин метаболизируется в печени, большей частью выводится через почки и небольшое количество выводится с желчью. Период полувыведения из сыворотки крови у пациентов с нормальной функцией почек составляет приблизительно 1 час. Абсолютная биодоступность клавулановой кислоты составляет приблизительно 60%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови клавулановой кислоты отмечается через 1-2 часа после приема. Связывание с белками плазмы крови составляет 22%. Клавулановая кислота проникает через плацентарный барьер. Достоверных данных о проникновении в грудное молоко нет. Клавуланат метаболизируется в печени (50-70%) и около 40% выводится через почки. **Фармакодинамика:** Флемоклав Солютаб® - антибиотик широкого спектра действия, комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты - ингибитора бета-лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы). Входящая в состав препарата клавулановая кислота подавляет II, III, IV и V типы бета-лактамаз. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз и расширяет спектр его действия. Флемоклав® проявляет активность в отношении: аэробных грамположительных бактерий, анаэробных грамположительных бактерий, аэробных грамотрицательных бактерий, анаэробных грамотрицательных бактерий. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. До еды. Таблетку проглатывают целиком, заливая стаканом воды, или растворяют ее в половине стакана воды, минимум 30 мл. Тщательно размешивать перед употреблением. Продолжительность лечения зависит от тяжести инфекции и не должна без особой необходимости превышать 14 дней. Взрослым и детям с массой тела более 40 кг препарат назначают по 0,5 г/125 мг 3 раза в сутки. При тяжелых, рецидивирующих и хронических инфекциях эти дозы можно удваивать. Для детей в возрасте от 3-х месяцев до 2-х лет (с массой тела примерно 5-12 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,25 мг 2 раза/сутки. Для детей в возрасте от 2 до 12 лет (с массой тела 13-37 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,5 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте от 2 до 7 лет (масса тела 13-25 кг) и 250/62,5 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте 7-12 лет (масса тела 25-37 кг). При тяжелых инфекциях дозу можно удваивать. Максимальная суточная доза составляет 60 мг амоксициллина и 15 мг клавулановой кислоты на кг массы тела. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, крапивница, экзантема. Реже: лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, холестатическая желтуха, гепатит. Ангионевротический отек, васкулит, удлинение протромбинового времени, интерстициальный нефрит. **Единичные случаи:** анафилактический шок, псевдомембранозный колит, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Синусит, фарингит, тонзиллит, острый средний отит, бронхит, пневмония, пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, эндометрит, цервицит, перитонит, энтероколит, брюшной тиф, холангит, холецистит, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; лептоспироз, лириоз, болезнь Лайма (боррелиоз), дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезно-сепсис, менингит, сепсис, профилактика эндокардита. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте или другим компонентам. Гиперчувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам, таким, как пенициллины и цефалоспорины. Желтуха или дисфункция печени при приеме амоксициллина/клавуланата в анамнезе. Инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз. Беременность и период лактации. Противопоказан детям до 3 месяцев. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Антациды, тукосамин, слабительные лекарственные средства, аминокислоты замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию Флемоклава. Бактерицидные антибиотики оказывают синергичное действие; бактериостатические лекарственные средства - антагонистическое. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

PK-ЛС-5-№010210 от 16.10.2012г.; PK-ЛС-5-№010209 от 16.10.2012г.; PK-ЛС-5-№010208 от 16.10.2012г. Разрешение №4151 от 25.06.2013г. до 16.10.2017г.

С.А. Рачина¹, Р.С. Козлов^{1,2}, Н.Н. Дехнич³, А.А. Бобылев^{1,4}, О.Д. Барашко⁵

¹ Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, РФ

² Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск

³ Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск

⁴ Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск

⁵ ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», РФ, г. Смоленск

Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры

В статье представлен обзор современных представлений об этиологии тяжелой внебольничной пневмонии, антибиотикорезистентности ключевых бактериальных возбудителей, даются рекомендации по выбору антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии взрослых пациентов. Приводится описание отдельных клинических случаев внебольничной пневмонии тяжелого течения, вызванной разными бактериальными возбудителями.

АБТ – антибактериальная терапия, АМП – антимикробные препараты, ВП – внебольничная пневмония, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОГК – окружность грудной клетки, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОН – полиорганная недостаточность, ПРП – пенициллинрезистентные препараты, ПЦР – полимеразная цепная реакция, РС вирус – риносинцитиальный вирус, СШ – септический шок, ТВП – тяжелая внебольничная пневмония, ЧДД – частота дыхательных движений.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – распространенное заболевание у взрослых, которому принадлежит ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. Согласно данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ, в 2012 г. зарегистрировано 657 643 случая ВП,

что составило 4,59% (у лиц в возрасте ≥ 18 лет – 3,74%) [1]. Однако, по всей видимости, эти цифры не отражают истинной заболеваемости, которая согласно расчетам экспертов, достигает 14–15%, а общее число больных ВП в РФ ежегодно превышает 1,5 млн. человек [2].

Необходимо отметить, что наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой ВП (ТВП), так как, несмотря на доступные методы диагностики и лечения, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим процессом.

По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36% – в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3, 4].

Летальность при ТВП составляет от 21 до 58% [3]. Основными причинами смерти при ТВП являются развивающиеся рефрактерная гипоксемия, септический шок

(СШ) и полиорганная недостаточность (ПОН). В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом больных ТВП, были: возраст >70 лет, проведение ИВЛ, двусторонняя локализация пневмонии, сепсис и инфицирование *P. aeruginosa* [6, 7].

Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие ТВП, окончательно не ясны. Как показывают исследования, это может быть связано как с возбудителем, так и с особенностями пациента [3, 8]. Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности (например, продукция лейкоцидина Пантона-Валентина метициллинрезистентным золотистым стафилококком) и механизмов защиты от действия иммунной системы (например, полисахаридная капсула пневмококков, затрудняющая фагоцитоз), а также уровень микробной нагрузки.

Со стороны макроорганизма риск ТВП, помимо известных

факторов (сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, злоупотребление алкоголем, дефицит питания и др.), возрастает при наличии ряда генетически обусловленных дефектов иммунной системы.

Этиология ТВП

Известно более ста микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ТВП [3, 9–13]. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. К числу наиболее актуальных «типичных» бактериальных возбудителей ТВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), энтеробактерии – *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) и др., *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*).

Среди «атипичных» возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*). При наличии определенных факторов риска – недавний прием системных антимикробных препаратов (АМП), длительная терапия системными глюкокортикоидами в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы – в этиологии ТВП возрастает актуальность *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути, в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена. Вероятность инфицирования анаэробами выше у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода [3].

ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус (РС ви-

Таблица 1. Частота выявления различных возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (по данным исследований в Европе)

Возбудитель	Частота выявления, %
<i>S. pneumoniae</i>	28
<i>Legionella spp.</i>	12
<i>Enterobacteriaceae</i>	9
<i>S. aureus</i>	9
<i>H. influenzae</i>	7
<i>C. burnetii</i>	7
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>C. pneumoniae</i>	4
Респираторные вирусы	3
<i>M. pneumoniae</i>	2
Не установлен	45

рус), метапневмовирус и бокавирус человека [14]. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и несут самоограничивающийся характер, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений.

Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности (ДН).

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ТВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска, а также методов исследования, использованных для микробиологической диагностики.

Частота выявления различных возбудителей ВП среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, по результатам исследований в странах Европы, представлена в таблице 1. Российские данные по этиологии ТВП остаются немногочисленными. Однако в целом они подтверждают закономерности, выявленные в зарубежных исследованиях [11, 12].

Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на расширение возможностей микробиологической диагностики, примерно у половины пациентов с ТВП этиологический диагноз заболевания остается неустановленным.

Резистентность возбудителей к АМП

С точки зрения выбора режимов эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) при ТВП наибольшее клиническое значение представляет локальный мониторинг антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

S. pneumoniae

Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к β-лактамам АМП, в первую очередь пенициллинам и рост устойчивости к макролидам [15]. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности

S. pneumoniae к тетрациклам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения для лечения респираторных инфекций в XX–начале XXI вв.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентрового исследования Церберус, представлены в таблице 2 [16]. Как показывает исследование, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллам в РФ остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов, соответственно). Частота выявления *S. pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону, составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных – 0,9%. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные (ПРП), сохраняют чувствительность к цефтаролину.

Резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину составила 8,4%; большинство макролидорезистентных *S. pneumoniae* демонстрировали устойчивость к клиндамицину, что может свидетельствовать о преобладании в РФ MLSB-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S. pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные.

Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* проявляли

линезолид, респираторные фторхинолоны. Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение использования данной группы АМП в РФ в последние годы, остается высоким (33,1% нечувствительных изолятов).

H. influenzae

Наибольшее клиническое значение в мире имеет рост устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллам, который чаще всего обусловлен продукцией β-лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАС III, уровень устойчивости к аминопенициллам среди клинических штаммов *H. influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями, остается невысоким (2,8% нечувствительных изолятов), не выявлено устойчивых штаммов к ингибиторозащищенным аминопенициллам (табл. 3) [17].

Высокую активность в отношении *H. influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения; не выявлено изолятов, устойчивых к фторхинолонам. Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* зарегистрирован к ко-тримоксазолу (32,8% нечувствительных изолятов).

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости возбудителей ТВП может отличаться в отдельных регионах, поэтому

при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными резистентности микроорганизмов к АМП.

Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей.

Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя (≤3 мес.) терапия β-лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения [3, 18–20]. Частота встречаемости ПРП увеличивается при недавнем использовании макролидов и ко-тримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S. pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в ближайшие 3 месяца, недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами [3, 18–20].

Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S. pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе.

Рекомендации по АБТ тяжелой ВП

Лечение пациентов с ТВП на

Таблица 2. Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования Церберус, 2008–2012 гг., n=706)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Бензилпенициллин	98,0	1,7	0,3	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6	1,3	0,1	0,03	0,125
Цефтриаксон	97,3	0,9	1,8	0,015	0,25
Цефтаролин	100,0	0	0	0,008	0,03
Эритромицин	90,8	0,8	8,4	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2	0,1	6,7	0,03	0,06
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,50	1,0
Тетрациклин	66,9	3,1	30,0	0,25	16,0
Линезолид	100,0	0	0	0,50	0,5

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.)

Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2006–2009 гг. n=433)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амоксициллин	97,2	1,6	1,2	0,25	1,0
Амоксициллин/клавуланат	100,0	0	0	0,25	0,5
Цефтриаксон	100,0	0	0	0,03	0,03
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,03	0,03
Моксифлоксацин	100,0	0	0	0,015	0,03
Азитромицин	100,0	0	0	0,5	1,0
Кларитромицин	99,5	0,5	0	4,0	8,0
Тетрациклин	96,2	0,5	3,3	0,25	0,5
Ко-тримоксазол	67,2	8,7	24,1	0,125	16,0

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.).

начальном этапе целесообразно осуществлять в условиях ОРИТ. Всем пациентам с ТВП назначаются системные АМП и проводится адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения – системные глюкокортикостероиды, иммуноглобулины, респираторная поддержка [3, 21, 22]. При ТВП назначение АМП должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 ч. и более (в случае развития СШ – 1 ч. и более) существенно ухудшает прогноз.

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП, так как данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа (табл. 4) [21, 22].

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении

наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей (в первую очередь *S. pneumoniae*) и *L. pneumophila*. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения [21].

Указанные выше режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного β-лактама может определяться рядом дополнительных факторов – сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью [21]. В регионах с более высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП предпочтение следует отдавать цефтаролину. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем. При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

Альтернативным режимом эмпирической АБТ ТВП без допол-

нительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами с комбинированной терапией β-лактамами у пациентов с ТВП [23]. Однако подобные исследования немногочисленны, большая часть из них носит нерандомизированный характер, либо не включает наиболее тяжелых пациентов, поэтому более надежной, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, СШ), остается комбинированная АБТ.

У лиц с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе; β-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами (табл. 4).

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы,

либо комбинация цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [21].

Рутинное назначение препаратов, активных в отношении метициллинорезистентного золотистого стафилококка (ванкомицин, линезолид) в режимах эмпирической АБТ ТВП не рекомендуется ввиду ожидаемой низкой распространенности возбудителя в РФ.

Несмотря на эмпирический выбор антибиотиков для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии ВП с последующей деэскалацией АБТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя [21].

С целью этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы [13, 21]:

- культуральное исследование двух образцов венозной крови;

- бактериологическое исследование респираторного образца – мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на ИВЛ);

- экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;

- исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа.

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя представлены в таблице 5.

В дополнение к антибиотикам у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы.

Противовирусные препараты могут назначаться и эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР) [21].

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч. после начала лечения [21]. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на втором этапе необходимо про-

Таблица 4. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии ТВП

1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ и аспирации
Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в ² или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться оселтамивир ⁴ внутрь или занамивир ингаляционно

¹ длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП

² левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки

³ могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*

⁴ у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру

Таблица 5. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

Возбудитель	Препараты выбора ¹	Альтернативные препараты ¹
<i>S. pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: Цефотаксим Цефтаролин Цефтриаксон ФХ: Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы	ЦС: Цефотаксим Цефтаролин Цефтриаксон ФХ: Моксифлоксацин Левифлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H. influenzae</i>	ИЗП: Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам ЦС: Цефепим Цефотаксим Цефтаролин Цефтриаксон ФХ: Левифлоксацин Моксифлоксацин	Карбапенемы: Имипенем Меропенем Эртапенем
<i>S. aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам	ФХ: Левифлоксацин Моксифлоксацин Линезолид
<i>S. aureus</i> метициллино-резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин ²
<i>Legionella spp.</i>	Левифлоксацин ± Рифампицин Азитромицин ± Рифампицин	Доксициклин ± Рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС-)	ЦС: Цефепим Цефотаксим Цефтаролин Цефтриаксон	Карбапенемы: Имипенем Меропенем Эртапенем ФХ: Левифлоксацин Моксифлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин ИЗП: Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+)	Карбапенемы: Имипенем Меропенем Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы: Имипенем Меропенем ЦС: Цефепим Цефтазидим Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин ±АГ: Амикацин Гентамицин Тобрамицин	
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левифлоксацин

Примечание: АГ – аминогликозиды, ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины. ¹ для всех препаратов путь введения только внутривенный; ² только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

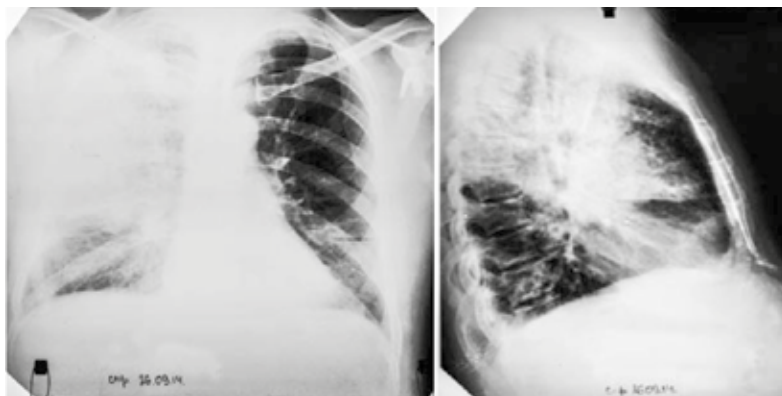


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В. (26.09.2014 г.)



Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В. (23.10.2014 г.)

вести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АМП в рамках ступенчатой терапии. Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение антибиотиков, при котором терапия начинается с его внутривенного введения с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо АМП со сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АМП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АМП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

Переход с парентерального на пероральный режим АБТ должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП

[21]. На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до настоящего времени не определена. Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей.

По мнению экспертов, при ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella spp.*, неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.). Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней [21].

При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 в мин.);

- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, «юных» форм $< 6\%$;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме ОГК (при ее выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ТВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отмены АБТ, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к ее продолжению у пациентов с положительной клинической динамикой. Однако, в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями.

Описание отдельных клинических случаев ТВП

Случай №1

Больной В., 54 года, поступил в многопрофильный стационар 26.09.2014 с жалобами на выраженную одышку в покое, интенсивный кашель с легко отделяемой

слизисто-гноющей мокротой, чувство нехватки воздуха, резкая слабость.

Анамнез заболевания. Заболел остро, самочувствие ухудшилось вечером накануне госпитализации, когда резко повысилась температура тела до 40°C, появились потрясающий озноб, одышка в покое, выраженная слабость. Самостоятельно не лечился, никакие лекарственные средства не принимает, периодически по потребности пользуется ингаляционными бронхолитиками (ипратропиум бромид, тиотропиум), так как в течение нескольких лет страдает хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения.

Пациент в настоящее время не курит (ранее курил на протяжении 25 лет не менее 1 пачки сигарет в день), спиртными напитками не злоупотребляет.

Данные физического обследования. Рост 171 см. Вес 93 кг. Тип телосложения гиперстенический. Состояние тяжелое, заторможен. Кожные покровы бледные, повышенной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Дыхание везикулярное, справа резко ослаблено, по всем легочным полям выявляются обильные мелкопузырчатые влажные хрипы.

Температура тела 40,2°C (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту, SpO₂ 82% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия (ЧСС 125 в минуту), АД 105/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает ниже края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

Результаты дополнительного обследования. В ходе проведенного обследования в стационаре на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции выявлено интенсивное гомогенное затемнение в верхней доле правого легкого

(рис. 1); корни легких неструктурные, синусы свободны. Сердце расширено в поперечнике.

Пациенту выполнены общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимический анализ крови, ЭКГ, получен образец мокроты для общеклинического и культурального исследования, два образца венозной крови для бактериологического исследования, выполнены экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию. Уровень лейкоцитов составил $8,4 \times 10^9/\text{л}$, отмечалось уменьшение удельного веса лимфоцитов до 5,7% и увеличение гранулоцитов до 93,6%. В общем анализе мочи выявлена протеинурия (белок 1 г/л), в биохимическом анализе – снижение уровня белка до 54 г/л, повышение уровня мочевины (10,2 ммоль/л), АСТ (207 ЕД/л), ЛДГ (646 ЕД/л), резкое повышение уровня СРБ (359,2 мг/л). При УЗИ органов брюшной полости выявлена умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Тест на легионеллезную антигенурию – отрицательный, на пневмококковую – положительный. Данные бактериоскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму: сегментоядерные лейкоциты >25 в поле зрения, эпителиоциты 0–3 в поле зрения, Грам + кокки парами >50 в поле зрения, Грам – палочки 1–5 в поле зрения.

Пациенту были назначены цефтриаксон 2 г в/в струйно, кларитромицин 0,5 г 2 р./день в/в капельно, дезинтоксикационная терапия, кислородотерапия, ипратропия бромид/беродуал 1,0 мл 3 р./д через небулайзер, гепарин 2,5 ЕД 2 р./д. п/к.

27.09.2014 при бактериологическом исследовании мокроты выявлен рост *S. pneumoniae* в количестве 10^5 КОЕ/мл (чувствительный к пенициллину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину и цефтриаксону) и *E. coli* 10^2 КОЕ/мл (чувствительна к амикацину, ампицилину, цефатаксиму, цефтазидиму,

ципрофлоксацину, гентамицину, имипенему, амоксицилину/клавуланату). 28.09.2014 при бактериологическом исследовании крови в двух флаконах был выявлен рост *S. pneumoniae*, чувствительного к пенициллину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину и цефтриаксону.

На фоне проводимой терапии отмечалось медленное обратное развитие клинических симптомов и признаков ВП с сохранением умеренной одышки при физической нагрузке, нормализация лабораторных показателей, уменьшение интенсивности воспалительной инфильтрации при контрольной рентгенографии органов грудной клетки (рис. 2), эрадикация *S. pneumoniae* при повторном бактериологическом исследовании крови на 4 сутки, мокроты – на 7 сутки с момента начала терапии.

Случай №2

Пациент М., 37 лет, поступил в многопрофильный стационар 13.08.2014 с жалобами на приступообразный малопродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39,5°C, интенсивные боли в грудной клетке при кашле.

Анамнез заболевания. Считает себя больным 8 дней, когда появились слабость, утомляемость, потливость, повысилась температура тела до 37,5°C. Пациент расценил свое состояние как ОРВИ, за медицинской помощью не обращался, принимал самостоятельно жаропонижающие препараты и продолжал работать. Однако самочувствие прогрессивно ухудшалось. Отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, появление инспираторной одышки и кашля со слизисто-гноющей мокротой и прожилками крови. Пациент вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован.

Пациент не курит, спиртными напитками не злоупотребляет, не страдает хроническими

сопутствующими заболеваниями за исключением рецидивирующего фурункулеза; 2 недели назад в домашних условиях лечил фурункул мазью Вишневского.

Данные физического обследования. Рост 178 см. Вес 73 кг. Тип телосложения нормостенический. Состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы бледные, влажные. В области правой половины грудной клетки в IV межреберье по передней подмышечной линии определяется одиночный фурункул в стадии заживления. Видимые слизистые бледные. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижнебоковых отделах.

Температура тела 39,4°C (аксиллярная), ЧДД 30 в минуту, SpO₂ 90% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, тахикардия (ЧСС 104 в минуту), АД 90/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Перкуторные размеры печени по Курлову: 10×9×8 см. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

Результаты дополнительного обследования. В ходе проведенного обследования в стационаре на рентгенограмме органов грудной клетки и при МСКТ органов грудной клетки в легких с обеих сторон выявлены множественные фокусы пониженной прозрачности, некоторые из которых основанием прилежали к плевре.

Изменения были расценены как двусторонний полисегментарный воспалительный процесс, однако рентгенолог не исключал инфаркт-пневмонию вследствие ТЭЛА и диссеминированный туберкулез.

Пациенту были выполнены общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимический анализ крови, получено 2 образца венозной крови для бактериологического исследования, ЭКГ, МСКТ органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий для исключения ТЭЛА. Из полученных результа-

тов обращали на себя внимание лейкоцитоз $14 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (1%), гипопропротеинемия 52 г/л с уменьшением уровня альбумина до 40% и увеличением γ -глобулинов до 39%, повышение мочевины (12,6 ммоль/л), АЛТ (98 ЕД/л), АСТ (46 ЕД/л), уровня С-реактивного белка (4,16 мг/дл).

При выполнении МСКТ органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий проходимость последних с обеих сторон не нарушена, выявлены множественные фокусы понижения прозрачности в легких с наличием мелких полостей деструкции (рис. 4).

Пациенту были назначены цефтриаксон 2 г в/в струйно, моксифлоксацин 0,5 г в/в капельно, кислородотерапия, проводилась дезинтоксикационная терапия без выраженной положительной клинической динамики в течение 72 ч. с момента начала терапии.

17.08.2014 при бактериологическом исследовании крови в

двух флаконах был выявлен рост *S. aureus*, чувствительного к оксациллину, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, линезолиду, рифампицину, фузидиевой кислоте. На основании полученных данных эмпирическая терапия ВП была изменена, вместо цефтриаксона назначен цефазолин в дозе 2 г в/в 2 раза в сутки.

Изменение режима АБТ привело к нормализации температуры тела в течение последующих 2-х дней, уменьшению одышки и кашля, улучшению лабораторных

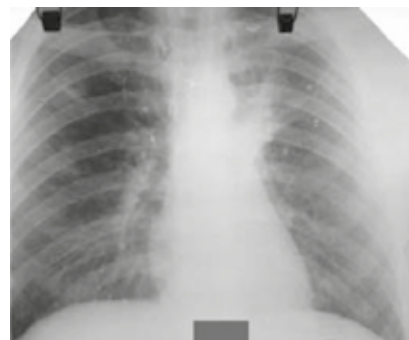


Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента М. (13.08.2014 г.)

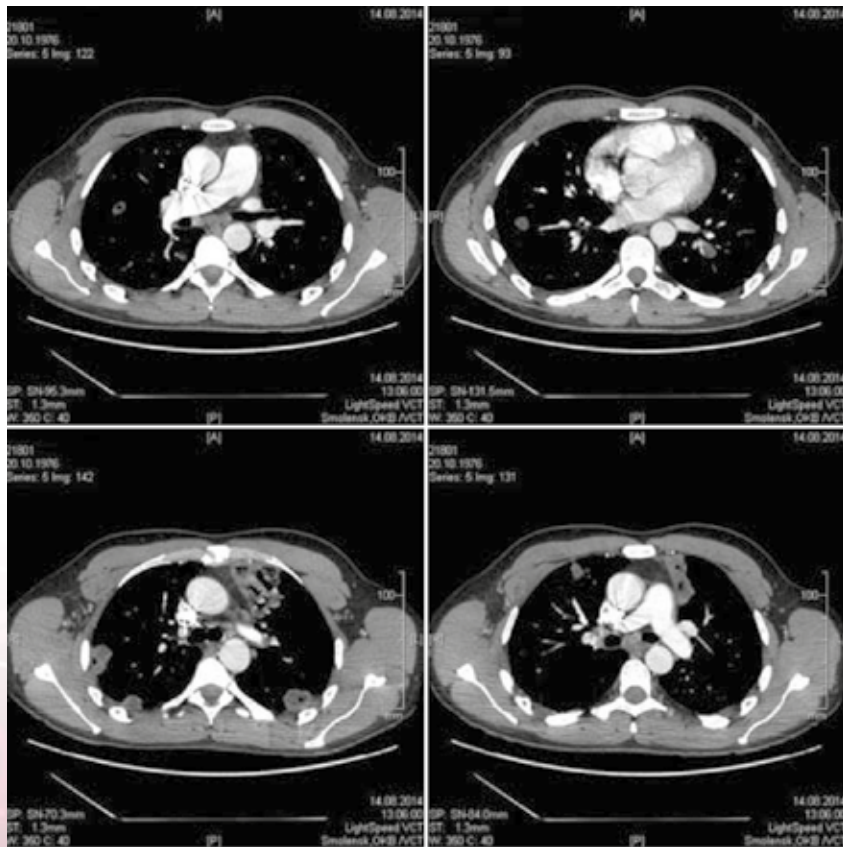


Рисунок 4. Фрагменты МСКТ органов грудной клетки пациента М. с контрастированием легочной артерии (14.08.2014 г.)

показателей общего и биохимического анализов крови, а также уменьшению инфильтрации с обеих сторон при контрольном рентгенологическом исследовании, выполненном через 14 дней с момента поступления.

Случай №3

Пациент Г., 27 лет, доставлен машиной скорой помощи в приемное отделение многопрофильного стационара 07.05.2015 с жалобами на слабость, боль в животе, повышение температуры тела до 39°C, одышку при незначительной физической нагрузке, кровохарканье, боли в нижних конечностях.

Анамнез заболевания. Считает себя больным 5 дней, когда появились температура тела до 37°C с ознобом, сухой кашель, слабость. Лечился дома, принимал жаропонижающие препараты. Однако состояние прогрессивно ухудшалось; в день обращения за медицинской помощью появились интенсивные боли в животе, больше справа, и кровохарканье.

Пациент курит около 10 лет по 20 сигарет в сутки, ИК 10 пачка/лет, со слов родственников, крепкие спиртные напитки употребляет в умеренном количестве.

Данные физического обследования. Рост 168 см. Вес 65 кг. Тип телосложения нормостенический. Состояние тяжелое, пациент несколько заторможен. Кожные покровы бледные, влажные. Видимые слизистые бледные. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, выслушиваются ослабление везикулярного дыхания в нижнебоковых отделах и влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Температура тела 39°C (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту, SpO₂ 78% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, тахикардия (ЧСС 110 в минуту), АД 90/50 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см за счет левой доли. Перкуторные размеры

печени по Курлову: 10×14×15 см. Селезенка не увеличена. Моча отсутствует.

Результаты дополнительного обследования. В ходе проведенного обследования в стационаре на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции в правой доле выявлена интенсивная однородная инфильтрация легочной ткани. В проекции нижней доли – множественные очагово-сливные тени на фоне усиленного легочного рисунка. Слева в проекции среднего легочного поля определяется участок инфильтрации средней степени интенсивности.

Состояние расценено как двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, осложненная инфекционно-токсическим шоком. Пациент переведен в ОРИТ для дальнейшего лечения.

При поступлении были выполнены общий анализ крови, мокроты, биохимический анализ крови, получено 2 образца венозной крови для бактериологического исследования, посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, ЭКГ. Из полученных результатов обращали на себя внимание: лейкопения (3,6×10⁹/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (миелоциты – 2%, юные – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные – 67%), тромбоцитопения (15×10⁹/л), гипопропротеинемия (54 г/л), повышение уровня общего (41,6 мкмоль/л) и прямого (36 мкмоль/л) билирубина, мочевины (25,8 ммоль/л), креатинина (287 мкмоль/л), АЛТ (59 ЕД/л), АСТ (164 ЕД/л), фибриногена (5,7 г/л), удлинение протромбинового времени (21,9'') и снижение протромбинового индекса 68,5%. Получены отрицательные результаты тестов на легионеллезную и пневмококковую антигенурию (моча получена катетером).

Пациент из приемного отделения доставлен в ОРИТ, где были назначены кислородотерапия, цефепим 2 г 2 р./день в/в, азитроми-



Рисунок 5. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Г. (07.05.2015 г.)

цин 500 мг 1 р./день в/в капельно, дезинтоксикационная терапия, амброксол 30 мг 3 р./день. 08.05.2015 г. рано утром состояние пациента резко ухудшилось за счет прогрессирующей дыхательной недостаточности, он переведен на ИВЛ, в связи с гипотонией, некоррегируемой инфузионной терапией, начато введение дофамина, в 6.05 у пациента произошла остановка дыхания и сердечной деятельности. Несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, констатирована биологическая смерть.

8.05.2015 г. при бактериологическом исследовании мокроты выявлен рост *K. pneumoniae* в количестве 10⁴ КОЕ/мл (чувствительна к амикацину, амоксицилину/клавуланату, цефатаксиму, цефтазидиму, цiproфлоксацину, эртапимеу гентамицину, имипенему; резистентна к ампициллину) и *S. aureus* 10⁴ КОЕ/мл (чувствительный к цефокситину, цiproфлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, триметоприму/сульфаметоксазону). При бактериологическом исследовании крови в двух флаконах выявлен рост *K. pneumoniae* с аналогичным исследованием мокроты профилем чувствительности к АМП.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. ■

Список литературы находится в редакции



Чикина С.Ю., Авдеев С.Н.
НИИ пульмонологии ФМБА России, г. Москва

Новый бронходилататор гликопиррония бромид: обзор клинических исследований

Гликопирроний – новый антихолинергический препарат с мощным, быстро наступающим бронходилатационным эффектом, предназначенный для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Гликопирроний выпускается в виде пудры* в ингаляционном устройстве Бризхалер. В данном обзоре рассказывается о клинических исследованиях III фазы, в которых продемонстрировано эффективное влияние гликопиррония на легочную функцию, выраженность симптомов заболевания, переносимость больными физической нагрузки, частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и качество жизни больных. Показана хорошая переносимость препарата, включая высокую кардиологическую безопасность при длительном применении.

Современная терапия хронической обструктивной болезни легких

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

Современный уровень развития клинической медицины дает

*порошок в капсулах

возможность эффективно воздействовать на течение ХОБЛ. Спектр лекарственных средств, рекомендованных для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, включает: коротко- и длительнодействующие бронходилататоры (КДБД и ДДБД), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)), ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) и мукоактивные препараты (карбоцистеин и др.) [1]. Особое место среди лекарственных средств, используемых в терапии стабильного периода ХОБЛ, занимают ДДБД. Согласно руководству GOLD, ДДБД более эффективны и удобны в применении, чем КДБД (уровень доказательности А) [1].

К ДДБД относятся длительнодействующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и ДДБА. И если в группу ДДБА входят несколько лекарственных средств (формотерол, индакатерол), среди которых врач может выбрать препарат, наиболее подходящий кон-

кретному пациенту по переносимости, форме доставки, удобству применения и стоимости, то единственным представителем ДДАХП до настоящего времени был тиотропия бромид (Спирива) [4]. Сегодня в арсенал российской клинической практики входит новый ДДАХП – гликопиррония бромид (Сибри, Новартис), которому и посвящен настоящий обзор.

Фармакокинетика гликопиррония

Гликопирроний (ГЛП) – ингаляционный ДДАХП, предназначенный для лечения ХОБЛ. Бронхоконстрикция развивается при воздействии ацетилхолина на мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) [5, 6]. М-холинорецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, получающих иннервацию от постганглионарных парасимпатических нервов. Известно, как минимум пять субтипов М-холинорецепторов, три из которых экспрессированы в легких человека [7, 8]. М₁-холинорецепторы

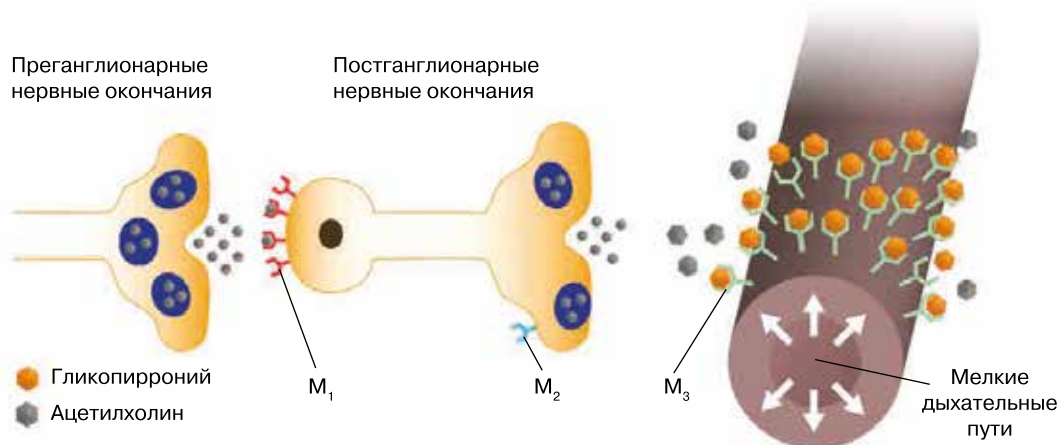


Рисунок 1. Механизм действия ГЛП (по [5]). M_1 , M_2 , M_3 – М-холинорецепторы

находятся в перибронхиальных ганглиях, их стимуляция облегчает передачу сигнала от пресинаптических волокон к постсинаптическим. M_2 -холинорецепторы локализованы на постганглионарных нервных волокнах, помимо этого M_2 -холинорецепторы обнаружены в сердце, где они участвуют в регуляции сердечного ритма, атрио-вентрикулярной проводимости и сокращений сердечной мышцы. M_3 -холинорецепторы представлены на клетках-эффекторах (гладкая мускулатура, секреторные клетки) (рис. 1).

Бронходилатационный эффект всех ДДАХП реализуется за счет блокирования M_1 - и M_3 -холинорецепторов. Таким образом, все ДДАХП несут риск нежелательных сердечно-сосудистых эффектов, в первую очередь тахикардии и аритмий.

Гликопирроний обладает значительно более высокой селективностью к M_3 -холинорецепторам, чем к M_2 -холинорецепторам (см. рис. 1), поэтому оказывает гораздо меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему [5, 6]. Другой особенностью ГЛП является быстрое начало действия: в фармакодинамических исследованиях выявлено, что бронходилатационный эффект ГЛП наступает уже через $6,1 \pm 2,1$ мин., что примерно в 5 раз быстрее, чем начало аналогичного действия тиотропия ($29,4 \pm 4,2$ мин.) (рис. 2) [7].

При ингаляционном пути введения примерно половина (52%) ингаляционной дозы ГЛП депонируется

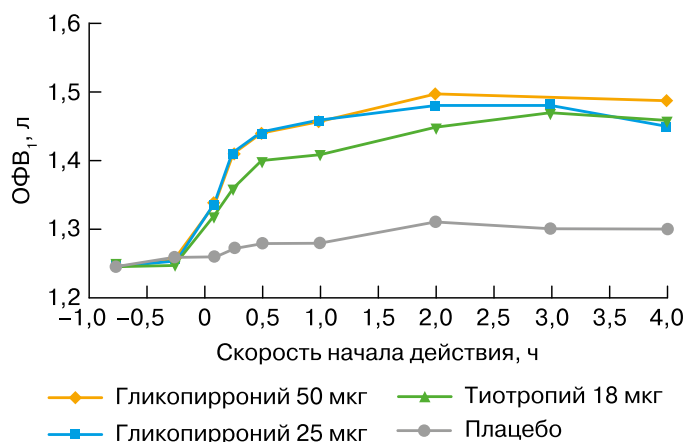


Рисунок 2. Сравнение скорости начала действия ГЛП и тиотропия (по [7])

в легких, 4–7% проглатывается и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Депонированная в легких доля препарата сохраняется там более 3 сут., медленно абсорбируясь в системный кровоток (период полувыведения $T_{1/2}$ составляет 80 ч., или приблизительно 3,5 дня). Именно это свойство ГЛП обеспечивает стабильный пролонгированный бронходилатационный эффект, наблюдаемый при ингаляции 1 раз в сутки. В то же время препарат быстро выводится из системного кровотока (клиренс 44,9 л/ч.). Это обуславливает хороший профиль безопасности ГЛП при ежедневном долговременном применении [10]. При ингаляциях ГЛП 1 раз в сутки в дозе 50 мкг либо 2 раза в сутки в дозе 25 мкг распределение препарата в легких и системном кровотоке одинаковое, т.е. оба режима дозирования имеют сходный фармакокинетический профиль [10]. Бронходилатационный эффект при

одно- или двукратном режиме ингаляций в течение суток тоже практически одинаковый [11]. В связи с этим компания-производитель рекомендует однократное использование препарата в течение суток, поскольку такой режим удобнее для пациента.

Ингаляционное устройство Бризхалер

Гликопирроний выпускается в виде пудры* в ингаляционном устройстве Бризхалер (Breezhaler), известном российским врачам и пациентам по препарату Онбрез (индакатерол). Этот вид ингаляционного устройства обладает низким внутренним сопротивлением, поэтому не требует большой мощности вдоха во время ингаляции. Такие технические характеристики Бризхалера позволяют эффективно доставлять лекарство

*порошок в капсулах

в дыхательные пути у больных любого возраста и с любой тяжестью заболевания, включая пациентов с тяжелой ХОБЛ и низкой легочной функцией. Так, больные ХОБЛ среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения при ингаляции через Бризхалер делали вдох со скоростью 72 л/мин., а через ХандиХалер, используемый для доставки тиотропия, – со скоростью только 36 л/мин., при этом доля мелких частиц в генерируемом аэрозоле составила 27 и 10% соответственно. Это подтверждает факт более низкого внутреннего сопротивления Бризхалера по сравнению с ХандиХалером [12].

Клиническая эффективность ГЛП

Гликопирроний выпускается в капсулах для ингаляций с дозой 50 мкг, при этом в дыхательные пути доставляется 44 мкг препарата (доставленная доза). Препарат назначают 1 раз в день, обычно утром, что обеспечивает выраженный бронходилатационный эффект в течение всего дня [5, 6].

Клинические эффекты и клиническую безопасность ГЛП изучали в программе **GLOW** (Glycopyrronium bromide in chronic Obstructive pulmonary disease airWays), которая представляла собой серию рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований III фазы у больных

среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. В исследовании **GLOW I** оценивали эффективность, безопасность и переносимость лечения ГЛП в дозе 50 мкг, ингалируемой однократно в сутки в течение 26 нед., по сравнению с плацебо у 822 больных [13]. В исследовании **GLOW II** оценивали эффективность и безопасность ГЛП в той же дозе в течение 52 нед. у 1066 больных по сравнению с плацебо и тиотропием в суточной дозе 18 мкг (который назначался открыто в качестве препарата активного сравнения). В обоих исследованиях конечными показателями были объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), выраженность одышки (по шкале транзитного индекса одышки – ТИО), качество жизни (по респираторному опроснику клиники святого Георгия – SGRQ), сроки наступления среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ и потребность в препаратах для быстрого устранения симптомов [14]. В исследовании **GLOW III** анализировали влияние ГЛП на переносимость физических нагрузок больными среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Эффективность препарата оценивали по времени, в течение которого больные могли выполнять субмаксимальную физическую нагрузку на велоэргометре, которая составляла 80% от максимальной, установленной во время предшествующего тестирования на велоэргометре с нагрузкой, возрастаю-

щей до максимально переносимой пациентом. В этом исследовании также измеряли инспираторную емкость легких (ИЕЛ), а одышку оценивали во время нагрузки по шкале Борга [15].

Легочная функция

Через 12 нед. лечения гликопирронием $ОФВ_1$, измеренный утром до плановых ингаляций (так называемый trough $ОФВ_1$), достоверно увеличился по сравнению с показателем группы плацебо: на 108 мл в исследовании GLOW I и на 97 мл в исследовании GLOW II, причем это увеличение было сходным с приростом $ОФВ_1$ на фоне терапии тиотропием (на 83 мл по сравнению с показателем группы плацебо) [13, 14]. В обоих исследованиях этот бронходилатационный эффект ГЛП стойко сохранялся в течение всего последующего периода наблюдения за больными (рис. 3).

В этих исследованиях быстрое начало бронходилатации, характерное для ГЛП, получило клиническое подтверждение: уже через 5 мин. после первой ингаляции $ОФВ_1$ достоверно увеличился на 87–93 мл, а через 15 мин. – на 143–144 мл по сравнению с показателем группы плацебо, в то время как первая ингаляция тиотропия привела к повышению $ОФВ_1$ через 5 и 15 мин. на 45 и 78 мл соответственно по сравнению с показателем группы плацебо [13, 14]. Такая разница в степени бронходилатации, вызванной ГЛП

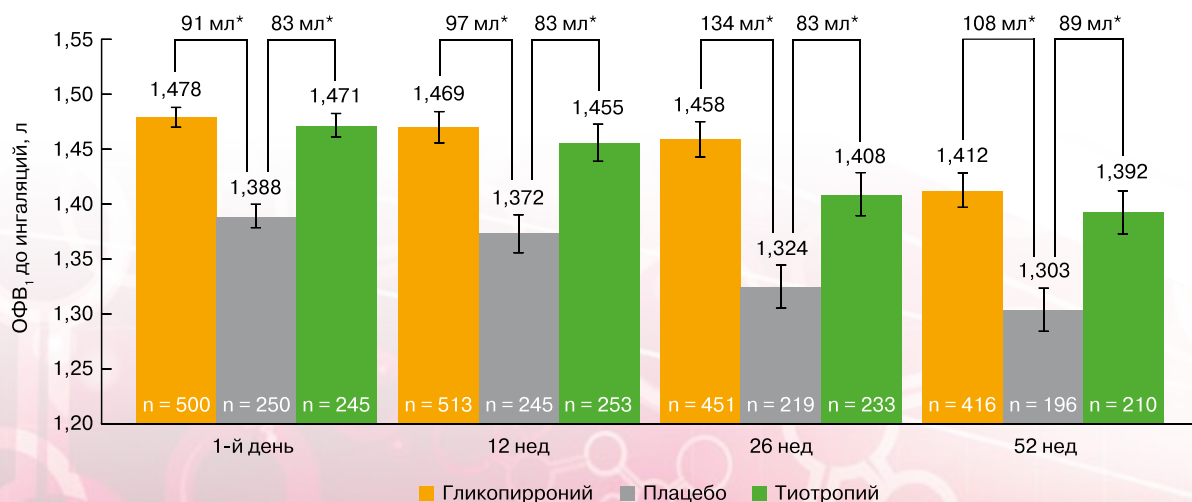


Рисунок 3. Динамика легочных функциональных показателей на фоне лечения ГЛП и тиотропием (по [14]). * $p < 0,001$

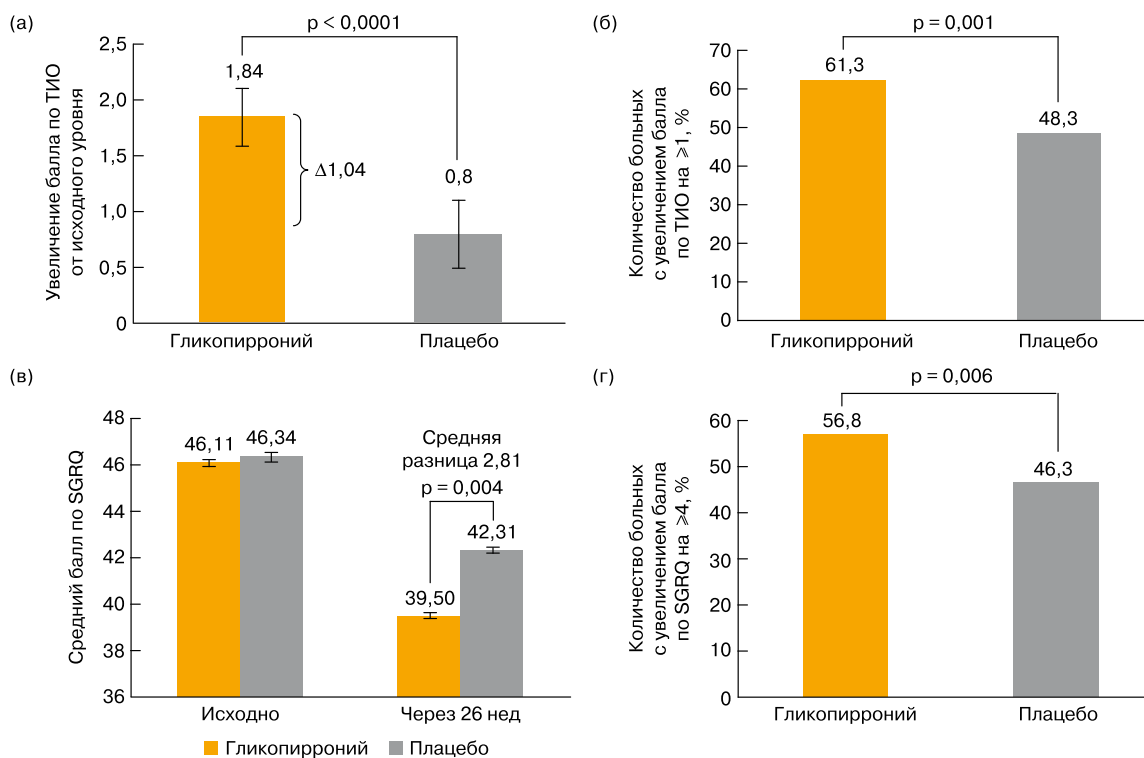


Рисунок 4. Динамика одышки и качества жизни на фоне лечения ГЛП и тиотропиум (по [13]). а – баллы по шкале ТИО через 26 нед. лечения; б – количество больных, у которых было достигнуто минимальное значимое улучшение одышки по шкале ТИО через 26 нед. лечения; в – общий балл по SGRQ через 26 нед. лечения; г – количество больных, у которых было достигнуто минимальное значимое улучшение качества жизни по SGRQ через 26 нед. лечения

и тиотропиум, сохранялась в течение 4 ч. после ингаляции (площадь под кривой ОФВ₁ в течение 4 ч. составила $0,197 \pm 0,0095$ л в группе ГЛП и $0,141 \pm 0,0109$ л в группе тиотропия с разницей между этими группами $0,056 \pm 0,0095$ л ($p < 0,001$) [14].

Одышка

К концу 26-недельного лечения ГЛП способствовал существенному уменьшению выраженности одышки: средний балл по шкале ТИО повысился на 1,84 в отличие от 0,80 балла в группе плацебо (чем выше балл, тем меньше одышка). Минимальная клинически значимая разница (изменение, ощутимое пациентом) по шкале ТИО составила 1 балл. Таким образом, уменьшение одышки на фоне терапии ГЛП было клинически значимым для больных. Доля пациентов, у которых динамика баллов по шкале ТИО превысила клинически значимый порог, составила 61,3% по сравнению с 48,3% в группе плацебо, т.е. увеличение показателя по шкале ТИО на фоне лечения ГЛП в 1,7 раза превысило таковое на

фоне приема плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–2,42) (рис. 4а, 4б) [13].

Влияние ГЛП на одышку было сопоставимо с аналогичным эффектом тиотропия: оба препарата уменьшили одышку к концу 26-й недели лечения по сравнению с плацебо на 0,81 и 0,94 балла соответственно. Количество больных, у которых изменение показателя по шкале ТИО превысило минимальную клинически значимую разницу, составило 55,3% в группе ГЛП, 53,4% в группе тиотропия и 44,2% в группе плацебо (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,118–2,245 и ОШ 1,54; 95% ДИ 1,038–2,295 для ГЛП и тиотропия соответственно). Таким образом, вероятность клинически значимого уменьшения одышки на фоне лечения ГЛП или тиотропия примерно одинаковая и в 1,5 раза превышает вероятность снижения одышки на фоне приема плацебо [14].

Физическая выносливость

В исследовании GLOW III ГЛП по сравнению с плацебо способ-

ствовал повышению переносимости физической нагрузки больными на 43,1 с, или на 10%, уже в 1-й день лечения. Через 3 нед. лечения время, в течение которого больные могли выполнять субмаксимальную нагрузку, увеличилось на 88,9 с 21% по сравнению с показателем группы плацебо, при этом значимо повысилась ИЕЛ (на 230 мл в 1-й день и на 200 мл через 3 нед. лечения), что означает уменьшение динамической гиперинфляции легких и объясняет повышение переносимости физической нагрузки [15].

В исследованиях GLOW I и GLOW II не изучали влияние ГЛП на физическую выносливость, но ИЕЛ в этих исследованиях через 26 и 52 нед. лечения указанным препаратом повысилась еще больше: на 113 и 126 мл по сравнению с показателем группы плацебо соответственно [13, 14].

Гликопирроний также эффективно уменьшал одышку, оцененную по шкале Борга, на фоне физической нагрузки: в 1-й день лечения одышка уменьшилась на 13%, а через 3 нед. лечения – на 20% [8].

Симптомы ХОБЛ и потребность в препаратах для купирования симптомов

Во время исследований GLOW I и GLOW II больные вели дневники, в которых отмечали частоту симптомов ХОБЛ (кашель, хрипы, одышка, объем и цвет мокроты) в дневное и ночное время, а также частоту ночных пробуждений из-за симптомов ХОБЛ и частоту использования быстродействующих бронхолитиков для купирования симптомов. На фоне терапии ГЛП процент дней и ночей без симптомов ХОБЛ и дней, когда симптомы ХОБЛ не нарушали повседневной активности, был значительно выше, чем в группах плацебо, и сопоставим с аналогичными показателями в группе тиотропия [13, 14]. Частота применения быстродействующих бронхолитиков для облегчения симптомов ХОБЛ была достоверно ниже в группах ГЛП, чем в группах плацебо, без достоверных различий с группой тиотропия [13, 14].

Качество жизни

Терапия ГЛП способствовала достоверному улучшению качества жизни больных ХОБЛ: общий балл по SGRQ через 26 нед. лечения составил 39,50 по сравнению с 42,31 балла в группе плацебо при одинаковом исходном качестве жизни (46,11 и 46,34 балла соответственно; более высокий балл по SGRQ соответствует более низкому качеству жизни). Минимальным клинически значимым различием считается изменение качества жизни на 4 балла по SGRQ. Разница между группами ГЛП и плацебо через 26 нед. в исследовании GLOW I составила 2,81 балла, т.е. не достигла клинически значимого уровня. Однако число больных, у которых качество жизни улучшилось более чем на 4 балла, было значительно больше в группе ГЛП, чем в группе плацебо (56,8 по сравнению с 46,3%; ОШ 1,58; 95% ДИ 1,138–2,196) (рис. 4б, 4в) [13].

В исследовании GLOW II тиотропий способствовал улучшению качества жизни в среднем на 2,84 балла по сравнению с плацебо, ГЛП – на 3,32 балла по сравнению с

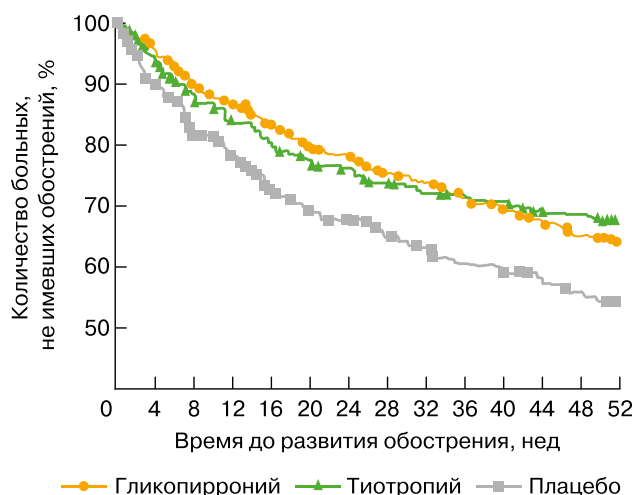


Рисунок 5. Время до развития среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ (по [14])

плацебо, без достоверных различий между этими вариантами активной терапии; количество больных с клинически значимым снижением балла по SGRQ составило 54,8 и 59,4% в группах ГЛП и тиотропия соответственно [13].

Обострения ХОБЛ и госпитализации в связи с обострениями

Терапия ГЛП способствовала уменьшению количества среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31% через 26 нед. лечения и на 34% через 52 нед. лечения, терапия тиотропием через 52 нед. лечения – на 39% по сравнению с плацебо (различия между группами ГЛП и тиотропия недостоверны) (рис. 5) [13, 14].

Риск тяжелых обострений, ставших поводом для госпитализации, через 26 нед. терапии у больных, получавших ГЛП, был на 65% ниже, чем в группе плацебо (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,141–0,857), стационарное лечение проводилось 1,7% больных, получавших ГЛП, по сравнению с 4,2% в группе плацебо; частота обострений составила 0,43 и 0,59 эпизода в год соответственно [13]. Через 52 нед. риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ снизился в группе ГЛП на 35% по сравнению с показателем группы плацебо; частота обострений в группе ГЛП составила 0,54 эпизода в год по сравнению с 0,80 эпизода в группе плацебо. Риск тяжелых обостре-

ний, потребовавших назначения системных глюкокортикостероидов или антибиотиков, по сравнению с показателем группы плацебо снизился в группе ГЛП на 39 и 31% соответственно, в группе тиотропия – на 38 и 35% соответственно [5, 6].

Безопасность терапии ГЛП

Безопасность терапии ГЛП оценивали в исследованиях GLOW I, GLOW II, GLOW III путем регистрации всех нежелательных эффектов, мониторинга жизненно важных параметров и по лабораторным показателям [13–15].

В целом препарат хорошо переносился больными ХОБЛ. Частота побочных эффектов в группах больных, получавших ГЛП (67%), была сопоставима с таковой в группах тиотропия и плацебо (74 и 71% соответственно). Серьезные побочные эффекты возникали у небольшого количества больных, и их частота также была сходной при всех вариантах лечения: 11, 15 и 13% соответственно. Среди побочных эффектов ГЛП преобладали симптомы, специфичные для всего класса антихолинергических препаратов: сухость во рту, желудочно-кишечные нарушения и задержка мочи.

Количество больных с впервые зарегистрированным удлинением скорректированного интервала QT (QTc) на ЭКГ было небольшим во всех группах и составило 0,2% в группах ГЛП, 0% в группе тиотропия и 0,4% в группах плацебо, при

этом увеличение ОТс на >60 мс от исходного выявлено у 0,6; 0 и 0,4% больных соответственно, без достоверных различий между группами.

За время исследования умерло 3 больных (0,6%) в группах ГЛП и по 2 больных (0,7%) в группах плацебо и тиотропия; по мнению экспертов, ни одна смерть не была связана с данными лекарственными препаратами.

Заключение

По результатам проведенных исследований, новый ДДАХП гликопирроний обладает мощным бронходилатационным эффектом, быстро наступающим и стабильно сохраняющимся в течение длительного времени. Это свойство нового препарата в полной мере соответствует задачам лечения больных ХОБЛ, поскольку позволяет не только значительно улучшить легочную функцию, но и уменьшить выраженность симптомов заболевания, повысить переносимость большими физической нагрузки, снизить частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и улучшить качество жизни больных. Особенно важным с клинической точки зрения является быстрое наступление

бронходилатационного эффекта ГЛП, поскольку даже при регулярном ежедневном использовании базисных препаратов больные ХОБЛ нередко нуждаются в быстром облегчении симптомов, чаще по утрам [16]. Плановая ингаляция ГЛП в утренние часы позволяет, таким образом, избавить больного от дополнительных ингаляций за счет быстрого – уже через 5 мин. – уменьшения выраженности симптомов бронхиальной обструкции и повысить активность пациента в утренние часы, а затем сохранять необходимый уровень физической активности в течение всего дня. Другой известный ДДАХП – тиотропий также зарекомендовал себя как эффективный бронхолитик с длительно сохраняющимся эффектом, однако его бронходилатационный эффект развивается более медленно.

Не менее важно и другое качество ГЛП – его способность снижать риск тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а также уменьшать потребность в антибиотиках и системных глюкокортикостероидах – лечении, сопряженном с риском нозокомиальных инфек-

ций, повышения антибактериальной устойчивости респираторных возбудителей и развития внелегочных побочных эффектов. Не исключено, что длительная терапия ГЛП в дальнейшем приведет к экономическим эффектам, например, к сокращению прямых и не прямых расходов на лечение ХОБЛ.

В последние годы большое внимание привлекает дискуссия о кардиологической безопасности ДДБА и ДДАХП. При длительном – в течение года – лечении ГЛП не зарегистрировано достоверного увеличения частоты кардиологических побочных эффектов в целом и клинически значимого удлинения интервала ОТс на ЭКГ. Исследователи отметили хорошую переносимость ГЛП со спектром побочных эффектов, типичным для этого класса лекарственных препаратов, и частотой побочных эффектов, не превышающей таковую на фоне приема плацебо или терапии тиотропием.

Таким образом, новый ДДАХП гликопирроний, назначаемый 1 раз в сутки в виде порошкового ингалятора Бризхалер, представляет собой новый мощный бронходилататор для базисной терапии ХОБЛ с быстрым и длительным эффектом. ■

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. Updated 2013 // www.goldcopd.com.
2. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. №6. P. 932.
3. Buist A.S. et al. BOLD Collaborative Research Group // Lancet. 2007. V. 370. №9589. P. 741.
4. Tashkin D.P. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2010. V. 16. №2. P. 97.
5. Buhl R., Banerji D. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 729.
6. Ulrik C.S. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 673.
7. Sykes D.A. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 343. №2. P. 520.
8. Bartels C. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. V. 76. №6. P. 868.
9. Arievidich H. et al. // BMC Pulm. Med. 2012. V. 12. P. 74.
10. Chapman K.R. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 353.
11. D'Urzo A. et al. // Respir. Res. 2011. V. 12. P. 156.
12. Kerwin E. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 40. №5. P. 1106.
13. Beeh K.M. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 503.
14. Barnes P.J. // Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease / Ed. by N. Gross. London, 1993. P. 88–104.
15. Brown J.H., Taylor P. // Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics / Ed. by J.G. Hardman et al. 9th ed. N.Y., 1996. P. 141.
16. Roche N. et al. // Respir. Res. 2013. V. 14. №1. P. 112.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники, либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Сибри® Бризхалер®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития Республики Казахстан
№699 от 28 августа 2015 года

Торговое название

Сибри® Бризхалер®

Международное непатентованное название

Гликопиррония бромид

Лекарственная форма

Порошок для ингаляций в капсулах 50 мкг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество – 0,063 мг гликопиррония бромид (соответствует 50 мкг гликопиррония основания в капсуле и 44 мкг в получаемой дозе),

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат,

состав оболочки капсулы: гипромеллоза, вода очищенная, каррагинан, калия хлорид, FDC желтый 6/110 Закат желтый, FCF (E 110), черная краска (в состав краски входят: шеллак (E 904), этанол безводный, 2-пропанол, пропиленгликоль, бутанол, раствор аммиака концентрированный, калия гидроксид, вода очищенная, железа оксид черный (E 172)).

Описание

Твердые капсулы из гипромеллозы размером 3 с прозрачным оранжевым корпусом и крышечкой, с черной маркировкой «1» под черной радиальной полосой на крышечке и черной надписью «GPL 50» над черной полосой на корпусе капсулы.

Содержимое капсул – порошок от белого до практически белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Холиноблокаторы. Гликопиррония бромид.

Код АТХ R03BB06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После ингаляции гликопиррония бромид быстро абсорбируется в системный кровоток и достигает максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) через 5 минут. Абсолютная биодоступность гликопиррония бромид после ингаляционного применения примерно 40%. Около 90% системной экспозиции гликопиррония бромид приходится на абсорбцию в легких и 10% на абсорбцию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Абсолютная биодоступность после перорального применения гликопиррония бромид оценивается примерно в 5%. На фоне регулярных ингаляций (1 раз в день) равновесное состояние гликопиррония бромид достигается в течение 1 недели. Максимальная концентрация гликопиррония бромид в равновесном состоянии (ингаляция 50 мкг 1 раз в день) и концентрация гликопиррония бромид в плазме крови непосредственно перед приемом следующей дозы равны 166 пг/мл и 8 пг/мл соответственно. Экскреция с мочой в равновесном состоянии по сравнению с первым введением позволяет предположить, что системная кумуляция не зависит от дозы в диапазоне доз 25–200 мкг.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) гликопиррония бромид составил 83 л и объем распределения в терминальной фазе (V_z) – 376 л. Кажущийся объем распределения в терминальной фазе после ингаляции (V_z/F) составил 7310 л, что отражает более медленное выведение препарата после ингаляции. *In vitro* связь гликопиррония бромид с белками плазмы крови человека составила 38–41% при концентрации 1–10 нг/мл. Эти концентрации как минимум в 6 раз выше, чем таковые в равновесном состоянии, достигаемые в плазме на фоне применения препарата в дозе 50 мкг 1 раз в день.

Метаболизм

Было отмечено, что гидроксирование гликопиррония бромид приводит к образованию различных моно- и бис-гидроксированных метаболитов, а прямой гидролиз приводит к образованию производных карбоновой кислоты (M9). Исследования *in vitro* показали, что изоферменты CYP вносят свой вклад в окислительную биотрансформацию гликопиррония бромид. Гидролиз до M9, по-видимому, катализируется ферментами семейства холинэстераз. Так как исследования не выявили метаболизма действующего вещества в легких, и M9 вносит незначительный вклад в циркуляцию (4% от C_{max} и AUC гликопиррония бромид) после внутривенного введения, предполагается, что M9 образуется из абсорбируемой из ЖКТ (после ингаляции) фракции действующего вещества путем пресистемного гидролиза и/или при «первичном прохождении» через печень. После ингаляции или внутривенного введения только минимальное количество M9 было обнаружено в моче ($\leq 0,5\%$ введенной дозы). Глюкуроновые конъюгаты и/или сульфаты гликопиррония бромид были обнаружены в моче человека после повторных ингаляций в количестве приблизительно 3% от дозы. Исследования ингибирования *in vitro* продемонстрировали, что гликопиррония бромид не принимал значимого участия в ингибировании изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5, транспортеров MDR1, MRP2 или MXR, и транспортеров OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 или OCT2. Исследования индукции ферментов *in vitro* не выявили значимую индукцию гликопиррония бромидом какого-либо из протестированных изоферментов цитохрома P450, а также в отношении UGT1A1 и транспортеров MDR1 и MRP2.

Выведение

Выведение гликопиррония бромид почками достигает 60–70% от общего плазменного клиренса, 30–40% выводится другими путями – в большей степени за счет метаболизма, а также с желчью. После однократной и повторных ингаляций гликопиррония бромид в диапазоне от 50 до 200 мкг 1 раз в день здоровым добровольцам и пациентам с ХОБЛ средний почечный клиренс находился в пределах 17,4–24,4 л/ч. Активная тубулярная секреция вносит свой вклад в выведение почками гликопиррония бромид. До 20% от принятой дозы обнаруживается в моче в неизменном виде. Плазменная концентрация гликопиррония бромид снижается многофазно. Средний конечный период полувыведения более продолжителен после ингаляционного пути введения (33–57 ч.) чем после внутривенного введения (6,2 ч.) и перорального применения (2,8 ч.). Характер элиминации позволяет предположить длительную абсорбцию в легких и/или проникновение гликопиррония бромид в системный кровоток во время и после 24 ч. после ингаляции.

У пациентов с ХОБЛ системная экспозиция, а также общая экскреция с мочой гликопиррония бромид в равновесном состоянии повышалась пропорционально дозе в диапазоне от 50 мкг до 200 мкг.

Применение у особых групп пациентов

Популяционный фармакокинетический анализ данных у пациентов с ХОБЛ выявил, что масса тела и возраст являются факторами, влияющими на межличностные различия в системной экспозиции препарата. Препарат Сибри® Бризхалер® в дозе 50 мкг 1 раз в день может безопасно применяться в любой возрастной группе и при любой массе тела.

Пол, курение и исходный показатель ОФВ₁, не оказывают видимого влияния на системную экспозицию гликопиррония бромид.

Пациенты с нарушением функции печени

Клинические исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились.

Выведение гликопиррония бромид происходит, главным образом, за

счет экскреции почками. Предполагается, что ухудшение печеночного метаболизма гликопиррония бромида не приведет к клинически значимому повышению системной экспозиции.

Пациенты с нарушением функции почек

Системная экспозиция гликопиррония бромида зависит от состояния функции почек. Умеренное повышение общей системной экспозиции (AUC) до 1,4 раз наблюдалось у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести и до 2,2 раз у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек. Использование популяционного фармакокинетического анализа позволило сделать вывод, что у пациентов с ХОБЛ и нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (оцениваемой по скорости клубочковой фильтрации СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) препарат Сибри® Бризхалер® может применяться в рекомендуемых дозах.

Этническая принадлежность

После ингаляции гликопиррония бромида значительных различий в общей системной экспозиции (AUC) между субъектами японской и европейской этнической принадлежности не было. Для других национальностей или рас фармакокинетических данных недостаточно.

Фармакодинамика

Препарат Сибри® Бризхалер® – ингаляционный длительно действующий антагонист мускариновых рецепторов Гликопиррония бромид – М-холиноблокатор, механизм действия которого основан на блокировании бронхоконстрикторного действия ацетилхолина на гладкомышечные клетки дыхательных путей, что приводит к бронходилатирующему эффекту. В организме человека выявлено 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1–5). Известно, что только подтипы M1–3 задействованы в физиологической функции дыхательной системы. Гликопиррония бромид, являясь антагонистом мускариновых рецепторов, обладает высоким сродством именно к рецепторам подтипа M1–3. При этом гликопиррония бромид обладает в 4–5 раз большей селективностью в отношении M1 и M3 подтипа рецепторов, по сравнению с M2 подтипом рецепторов. Это приводит к быстрому возникновению терапевтического эффекта после ингаляции препарата, что подтверждено клиническими исследованиями. Продолжительность действия препарата после ингаляции обусловлена длительным поддержанием терапевтической концентрации препарата в легких, что подтверждается более длительным периодом полувыведения препарата после ингаляционного применения, по сравнению с внутривенным введением. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что на фоне применения гликопиррония бромида у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) существенно улучшается легочная функция (оценка проводилась с помощью изменения объема форсированного выдоха за 1 мин. (ОФВ₁)); терапевтический эффект возникает в течение первых 5 минут после ингаляции, со значимым повышением ОФВ₁ от исходных показателей в пределах 0,091 л до 0,094 л, бронходилатирующий эффект гликопиррония бромида после ингаляции сохраняется более 24 часов. По данным клинических исследований отсутствуют свидетельства развития тахифилаксии к бронходилатирующему эффекту препарата на фоне регулярного применения вплоть до 52 недель.

Не наблюдалось изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и продолжительности интервала QTc на фоне применения препарата Сибри® Бризхалер® в дозе 200 мкг у пациентов с ХОБЛ.

Показания к применению

поддерживающая бронхолитическая терапия при обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Способ применения и дозы

Только для ингаляционного применения!

Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, который следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляций Бризхалер®, который входит в комплект упаковки. **Препарат нельзя принимать внутрь.** Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением.

Рекомендуемая доза препарата Сибри® Бризхалер® составляет 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска ингаляции, следующую дозу необходимо принять как можно быстрее. Пациенты должны быть информированы о том, что не следует принимать более 1 дозы препарата (50 мкг) в сутки.

Перед началом применения препарата Сибри® Бризхалер® пациенты должны быть обучены правильному использованию ингалятора.

При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. **Препарат следует вдыхать, а не глотать.**

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести может применяться рекомендуемая доза препарата Сибри® Бризхалер®. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек, требующей проведение гемодиализа, препарат Сибри® Бризхалер® должен применяться в рекомендуемой дозе только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Специальных клинических исследований у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Препарат Сибри® Бризхалер® выводится преимущественно путем почечной экскреции, поэтому значимого увеличения экспозиции у пациентов с нарушением функции печени не предполагается. Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени.

Применение у пациентов пожилого возраста

Препарат Сибри® Бризхалер® может применяться в рекомендуемой дозе у пациентов в возрасте 75 лет и старше.

Применение у детей <18 лет

Препарат Сибри® Бризхалер® не должен применяться у детей <18 лет.

Указания по применению

Каждая упаковка препарата Сибри® Бризхалер® содержит:

Одно ингаляционное устройство – Бризхалер®

Блистеры с капсулами с порошком для ингаляций



Капсулы с порошком для ингаляций **нельзя принимать внутрь!**

Ингаляционное устройство Бризхалер®, находящееся в упаковке, предназначено для использования только вместе с капсулами препарата.

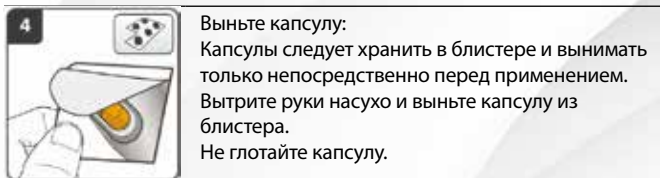
Для ингаляции капсул, находящихся в упаковке, используется только ингаляционное устройство Бризхалер®.

Не используйте капсулы препарата с каким-либо другим ингаляционным устройством и, в свою очередь, не используйте Бризхалер® для ингаляции других препаратов.

Через 30 дней использования Бризхалер® следует выбросить.

Как использовать ингалятор

	Снимите крышку.
	Откройте Бризхалер®. Чтобы открыть ингалятор, крепко возьмите его за основание и наклоните мундштук.
	Приготовьте капсулу: Отделите один блистер от блистер-упаковки, оторвав ее по линии перфорации. Возьмите один блистер и снимите с него защитную пленку, чтобы высвободить капсулу. Не выдавливайте капсулу через защитную пленку.



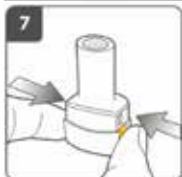
4 Выньте капсулу:
Капсулы следует хранить в блистере и вынимать только непосредственно перед применением. Вытрите руки насухо и выньте капсулу из блистера.
Не глотайте капсулу.



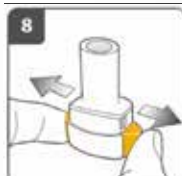
5 Вставьте капсулу в Бризхалер®:
Положите капсулу в камеру для капсул. Никогда не помещайте капсулу непосредственно в мундштук.



6 Закройте Бризхалер®:
Плотно закройте ингалятор. Когда он закроется до конца, должен раздаться «щелчок».



7 Проткните капсулу:
Удерживайте Бризхалер® в вертикальном положении так, чтобы мундштук был направлен вверх. Одновременно нажмите до конца на обе кнопки. При прокалывании капсулы должен раздаться «щелчок». Не нажимайте на кнопки для прокалывания капсулы более одного раза.



8 Полностью отпустите кнопки ингалятора Бризхалер® с обеих сторон.



9 Сделайте выдох:
Перед тем как вставить мундштук в рот, сделайте полный выдох. Никогда не дуйте в мундштук.



10 Вдохните лекарственный препарат:
Удерживайте Бризхалер® в руке так, чтобы кнопки оказались слева и справа (а не сверху и снизу), как показано на картинке. Вложите мундштук ингалятора Бризхалер® в рот и плотно сожмите губы вокруг него. Сделайте быстрый, равномерный, максимально глубокий вдох. Не нажимайте на кнопки прокалывающего устройства.



11 Обратите внимание:
Когда Вы вдыхаете через ингалятор, Вы должны услышать характерный дребезжащий звук, создаваемый вращением капсулы в камере и распылением порошка. Вы можете почувствовать сладковатый привкус препарата во рту. Если Вы не слышите дребезжащего звука, это может означать, что капсула застряла в камере ингалятора. В этом случае откройте ингалятор и аккуратно освободите капсулу, постучав по основанию устройства. Чтобы освободить капсулу, не нажимайте на кнопки для прокалывания капсулы. При необходимости повторите этапы 9 и 10.



12 Задержите дыхание:
Если при вдыхании Вы услышали характерный звук, задержите дыхание как можно дольше (чтобы не испытывать неприятных ощущений), и в это же время выньте мундштук изо рта. После этого сделайте выдох. Откройте Бризхалер® и посмотрите, не остался ли в капсуле порошок. Если в капсуле остался порошок, закройте Бризхалер® и повторите этапы 9–12. В большинстве случаев капсула опорожняется за одну или две ингаляции.



У некоторых пациентов в течение небольшого времени после ингаляции лекарственного препарата отмечается кашель. Если Вы кашляете, не волнуйтесь. Если порошка в капсуле не осталось, значит, Вы получили полную дозу препарата.

13 Выньте капсулу:
После того как Вы примете суточную дозу препарата Сибри® Бризхалер®, следует, отклонив мундштук, вынуть пустую капсулу, постучав по ингалятору, и выбросить ее. Закройте мундштук ингалятора Бризхалер® и закройте Бризхалер® крышкой.
Не храните капсулы в ингаляторе Бризхалер®.

Помните:

Не глотайте капсулы с порошком для ингаляций.

Используйте только Бризхалер®, находящийся в упаковке.

Капсулы должны храниться в блистере и извлекаться непосредственно перед использованием.

Никогда не вкладывайте капсулу в мундштук ингалятора Бризхалер®.

Не нажимайте на прокалывающее устройство более одного раза.

Никогда не дуйте в мундштук ингалятора Бризхалер®.

Всегда прокалывайте капсулу до ингаляции.

Не мойте Бризхалер®. Храните его сухим. См. раздел «Как чистить Бризхалер®».

Не разбирайте Бризхалер®.

Начиная новую упаковку препарата, всегда используйте новый Бризхалер®, находящийся в упаковке для ингаляции капсул.

Не храните капсулы в ингаляторе Бризхалер®.

Всегда храните блистеры с капсулами и Бризхалер® в сухом месте.

Дополнительная информация

В очень редких случаях небольшое количество содержимого капсул может попасть в рот. Не волнуйтесь, если Вы вдохнули его или проглотили.

Обратите внимание, если Вы прокололи капсулу более одного раза, возрастает риск ее разламывания.

Как чистить Бризхалер®

Чистите Бризхалер® один раз в неделю. Протрите мундштук снаружи и внутри чистой сухой тканью. Никогда не используйте воду для чистки ингалятора Бризхалер®. Сохраняйте его сухим.

Побочные действия

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с местной переносимостью препарата, включали раздражение глотки, назофарингит, ринит и синусит.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- сухость во рту, гастроэнтерит
- бессонница

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- диспепсия, зубной кариес
- боль в конечностях, боль скелетной мускулатуры грудной клетки
- кожная сыпь
- усталость, астения
- застойные явления в пазухах, продуктивный кашель, раздражение глотки, носовое кровотечение
- ринит, цистит
- гипергликемия
- дизурия, задержка мочи
- фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения
- гипестезия

В клиническом исследовании длительностью 12 месяцев были выявлены следующие дополнительные нежелательные явления, которые встречались более часто при применении препарата Сибри® Бризхалер® по сравнению с плацебо: назофарингит, рвота, мышечная боль, боль в области шеи, сахарный диабет.

Нежелательные лекарственные реакции, полученные в ходе постмаркетинговых исследований и по данным литературы. Поскольку данные сообщаются в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, определить частоту их не представляется возможным:

- ангионевротический отек, гиперчувствительность
- парадоксальный бронхоспазм
- зуд

Описание отдельных нежелательных явлений

Наиболее распространенным М-холиноблокирующим неблагоприятным эффектом была сухость во рту. Большинство отчетов о сухости во рту были, предположительно, связаны с приемом препарата и легкой степени, серьезных случаев не было. Сыпь встречалась нечасто и, как правило, в легкой степени.

Особые группы пациентов

У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет частота развития инфекций мочевыводящих путей и головной боли при применении препарата Сибри® Бризхалер® была выше, чем в группе плацебо.

Противопоказания

гиперчувствительность к гликопирронию или к любому вспомогательному веществу

Лекарственные взаимодействия

Комбинированное применение препарата Сибри® Бризхалер® с ингаляционными средствами, содержащими холиноблокаторы, не исследовалось и, следовательно, не рекомендуется применение других антихолинэргических средств.

Одновременное применение гликопиррония бромидом и ингаляционного индакатерола, агониста бета-2-адренорецепторов, не влияет на фармакокинетику обоих препаратов.

Хотя никаких официальных исследований лекарственного взаимодействия не проводилось, препарат Сибри® Бризхалер® используется одновременно с другими препаратами, которые обычно применяются в лечении ХОБЛ без клинических признаков лекарственного взаимодействия. Они включают в себя симпатомиметические бронхолитики, метилксантины, пероральные и ингаляционные стероиды.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев, циметидин, ингибитор транспортеров органических катионов, влияющих на почечный клиренс гликопиррония бромидом, повышал общую экспозицию (AUC) гликопиррония бромидом на 22% и снижал почечный клиренс на 23%. Основываясь на данных показателях, не предполагается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении препарата Сибри® Бризхалер® с циметидином или другими ингибиторами транспортеров катионов.

Исследования *in vitro* показали, что препарат Сибри® Бризхалер® вероятно не влияет на метаболизм других лекарственных средств.

Ингибирование или индукция метаболизма гликопиррония бромидом не приводит к значимым изменениям системной экспозиции препарата.

Особые указания

Не использовать препарат Сибри® Бризхалер® для купирования острых эпизодов бронхоспазма. Не является средством неотложной помощи.

Реакции гиперчувствительности

Были зарегистрированы случаи развития реакций гиперчувствительности немедленного типа после применения препарата Сибри® Бризхалер®. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции, в том числе ангионевротического отека (включая затрудненное дыхание или глотание, отек языка, губ и лица), крапивницы или кожной сыпи, препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и в случаях другой ингаляционной терапии, применение препарата Сибри® Бризхалер® может приводить к парадоксальному бронхоспазму, что может представлять угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма, применение препарата Сибри® Бризхалер® должно быть немедленно прекращено и применена альтернативная терапия.

М-холиноблокирующий эффект

Как и другие М-холиноблокирующие лекарственные средства препарат Сибри® Бризхалер® должен с осторожностью применяться у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах острого приступа закрытоугольной глаукомы и о необходимости прекратить применение препарата Сибри® Бризхалер®, а также незамедлительно сообщать своему врачу, в случае развития любого из этих признаков или симптомов.

Тяжелое нарушение функции почек

Пациенты с тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м²), включая пациентов с терминальной стадией заболевания

почек, нуждающихся в гемодиализе, должны применять препарат Сибри® Бризхалер® только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Беременность и период грудного вскармливания

В доклинических исследованиях было показано отсутствие у препарата тератогенного эффекта после ингаляционного применения. В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Сибри® Бризхалер® у беременных женщин, препарат может применяться во время беременности только в том случае, когда предполагаемая польза применения для пациентки превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, проникает ли гликопиррония бромид в грудное молоко у человека. Применение препарата Сибри® Бризхалер® при грудном вскармливании должно рассматриваться только, если польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца. Ни исследования репродуктивной токсичности, ни другие исследования на животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Препарат Сибри® Бризхалер® не оказывает отрицательного влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Передозировка

Высокие дозы гликопиррония могут привести к М-холиноблокирующим признакам и симптомам, для которых может потребоваться симптоматическое лечение.

Острая интоксикация при случайном проглатывании капсулы препарата Сибри® Бризхалер® маловероятна вследствие низкой биодоступности гликопиррония бромидом при пероральном применении (около 5%).

Форма выпуска и упаковка

Индивидуальная упаковка

По 6 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированной полиамид/алюминий/поливинилхлорид (OPA/ALU/PVC) и фольги алюминиевой печатной лакированной (PET/AL/HS-lacquer).

По 5 контурных ячейковых упаковок вместе с 1 ингалятором и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Мультиупаковка

Состоит из 3 картонных пачек, каждая из которых содержит 30 капсул, 1 ингалятор и инструкцию по медицинскому применению на государственном и русском языках.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке для защиты от влажности.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Препарат не следует использовать после срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Новартис Фарма Штейн АГ

Шаффхаузерштрассе

4332 Штейн, Швейцария

Владелец регистрационного удостоверения

Новартис Фарма АГ, Базель, Швейцария

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителя по качеству продукта (товара)

Филиал Новартис Фарма Сервиссз АГ в Казахстане

050051 г. Алматы, ул. Луганского, 96

тел.: (727) 258-24-47

факс: (727) 244-26-51

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com



Д.Ш. Мачарадзе – профессор, д.м.н.,
Т.А. Славянская, Р.И. Сепиашвили
Российский университет дружбы народов, г. Москва
Институт иммунофизиологии, г. Москва

Гастроинтестинальная пищевая аллергия

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 также обсуждается 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, опосредованную участием IgE и представленную в виде немедленной гастроинтести-

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

нальной 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 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 atopическим 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 аллергия 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 с пыльцевой аллергией или аллергическим ринитом и потому даже не сообщают о них врачу. Не ясно, почему некоторые больные полли-

нозом 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 респираторный 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 реак-

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

циями, 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 эпитопу олигосахаридов 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 другие 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 болез-

ни 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–свини-

на» 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 литературным 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

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 приемом пищи
Чувство сдавления пищей/ застревания 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	

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-типа, 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 80–70% 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, АДД, 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 диагноз: 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.

Таблица 5. Гистологическая характеристика эозинофильного эзофагита

- Эозинофилия слизистой оболочки (в одном или более биоптате 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*

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 ко-

лики. 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 клинических 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 свежезятой 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 позвоночные) 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. Че-

Таблица 6. Клинические признаки синдрома энтероколита, индуцированного пищевым белком

Острые симптомы	Хронические симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Рвота: периодически повторяющаяся • Хроническая, водянистая диарея с примесью крови/слизи • Летаргия • Обезвоживание • Вздутие живота • Потеря веса • Лабораторные нарушения: анемия, гипоальбуминемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия, метаболический ацидоз, метгемоглобинемия • Рентгенологически: скопление газов в кишечнике 	<ul style="list-style-type: none"> • Рвота (повторная) через 13 ч. после приема пищи • Диарея через 5 ч. после приема пищи • Бледность кожи • Летаргия • Обезвоживание • Гипотензия • Гипотермия • Вздутие живота • 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

рез 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 $4-11 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом ($11,0 \times 10^9/\text{л}$; нормальный диапазон $2-7,5 \times 10^9/\text{л}$); 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 мо-

лока (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 характеризуется неспецифическими симптомами: тошнотой, коликами, абдоминальной болью, диарей; 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 респираторных 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., Джишкариани 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., «Иммунореабитология 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'ad 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., Schwanger 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., Assa'ad 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.
17. Katz Y., Goldberg M.R., Rajuan N., Cohen A., Leshno M. «The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk». J Allergy Clin Immunol 127: 647–653, 2011.
18. Kennedy J.L., Stallings A.P., Platts-Mills T.A., Oliveira W.M., Workman L., James H.R., Tripathi A., Lane C.J., Matos L., Heymann P.W., Commins S.P. «Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children». Pediatrics 131 (5): 1545–1552, 2013.
19. Liacouras C., Furuta G., Hirano I. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011, v. 128. P. 3–20.
20. Lombardi C., Passalacqua G., Canonica G. «The functional connection between oral allergy syndrome and united airways disease assessed by oral challenge». Ann Allergy Asthma Immunol. 108: 30–33, 2012.
21. Morita H., Nomura I., Matsuda A., Saito H., Matsumoto K. «Gastrointestinal food allergy in infants». Allergol Int. 62 (3): 297–307, 2013.
22. Mullins R., James H., Platts-Mills T., Commins S. «Relationship between red meat allergy and sensitization to galactose- α -1,3-galactose». J Allergy Clin Immunol. 129 (5): 1334–1342. 2012.
23. Orhan F., Sekerel B. «Beef allergy: a review of 12 cases». Allergy 58 (2): 127–131, 2003.
24. Posthumus J., James H.R., Lane C.J., Matos L.A., Platts-Mills T.A., Commins S.P. «Initial description of pork-cat syndrome in the United States». J Allergy Clin Immunol. 131 (3): 923–925, 2013.
25. Randhawa S., Bahna S. «Hypersensitivity reactions to food additives». Curr Opin Allergy Clin Immunol. 9 (3): 278–283, 2009.
26. Sherrill J.D., Rothenberg M.E. «Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies». J Allergy Clin Immunol 128: 23–32, 2011.
27. Spergel J.M., Brown-Whitehorn T.F., Cianferoni A., Shuker M., Wang M.L., Verma R., Liacouras C.A. «Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet». J Allergy Clin Immunol 129: 267–269, 2012.
28. Theler B., Brockow K., Ballmer-Weber B. «Clinical presentation and diagnosis of meat allergy in Switzerland and Southern Germany». Swiss Med Wkly 139 (17–18): 264–270, 2009.
29. Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T., Morikawa A., Kondo N.; Japanese Society of Allergology «Japanese guideline for food allergy». Allergol Int 60: 221–236, 2011.

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



Нурпеисов Таир Темырланович, Нурпеисов Темыржан Темырланович, Абдушукурова Гульзада, Талгатбекова Динара Женисбековна
Республиканский аллергологический центр НИИ КиВБ, г. Алматы

Применение Монтелукаста в качестве препарата выбора при интермиттирующей и легкой персистирующей астме у детей

Цель исследования – оценить эффективность таблетированного Монтелукаста (Асменол) в качестве первой линии терапии у детей с легкой персистирующей астмой.

Ретропроспективный анализ проведен в клинике Республиканского аллергологического центра НИИ КиВБ (далее РАЦ). 30 пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей астмой с частичным контролем, в возрасте от 6 до 18 лет, получали препарат Асменол (монтелукаст) перорально (n=30). Анализировались исходные данные пациентов и результаты через 8–12 недель приема монтелукаста, для чего пациенты были повторно вызваны на осмотр в РАЦ. Контрольными показателями являлись улучшение пиковой скорости выдоха (ПСВ), индекса Тиффно, уменьшение количества дневных и ночных симптомов и частоты обострений, а также снижение потребности в дополнительной терапии. Использовался препарат производства Santo Member of Polpharma Group «Асменол». Кортикостероидных препаратов (ИГКС) пациенты не принимали.

Было отмечено значительное улучшение показателей ПСВ, индекса Тиффно, дневных и ночных симптомов, а также частоты обострений. Статистически достоверная положительная динамика была выявлена в отношении ПСВ ($p=0,029$) и частоты дневных симптомов ($p=0,002$). Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Комплаенс составил 100%.

Настоящее исследование доказало, что препарат Асменол (монтелукаст) эффективен и безопасен при лечении интермиттирующей и легкой персистирующей астмы у детей от 6 до 18 лет, улучшая показатели контролируемости симптомов и функцию внешнего дыхания при назначении курсами по 12 недель. Таким образом, даже монотерапия монтелукастом применима для детей с интермиттирующей и легкой персистирующей астмой в качестве альтернативы раннему назначению ИГКС, хороший комплаенс и вы-

сокий профиль безопасности дают дополнительные преимущества при применении у детей.

Введение

Бронхиальная астма это самое частое хроническое заболевание в педиатрии, от нее страдают приблизительно 10% детей. Во всем мире распространенность детской астмы, госпитализации и инвалидизации по ее причине неуклонно растет [1, 2]. Распространенность астмы в Казахстане также повышается с каждым годом, детская же астма оказывает огромное влияние на социальные и эмоциональные аспекты жизни детей и их семей. Также, необходимо упомянуть значительную финансовую нагрузку, оказываемую астмой, на государственный и семейный бюджет. Астма – одна из главных причин длительных больничных у школьников, что отрицательно сказывается на их успеваемости [3]. Она

снижает качество жизни детей, вызывая задержку роста, переносимость физической нагрузки и эпизоды ночного апноэ, также снижающие концентрацию и успеваемость [4].

Все недавние консенсусы по астме выступают за агрессивную терапию воспалительного процесса дыхательных путей. Современные клинические руководства рекомендуют противовоспалительные средства контроля для длительной терапии персистирующей астмы [5, 6]. Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) рекомендуются и широко используются по всему миру как препараты первой линии, тогда как антилейкотриеновые средства позиционируются только как их альтернатива либо дополнительная терапия. Побочные эффекты от длительного применения ИГКС включают в себя такие серьезные явления, как задержка роста у детей, подавление функции надпо-

чечников и деминерализация костной ткани [7].

Пептидный лейкотриен CysLT1 играет ключевую роль в медиации воспалительных процессов при астме [8]. Антилейкотриеновые средства, такие как Монтелукаст, действуют путем блокирования эффекта лейкотриена CysLT1 и показали себя очень эффективными в контроле симптомов астмы у взрослых и снижении хронического воспаления у взрослых и детей [9–12]. Теоретически, антилейкотриены имеют преимущества перед кортикостероидами – применяются перорально один раз в день, а главное не оказывают негативного влияния на рост, функцию надпочечников и костную ткань, характерного для системной кортикостероидной терапии.

Клинические испытания среди взрослых показывают, что Монтелукаст сходен с Беклометазоном по показателю контроля астмы [13], сходен с Триамцинолоном по показателю снижения гиперреактивности бронхов [14] и выступает альтернативой удвоению дозы Будесонида на основании мультифакторной оценки контроля астмы [15]; на настоящий момент не существует достоверных исследований, ясно отражающих эффективность Монтелукаста, как препарата базисной терапии персистирующей астмы, среди детей. Исследования, включающие в себя возрастную группу 2–18 лет (дети и подростки), единичны и противоречивы. Целью настоящего исследования было отразить эффективность антилейкотриеновых препаратов в качестве монотерапии в сравнении с кортикостероидами.

Материалы и методы

Сотрудниками РАЦ были проанализированы 30 карт пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с впервые выявленной интермиттирующей или легкой персистирующей бронхиальной астмой. Пациенты набирались среди детей, обратившихся в Республиканский Аллергоцентр при Научно-исследовательском институте кардиологии и внутренних

болезней за 9 месяцев 2015 г. Пациенты младше 6 лет, с астматическим статусом в анамнезе, принимавшие пролонгированные β-агонисты, кортикостероиды, кромогликаты или теофиллин за последние 4 недели, больные пневмонией, туберкулезом, аспирацией инородных тел, врожденными пороками сердца и развития дыхательных путей, ларингомалацией, а также не прошедшие полноценного обследования, не включались в исследование.

Ребенку ставится диагноз «астма», если:

- он перенес 3 и более эпизода хрипов/одышки/кашля за прошедший год, продолжавшихся более одного дня и влиявших на сон, и имел
- одно из перечисленного: семейный анамнез астмы, диагностированный атопический дерматит, доказанная сенсibilизация к респираторным аллергенам, выраженное улучшение состояния от применения β-агонистов короткого действия;

ИЛИ

- два из перечисленного: доказанная сенсibilизация к пищевым продуктам, эозинофилия периферической крови >4%, кашель вне простуды, аллергический ринит.

Пациенты были отнесены к группе интермиттирующей или легкой персистирующей астмы в соответствии с рекомендациями GINA (2014).

При первичном осмотре в плановом порядке собирается детальный анамнез и антропометрические данные. Проводятся базовые обследования (ОАК, ПСВ, спирография, общий IgE сыворотки крови).

Пациентам был назначен монтелукаст (Асменол) по 5 мг 1 раз в сутки, вечером, курсом до 12 недель.

Родители детей инструктируются насчет правильного использования препаратов, суточной дозы, кратности и путей введения. Родители получают рекомендации вести дневник, регистрирующий дневные и ночные симптомы, нарушения сна, ограничения повседневной активности, применение β-агонистов короткого действия. Вероятные ухудшения состояния рекомендовалось купировать с помощью небулайзерного сальбутамола, в случае неэффективности – повторная консультация аллерголога РАЦ или вызов бригады скорой медицинской помощи в зависимости от тяжести состояния.

Были даны рекомендации по общему режиму и диете детей.

Повторные осмотры проводились после 4-й, 8-й и 12-й недель приема монтелукаста. При каждом осмотре родители подвергались подробному расспросу насчет частоты симптомов, дневных и ночных, ночного апноэ, ограничения повседневной активности, эпизодов применения препаратов «скорой помощи» (β-агонисты короткого действия, стероиды) и про-

Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристики пациентов	Показатели (n=30)
Возраст (годы)	11,70±1,66
• от 6 до 12 лет	16
• старше 12 лет	14
Пол (М/Ж)	23/7
Аллергоанамнез (+/-)	21/9
Семейный анамнез (+/-)	12/18
Перинатальный анамнез (+/-)	7/23
Эозинофилия крови ≥400 (+/-)	13/17
ПСВ (% от нормы)	75,7±8,90
Индекс Тиффно (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)	78,57±1,43
Общий IgE	134,50±24,3

явления побочных эффектов, если таковые были. При каждом визите измерялись ПСВ и индекс Тиффно. Основными индикаторами были: частота дневных симптомов, нарушений сна, ПСВ, индекс Тиффно; обострения, требующие применения препаратов «скорой помощи» и проявления побочных эффектов считались второстепенными индикаторами. Рекомендовалось обращаться за повторными консультациями при любых вопросах или симптомах.

Пикфлоуметрия выполнялась с использованием пикфлоуметров Omron, для спирометрии применялся аппарат Jaeger. Статистический анализ выполнялся на программе SPSS по общепринятым нормам.

Результаты

Результаты лечения 30 детей с интермиттирующей и легкой персистирующей астмой оценивались в данном исследовании. ПСВ обязательно измерялся в начале исследования, а также после 4-й, 8-й и 12-й недель исследования, при каждом посещении. Улучшение в суммарных показателях регистрировалось при каждом посещении (в сравнении с прошлым измерением). Повышение ПСВ у ряда пациентов было зафиксировано уже после 4-й недели терапии (табл. 2). Среднее повышение ПСВ к концу 12-й недели составило $62,86 \pm 6,04$ л/мин. (ДИ=95%, от 20,4 до 100,3, $p=0,029$), ПСВ к концу наблюдения нормализовался у 100% пациентов. Разница в ПСВ с историческим контролем была статистически значимой ($p < 0,05$).

Индекс Тиффно также измерялся при каждом посещении. Среднее повышение данного показателя отмечалось при каждом измерении (в сравнении с предыдущим). Средний прирост индекса Тиффно составил $8,36 \pm 1,35\%$ (ДИ=95%, от 5,28 до 18,15, $p=0,21$). Повышение индекса Тиффно было клинически значимым по сравнению с первым днем терапии (табл. 2). Не очень большой прирост индекса Тиффно, отразившись на статистических

Таблица 2. Результаты лечения

Основные индикаторы	Результаты
Среднее повышение ПСВ	$62,86 \pm 6,04$
Среднее повышение Индекса Тиффно	$16,36 \pm 1,35$
Среднее количество дневных симптомов в неделю:	
• в начале	$2,00 \pm 0,16$
• в конце	$0,33 \pm 0,08$
Среднее количество ночных симптомов в неделю:	
• в начале	$0,33 \pm 0,15$
• в конце	$0,13 \pm 0,06$
Дополнительные индикаторы	
≥ 1 обострения	63,3%
Смена препарата	6,67% (n=2)
Нежелательные эффекты	3,33% (n=1)

показателях, был обусловлен изначально близким к нормальным показателям ФЖЕЛ и ОФВ₁, синхронным их повышением на фоне терапии, а также небольшим сроком наблюдения.

Отмечалось значительное улучшение в отношении дневных симптомов в обеих группах уже начиная со 2-й недели терапии (телефонный опрос пациентов). Среднее значение дневных симптомов снизилось с $2,00 \pm 0,16$ в начале исследования до $0,33 \pm 0,08$ на момент его окончания (ДИ=95%, от -2,0 до -1,2, $p=0,002$).

Отмечалось некоторое улучшение в отношении ночных симптомов, количество которых снизилось с $0,33 \pm 0,15$ в начале исследования до $0,13 \pm 0,06$ на момент его окончания (ДИ=95%, от -0,3 до -0,1, $p > 0,05$).

В настоящем исследовании 63,3% (19/30) пациентов отметили одно или более обострение бронхиальной астмы с необходимостью применения препаратов «скорой помощи». 6,67% (2/30) пациентов группы Монтелукаста сменили препарат в ходе лечения по причине получения другого аналога в районной поликлинике (льготный список противоастматических средств).

Только у 1 из 30 (3,33%) пациентов отметились нежелательные эффекты (тошнота/рвота), которые, впрочем, не повторились и не повлекли необходимости отмены препарата. Госпитализаций и вы-

зов бригад скорой медицинской помощи, равно как и приобретения ИГКС, ни одному пациенту не потребовались.

Обсуждение и заключение

Настоящий анализ показал, что за 12-недельный курс терапии астмы у детей в возрасте от 6 до 18 лет пероральный Монтелукаст (Асменол) может применяться в качестве монотерапии при легких формах. Отмечалось выраженное улучшение дневной симптоматики и прирост ПСВ, менее выраженный прирост индекса Тиффно и улучшение ночных симптомов, а также снижение потребности в препаратах «скорой помощи».

Обобщая полученные данные, можно утверждать, что монтелукаст (Асменол) производства Santo Member of Polpharma Group показывает себя эффективным и безопасным средством в менеджменте интермиттирующей или легкой персистирующей астмы у детей. Естественно, включение ингаляционных кортикостероидов в схему терапии астмы, скорее всего, способствовало бы ускорению нормализации показателей ФВД и регресса симптоматики, однако с учетом вышесказанного привело, во-первых, к удорожанию схемы лечения, а во-вторых, к ухудшению контакта врач/пациент (родитель пациента) за счет изначально существующих у значительной части населения предрассудков в отношении «гормонов».

Естественно, что применение кортикостероидов остается одним из основных методов лечения астмы и других аллергических заболеваний, однако необходимо держать в памяти возможные побочные эффекты применения ГКС, такие как изменение голоса, замедление роста, деминерализация костной ткани, подавление питуитарной системы и надпочечников. Все это делает значимым расширение применения монтелукаста при аллергических и воспалительных заболеваниях дыхательных путей, а также сохранения всех его форм в списках льготных препаратов для лечения астмы в РК.

Очень актуальным вопросом является применение антилейкотриеновых препаратов при заболеваниях, сопровождающихся обструкцией (свистящим дыханием), но без выставления титульного диагноза «бронхиальной астмы». Не секрет, что подобного диагноза избегают как большинство ВОП, педиатров, терапевтов, так и сами пациенты (их родители в случае детей). При этом все цепляются за уклончивые эвфемизмы типа «хронический обструктивный бронхит», «рецидивирующий бронхит», «обструктивный синдром», «астматический компонент». Даже диагноз ХОБЛ вызывает меньше негативного отношения, хотя ХОБЛ, по сути, практически неизлечимое заболевание заядлых курильщиков. Еще один часто применяемый термин – «часто болеющие дети».

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самой частой инфекционной патологией у взрослых и детей – с ними связано 30–50% потерь рабочего времени у взрослых и 60–80% пропусков школьных занятий у детей [16, 17]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что большинство детей переносит в течение года от 3 до 5 эпизодов ОРИ, причем заболеваемость выше у детей в возрасте до 10 лет (дети этого возраста болеют ОРИ в 2–2,5 чаще, чем старшие дети). Пик заболеваемости приходится на 2–6 годы жизни. Это связывают со значительным уве-

личением числа контактов в этом возрасте, посещением дошкольных учреждений, нормальным онтогенезом иммунной системы, который состоит в переключении иммунного ответа с преобладанием Т-хелперов 2-го типа (Th2), свойственного плоду и новорожденному, на иммунный ответ с преобладанием Т-хелперов 1-го типа (Th1), типичный для взрослых; созреванием лимфоидной ткани [18]. В ряде стран считают нормальной частоту ОРИ у детей до 8 эпизодов в год [19].

Надо признать, что клинические симптомы алергозов в большой степени сходны с ОРИ. Речь идет об аллергическом рините (АР) и бронхиальной астме (БА). В этом случае аллергическая этиология бронхиальной обструкции или назальных симптомов, как правило, подтверждается ретроспективно. Так, в исследовании среди группы 2431 «часто болеющих детей» и 90 детей, переносивших «рецидивирующий бронхит», при углубленном обследовании выявлено 8,1% и 40% астмы соответственно [20, 21]. В другом исследовании у 80% детей-астматиков в анамнезе были выявлены частые респираторные заболевания, которыми они болели до 5–10 раз в год [22].

Международные рекомендации по БА у детей рабочей группы из 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) выделяют 4 варианта рецидивирующего свистящего дыхания у детей [23]:

1. Транзиторные приступы свистящего дыхания. Могут наблюдаться у детей первых 2–3 лет жизни, но после 3 лет не повторяются.
2. Неатопическая бронхиальная обструкция. Возникает, как правило, на фоне вирусной инфекции и имеет тенденцию к уменьшению в старшем возрасте.
3. Персистирующая БА. Обструкция сочетается со следующими факторами:
 - клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический ринит, конъюнктивит,

пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным уровнем общего IgE в крови (в этой связи необходимо отметить, что эксперты GINA не считают повышение общего IgE маркером атопии в связи с высокой вариабельностью данного показателя [24] – прим. авторов);

- специфической IgE-опосредованной сенсibilизацией к пищевым алергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным алергенам в последующем;
 - сенсibilизацией к ингаляционным алергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых алергенов в домашних условиях;
 - наличием БА у родителей.
4. Тяжелая интермиттирующая обструкция. Редкие острые приступы, сочетающиеся с минимальной заболеваемостью в периоды между респираторными заболеваниями и характерными проявлениями атопии (экзема, аллергическая сенсibilизация, эозинофилия периферической крови). Частота рецидивирования приступов свистящего дыхания наиболее высока у детей первого года жизни. По данным продолжительного популяционного проспективного исследования, по крайней мере, один эпизод обструкции возникает в этом возрасте у 50% всех детей. У детей с рецидивирующими эпизодами обструкции повышен риск развития персистирующей БА в подростковом возрасте, а при наличии атопии выше вероятность сохранения обструкции.

Согласно рекомендациям GINA (2014), антилейкотриеновые препараты относятся к препаратам первой линии в группе контролирующего течения заболевания [24]. У большей части пациентов детского возраста ЛТРА являются предпочтительными. Причинами этого являются их эффективность при

наиболее частых фенотипах БА у детей (вирус-индуцированная БА и БА, вызванная физической нагрузкой), высокая комплаентность, а также распространенная как среди родителей пациентов, так и врачей стероидофобия.

Препараты данной группы рекомендуются при свистящих хрипах, вызванных вирусами, обеспечивают защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, в течение нескольких часов после приема.

Таким образом, применение антилейкотриеновых препаратов теоретически и практически обосновано не только в случаях манифестированных форм БА и АР, а также даже при наличии подозрений на них, при состояниях, сопровождающихся свистящим дыханием, длительным кашлем, обструктивным синдромом. Высокий профиль безопасности и эффективности позволяет расширить показания. Естественно,

все это требует дальнейшего исследования в масштабных проектах, с дальнейшим внесением коррекций в инструкцию к препарату.

Сотрудниками РАЦ проводятся дальнейшие наблюдения за эффективностью/безопасностью используемых в клинической практике препаратов. Также продолжено наблюдение за пациентами, анализ амбулаторных карт которых вошел в данную статью. ■

Список литературы

1. Ducharme F, di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. The Cochrane Library 2008, Issue 4.
2. Pal R., Dahal S., Pal S. Prevalence of bronchial asthma in Indian children. Indian J Community Med. 2009; 34: 310–6.
3. Amado M.C., Portnoy J.M. Diagnosing asthma in young children. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006; 6: 101–5.
4. Lodha R., Puranik M., Kattal N., Kabra S.K. Social and economic impact of childhood asthma. Indian Pediatr. 2003; 40: 874–9.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 2002 (NIH Publication 02-3659). www.ginasthma.com/.
6. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—summary report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: S94–138.
7. P.J. Sharek, D. Bergman, F.M. Duchanne. The effect of Beclomethasone on height in children. 2011 – summaries.cochrane.org.
8. Drazen J.M., Israel E., O’Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Engl J Med. 1999; 340: 197–206.
9. Knorr B., Mate J., Bernstien J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children: A randomized, double blind trial. JAMA. 1998; 279: 1181–6.
10. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., LeSouef P., Santanello N., et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics. 2001; 108: E48.
11. Walia M., Lodha R., Kabra S.K. Montelukast in pediatric asthma management. Indian J Pediatr. 2006; 73: 275–82.
12. Kukreja S., Sanjay S., Ghosh G., Aggarwal K.K., Moharana A. Montelukast – evaluation in 6 to 14 years old children with persistent asthma – Pediatric montelukast study group. Indian J Pediatr. 2004; 71: 811–5.
13. Israel E., Chervinsky P.S., Friedman B., Van Bavel J., Skalky C.S., Ghannam A.F., et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2002; 110: 847–54.
14. Dempsey O.J., Kennedy G., Lipworth B.J. Comparative efficacy and anti-inflammatory profile of once-daily therapy with leukotriene antagonist or low-dose inhaled corticosteroid in patients with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 68–74.
15. Price D.B., Hernandez D., Magyar P., Fiterman J., Beeh K.M., James I.G., et al. Randomized controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax. 2003; 58: 211–6.
16. Брейди М. Респираторные вирусные инфекции. Инфекционные болезни под редакцией Д. Марри. М.: Практика, 2006: 604–630.
17. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Пособие для врачей. М.: Союз педиатров России, 2002. 73 с.
18. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Consilium medicum. 2004; 6 (2): 3–8.
19. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection. 3rd Ed. Philadelphia, 2001. P. 178–182.
20. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Гирина А.А., и др. Профилактика рекуррентных респираторных инфекций у часто болеющих детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (6): 55–60.
21. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Щербина А.Ю., и др. Часто болеющие дети: мифы и реальность. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2005; 1 (4): 26–30.
22. Соколова Т.С. Бронхиальная астма у детей. Частная аллергология. / Под ред. А.Д. Адо. М.: Медицина, 1976. С. 261–290.
23. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008; 1: 60–68.
24. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2009 г.). / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2011: 103.

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 нарушением функции 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, реакции гиперчувствительности, нарушения сна, психоэмоциональная 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 фенитон, 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. Тельшевского 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. Рахымова, 8/н, т/ф: 560882
Номер телефона: 7252 (561342)
Номер факса: 7252 (561342)

Адрес электронной почты: standart@santo.kz

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





А.К. Каирбеков, М.М. Калиева, Н.Б. Байжигитова, М.И. Ордаханова
 Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова
 (КазНМУ), г. Алматы
 Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, г. Алматы
 Городская клиническая больница №1, г. Алматы

Клиническая эффективность и безопасность лекарственного препарата Эукарбон® в таблетках у пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК)

Целью настоящего проспективного, неинтервенционного исследования (НИИ) являлся сбор дополнительной информации об эффективности, безопасности и переносимости Эукарбона® в таблетках пациентами, страдающими «синдромом раздраженного кишечника» (СРК). Переменные факторы и величины, связанные с заболеванием, оценивались в ходе трех визитов (исходного визита, контрольного визита после 6 недель и завершающего визита после 12 недель). Исследование охватывало 40 пациентов одного медицинского центра в Казахстане (65% женщин и 35% мужчин в возрасте 70 ± 15 лет). Всем пациентам с учетом критерия включения был поставлен диагноз СРК. У 33 пациентов (82,5%) запор являлся преобладающим. Терапия с применением Эукарбона® в таблетках в течение 12 недель привела к облегчению основных симптомов запора, твердого стула, метеоризма и вздутия живота. Тяжесть заболевания снизилась уже после 6 недель терапии, которая проводилась на протяжении 12 недель. Эффективность была оценена как «хорошая» экспертами и пациентами в отношении всех 40 пациентов (100%). Переносимость была оценена как «очень хорошая» экспертами и пациентами в отношении 1 пациента (2,5%) и как «хорошая» в отношении остальных 39 пациентов (97,5%). Побочные эффекты не наблюдались или о них не сообщалось.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых распространенных заболеваний в клинической медицине внутренних болезней и занимает особое положение среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. Важность этой проблемы неуклонно растет в современном обществе [1].

СРК является доброкачественным хроническим заболеванием, характеризующимся рецидивирующей болью в области живота и измененной функцией кишечника. По имеющимся оценкам, клинические симптомы СРК выявляются у 9–22% всего населения [2], при этом только приблизительно 5% населения обращается за медицинской помощью. СРК является наиболее рас-

пространенным диагнозом, который выносится гастроэнтерологами в отношении приблизительно 50% всех пациентов, направленных к врачу-специалисту. В значительной степени СРК приводит к инвалидности, отпускам по болезни или освобождениям от посещения учебных заведений и затратам на здравоохранение; от 69 до 85% пациентов сообщают о болезненных симптомах в ходе своей повседневной деятельности [3]. Пациенты жалуются на общие болевые симптомы в области живота (чаще всего локализованные в нижнем левом квадранте), спастические боли в животе, изменения характера дефекации/изменения стула (например, кал может формироваться мягким, в диаметре, равном диаметру карандаша), метеоризм и/или вздутие живо-

та с появлением симптомов обычно за недели или месяцы до получения медицинского обслуживания.

Причина, вызывающая СРК, остается до конца невыясненной, а нарушение перистальтики кишечника не объясняет разнообразные характеристики СРК. Симптомы СРК могут быть связаны со стрессом, депрессивными состояниями, состоянием тревожности или другими проявлениями психических расстройств и пищевой непереносимости (обычно лактозы и глютена) или кишечными инфекциями. СРК рассматривается в качестве заболевания, вызванного комплексом причин, при котором предоставление клинических и терапевтических руководств в ходе терапии в особенности затруднено и сосредоточено отдельно на жалобах

конкретного пациента. Эукарбон® является одним из наиболее распространенных лекарственных препаратов, применяемых при лечении симптомов СРК, и натуральным регулятором работы кишечника двойного действия: применяется в качестве легкого слабительного средства и в качестве средства от легких форм диареи. Эукарбон® был разработан в 1909 г. фармацевтом Ф. Тренком. Лекарственный препарат является уникальной сбалансированной комбинацией натуральных компонентов растительного происхождения и минеральных компонентов, таких как кассия, ревеня и древесный уголь, которые показали свою эффективность при лечении СРК. Такие компоненты стимулируют накопление воды и электролитов в полости кишечника, но при этом также усиливают перистальтику кишечника. С целью исследования Эукарбона® были проведены некоторые клинические исследования и данные клинических исследований были систематически собраны. В результате всех исследований Эукарбон® доказал свою эффективность, в особенности в отношении снижения количества жалоб, поступающих от пациентов, страдающих СРК, и пациентов, страдающих запором [4]. Эффективность и безопасность Эукарбона® в таблетках была установлена и высоко оценена на протяжении более 100 лет. Противопоказания к применению Эукарбона®, связанные со специальной подготовкой препарата, не были выявлены в ходе осуществления повседневной медицинской практики, а также в соответствии с результатами исследований или данными исследований рынка. Опасные для жизни побочные реакции, связанные с применением Эукарбона® в качестве предпочтительного лекарственного препарата для лечения СРК, выявлены не были. Побочные действия лекарственного препарата, связанные с его специальной подготовкой, при применении обычной схемы приема лекарственного препарата, то есть при приеме рекомендованных доз, не были выявлены в ходе осуществления повседневной медицинской практики, а также в соответствии с результатами клинических исследований. Результаты в отношении взаимомо-

действия с другими лекарственными препаратами, а также медицинские ограничения к управлению транспортными средствами или к работе с оборудованием на настоящий момент отсутствуют.

Цель исследования

Целью настоящего проспективного моноцентрического неинтервенционного исследования (НИИ) являлся сбор дополнительной информации в отношении эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Эукарбон® в таблетках, пациентами, проживающими в Казахстане, и страдающими синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы

40 пациентов отделения гастроэнтерологии городской клинической больницы №1 (ГКБ №1) были включены в исследование: 26 (65%) женщин и 14 (35%) мужчин в возрасте от 35 до 98 (70±15) лет с массой тела от 54 до 85 (66,4±8) кг. Всем пациентам был поставлен диагноз «синдром раздраженного кишечника» (СРК). Симптом запора являлся преобладающим у 33 пациентов (82,5%). Текущими жалобами являлись жалобы на диарею в легкой форме у одного пациента (2,5%), запор умеренного характера у 36 пациентов (90%) и запор в легкой форме у 2 пациентов (5%).

Каждого пациента обследовали в ходе трех визитов: 1-й визит являлся исходным визитом, все пациенты прошли клинические осмотры у врачей-гастроэнтерологов в отделении гастроэнтерологии ГКБ №1. 2-й визит являлся контрольным, который проходил после шести недель, и 3-й визит – после 12 недель. 32 пациента (80%) жаловались на твердый стул, у 2 пациентов наблюдалось внутрибрюшное давление легкой степени, у 4 пациентов наблюдался резкий позыв к дефекации. Метеоризм умеренного характера был выявлен у 38 больных (95%), метеоризм в легкой форме – у 2 пациентов (5%). Вздутие живота умеренного характера наблюдалось у всех 40 пациентов, 2 пациента (10%) испытывали легкую боль.

В среднем жалобы поступали на протяжении 4-х дней (частота от 1 до

152). Другим кишечным заболеванием в анамнезе являлся хронический панкреатит у 39 пациентов, а также цирроз печени у 1 пациента. Сопутствующими заболеваниями являлись бронхиальная астма физического напряжения у одного пациента, гипертония и нарушение церебрального кровообращения у 13 пациентов (32,5%), ишемическая болезнь сердца и бронхиальная астма физического напряжения у 11 пациентов (27,5%). Продолжительные сопутствующие заболевания были выявлены у 21 пациента. Средняя продолжительность составляла 15 лет (интервал: от 7 до 50 лет). Два пациента были курящими: один пациент курил 7 сигарет в день; частота курения в отношении другого пациента не оценивалась. Ни один пациент не употреблял алкоголь. Ни у одного пациента не была выявлена кровь в стуле.

В ходе осмотра области живота у 36 пациентов (90%) наблюдалась боль при нажатии, у одного пациента наблюдался тимпанический звук при перкуссии. Тяжесть заболевания у 29 пациентов (72,5%) оценивалась как «заболевание умеренной степени тяжести/тяжелобольной пациент», три пациента (7,5%) имели заболевание легкой степени тяжести и два пациента (5%) были признаны «здоровыми».

Каждый пациент принимал Эукарбон®, выпускаемый в форме таблеток и имеющий в составе: 180 мг древесного угля, 105 мг листьев сенны, 50 мг серы, 25 мг экстракта ревеня, 0,5 мг эфирного масла фенхеля и 0,5 мг эфирного масла мяты. Рекомендуемой дозировкой препарата являлась 1 таблетка три раза в день во время или после еды с употреблением жидкости в зависимости от симптомов пациента и с возможностью изменения дозы в зависимости от симптомов и жалоб пациента.

С целью статистической оценки была представлена сводная оценка всех переменных величин в отношении эффективности препарата, включая средние значения, N-значения, значения среднего квадратического отклонения, срединные значения, квартили, минимальные и максимальные значения непрерывных переменных, а также периодичность и процентное отношение катего-

риальных переменных. С целью достижения максимальной эффективности переменные статистического сравнения трех визитов (исходного, контрольного и завершающего) приводились с использованием критерия сдвига/положения Вилкоксона или критерия Фридмана соответственно, а также критерия симметричности Боукера.

Оценка/результаты после 6 и 12 недель

В ходе проведения настоящего исследования 39 пациентов (97,5%) получали 3 таблетки Эукарбона® в день и 1 пациент получал 2 таблетки Эукарбона® в день. Ниже приводятся результаты в отношении выявленных конкретных симптомов заболевания.

Запор. У 37 из 39 пациентов (94,9%), страдающих от запора, симптом заметно уменьшился на момент 2-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p < 0,0001$) и у 37 из всех 40 пациентов (92,5%) запор заметно уменьшился на момент 3-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p < 0,0001$).

Твердый стул. У 29 из 34 пациентов (85,3%), у которых наблюдался «твердый стул», симптом заметно уменьшился на момент 2-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p < 0,0001$) и у 32 из всех 35 пациентов (91,4%) «твердый стул» заметно уменьшился на момент 3-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p < 0,0001$).

Метеоризм. У 34 из 40 пациентов (85,3%), у которых наблюдался симптом метеоризма, он заметно уменьшился на момент 2-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p < 0,0001$). У 37 из 40 пациентов (92,5%) метеоризм заметно уменьшился на момент 3-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p < 0,0001$).

Внутрибрюшное давление. У 21 из 40 пациентов (52,5%), у которых наблюдался симптом «внутрибрюшного давления», он заметно уменьшился на момент 2-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p = 0,001$). У 32 из 39 пациентов (82,1%), у которых наблюдался симптом «внутрибрюшного давления», он заметно уменьшился на момент 3-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p = 0,00001$).

Тяжесть заболевания. У 27 из 34 пациентов, сообщивших о том, что за-

болевание протекает тяжело (79,4%), степень тяжести заметно уменьшилась на момент 2-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p = 0,0001$). У 28 из 34 пациентов (84,8%), у которых наблюдалась степень тяжести заболевания, такая степень тяжести заметно уменьшилась на момент 3-го визита по сравнению с 1-м визитом ($p = 0,00009$).

Побочные эффекты. Лекарственное средство очень хорошо переносилось пациентами. Побочные эффекты выявлены не были.

Общая оценка. Эффективность оценивалась экспертами и пациентами как «положительная» в отношении всех 40 пациентов (100%), как «очень хорошая» в отношении 1-го пациента (2,5%) и «хорошая» у остальных 39 пациентов (97,5%). Побочные эффекты выявлены не были или о них официально не сообщалось.

Обсуждение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является распространенным заболеванием, поражающим толстый кишечник (толстую кишку), и обычно вызывает спазмы, боли в области живота, вздутие живота, газы, диарею и запор. СРК является хроническим заболеванием, диагноз в отношении которого выносится методом исключения, и который необходимо лечить на протяжении длительного периода времени. Несмотря на то что симптомы заболевания причиняют дискомфорт, СРК, в отличие от неспецифического язвенного колита и болезни Крона, которые являются формами воспалительного заболевания кишечника, не вызывает изменений в ткани кишечника или не увеличивает риск развития рака ободочной и прямой кишки. Только у небольшого количества людей, страдающих СРК, признаки и симптомы заболевания проявляются в тяжелой форме. СРК часто развивается вследствие стресса, некоторых психических расстройств и постинфекционной формы кишечного заболевания. У пациентов наблюдается снижение качества жизни и они нуждаются в надежных симптоматических вариантах лечения. Некоторые пациенты могут контролировать симптомы благодаря диете и изменению образа жизни, а

также исключая стрессовые ситуации. Другим пациентам требуется лекарственная терапия и медицинское консультирование.

Лекарственный препарат может помочь облегчить симптомы в достаточной степени, чтобы исключить их влияние на повседневную деятельность. Часто препарат не способен устранять все симптомы. Таким образом, в большинстве случаев выбор лекарственного препарата основывается на симптомах, причиняющих наибольший дискомфорт. Например, в случае, если диарея является симптомом, который причиняет наибольший дискомфорт, применение противодиарейных или антихолинергических средств может оказаться полезным. Только некоторые лекарственные средства оказываются неизменно полезными, при этом многие из них имеют побочные эффекты. Таким образом, лекарственные препараты должны применяться в отношении конкретных симптомов, отрицательно влияющих на обычную повседневную деятельность пациентов.

Из опыта обычной медицинской практики и основываясь на результатах ряда клинических исследований известно, что многие пациенты применяют Эукарбон® в качестве натурального регулятора работы кишечника, который нормализует работу пищеварительной системы. Он широко применяется пациентами, страдающими синдромом раздраженного кишечника (СРК), в качестве средства, регулирующего стул. Эукарбон® представляет собой сочетание антраноидов (сенна и ревень), серы и адсорбирующего растительного угля мягкого действия (ископаемый уголь), которые являются компонентами, применяемыми по отдельности в качестве лекарственных средств/веществ или в различных комбинациях в течение многих столетий пациентами, страдающими желудочно-кишечными заболеваниями. В уникальном составе этого лекарственного препарата подтвержденные и доказанные эффекты отдельных компонентов приобретают дополнительный положительный эффект, который проявляется в стандартизированной лекарственной форме. Действие лекарственного препарата связано с содержанием растительно-



ЭУКАРБОН®

ЭУКАРБОН® – это лекарственный препарат, который содержит только растительные и минеральные активные вещества. Его мягкое слабительное, анти-газообразующее действие (вспомогательное действие эфирных масел, входящих в состав) обусловлено наличием в составе **древесного угля**, который связывает различные ядовитые вещества и выводит их посредством слабительного эффекта **листа сенны и экстракта ревеня**. Препарат также обладает и легким дезинфицирующим эффектом в пищеварительном тракте.

Показания к применению:

- гипотония кишечника
- запор
- процессы брожения и гниения в кишечнике
- метеоризм (релаксация диафрагмы)
- вздутие кишечника
- кишечная аутоинтоксикация
- геморроидальный узел

Противопоказания:

- гиперчувствительность к одному из компонентов препарата
- непроходимость кишечника, аппендицит и другие случаи воспаления кишечника
- боль в животе неизвестного происхождения
- серьезные нарушения водного и электролитного баланса
- детский возраст до 12 лет
- наследственная непереносимость фруктозы/ галактозы, мальабсорбция глюкозо-галактозы или дефицит сахаразо-изомальтазы

Препарат не должен приниматься во время беременности и в период лактации.

Побочные действия:

При соблюдении рекомендованной дозы случаи проявления побочных эффектов крайне редки.

Очень редко (<1/10,000)

- абдоминальная боль, диарея, рвота, потери калия
- слабая красная окраска мочи (не имеет клинической значимости)

Состав:

Одна таблетка содержит активные вещества:

Сенны листьев порошок	105,00 мг
Ревеня экстракт сухой	25,00 мг
Угля древесного порошок	180,00 мг
Сера очищенная	50,00 мг

Вспомогательные вещества – мяты перечной масло, фенхеля масло, сахароза, кукурузный крахмал, тальк, каолин тяжелый (глина белая), гуммиарабик.

Растительные и минеральные активные вещества

Активные вещества:



Лист сенны



Корень ревеня



Древесный уголь



Сера

Вспомогательные вещества:



Мята



Фенхель

Условия отпуска из аптек:

Без рецепта

ЭУКАРБОН®

мягкое слабительное и анти-газообразующее действие

Способ применения и дозы

Взрослым и детям с 12 лет:

По 1-2 таблетки 3 раза в день во время или после еды для легкого слабительного и очищающего эффекта. При необходимости достижения более сильного эффекта, вечерняя доза может быть увеличена до 3-4 таблеток Эукарбон®.

Продолжительность лечения определяется индивидуально врачом.

Форма выпуска:

Таблетки для приема внутрь №30



Хранить в недоступном для детей месте!

Перед применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению

Производитель: Фармацевтическая Фабрика Монтавит Гес.м.б.Х, Зальцбергштрассе 96, А-6060, Абзам, Тироль, Австрия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): ТОО «ВИВА ФАРМ» ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, 050030, Республика Казахстан
тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56;
e-mail: PV@vivapharm.kz

ЭУКАРБОН®

мягкое слабительное и анти-газообразующее действие



PK-ЛС-5N:014676
от 07.10.2014 года до 07.10.2019 года

www.eucarbon.com

го угля и стимулирующим действием антрахинонов и серы. Использование растительного древесного угля вместо активированного угля позволяет избежать значительного связывания антраноидов, а также потенциальных взаимодействий. Адсорбирующие свойства древесного угля рассматриваются в свете производимого эффекта на кишечные газы и усиления антигнилостного действия серы. Такое адсорбирующее действие древесного угля, которое, безусловно, является менее сильным по сравнению с действием активированного угля, тщательно изучалось на протяжении последних 20 лет. Имеются доказательства того, что древесный уголь адсорбирует многие химические структурные элементы, но при этом не ингибирует высвобождение антрахинонгликозидов из препарата Эукарбон® и не подавляет их эффективность. Нейтрализующий эффект также изучался в ходе проведения клинических исследований с привлечением различных исследуемых групп и их результаты являются доступными [5].

В настоящее время результаты пяти клинических исследований с привлечением в общей сложности 1251 пациента, страдающего СРК, показали, что такие пациенты успешно прошли терапию с применением Эукарбона® в таблетках и что в ходе продолжительной терапии с применением Эукарбона® в таблетках побочные эффекты не были выявлены.

Эффективность и безопасность Эукарбона® была установлена и высоко оценивалась на протяжении более 100 лет. Противопоказания к применению Эукарбона®, связанные со специальной подготовкой препарата, не были выявлены. Многолетний опыт клинических исследований показывает, что у пациентов, принимающих Эукарбон® на протяжении одной или двух недель, уменьшается вздутие живота и расстройство пищеварения. Действие Эукарбона® оказывает постепенное, мягкое и длительное действие. Это определяет его ценность. Эукарбон® является хорошо переносимым лекарственным препаратом. Тем не менее, пациентам следует соблюдать осторожность, как и в случае с любым принимаемым лекарствен-

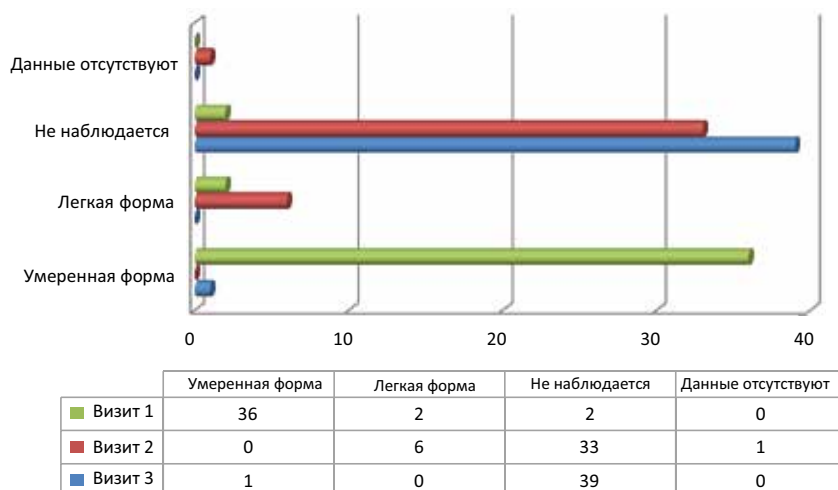


Рисунок 1. Симптом «запора» до прохождения терапии (визит 1) и после 6 и 12 недель терапии (визиты 2 и 3), количество пациентов

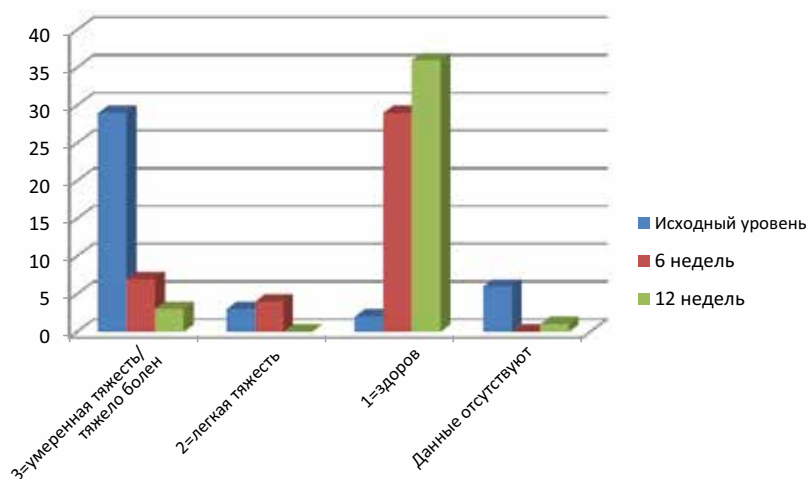


Рисунок 2. Тяжесть заболевания в ходе проведения терапии

ном препаратом, и избегать неправильного применения. С большой долей вероятности можно утверждать, что в силу хорошей переносимости и отсутствия негативного взаимодействия с другими лекарственными препаратами Эукарбон® в особенности подходит для лечения людей пожилого возраста и для применения в ходе продолжительной терапии.

Вывод

На основании исследований и данных научной литературы можно утверждать, что результаты лечения с применением Эукарбона® являются удовлетворительными, а также сделать следующие выводы:

Результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность лекарственного препарата Эукарбон®, который содержит уникальную комбинацию растительных

и минеральных компонентов для лечения СРК с симптомами диареи, запора и метеоризма.

После 12 недель терапии симптом запора, который являлся основным симптомом заболевания, рассматриваемым в ходе проведения настоящего исследования, значительно уменьшился у 92,5% пациентов.

Побочные эффекты не наблюдались.

В силу хорошей переносимости и отсутствия негативных взаимодействий с другими лекарственными средствами препарат хорошо подходит для лечения людей пожилого возраста и для применения в ходе продолжительной терапии.

Предлагаемая схема лечения неизменно показывает хорошие результаты в ходе проведения терапии с привлечением таких групп пациентов. ■



В.А. Сушко, А.И. Ячник, Л.И. Швайко, К.Д. Базыка, В.А. Ячник, А.С. Рязская
 ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев
 ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Эффективность отдельного применения ингаляционного бронхолитика длительного действия и ингаляционного кортикостероида у больных с тяжелым течением ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является распространенной патологией среди взрослого населения – не менее 6% лиц 40 лет и старше страдают этим заболеванием [5]. В США за последние 15 лет летальность от ХОЗЛ увеличилась в 10 раз (несмотря на высокий уровень оказания медицинской помощи) и занимает 4-е место среди всех болезней. Всемирная организация здравоохранения назвала ХОЗЛ четвертой причиной смерти во всем мире, которая, по прогнозам, выйдет на 3-е место к 2020 г.

В настоящее время принципы терапии ХОЗЛ базируются на положениях Приказа МОЗ Украины №555 от 27.06.2013 г. и рекомендациях руководства GOLD последней редакции [5].

Несмотря на существующие стандарты, эффективность лечения ХОЗЛ остается достаточно низкой, что ведет к значительному экономическому ущербу. ХОЗЛ является причиной высокого уровня инвалидизации и смертности [3–6].

Принципы терапии больных ХОЗЛ основаны на постепенном повышении интенсивности лечения, регулярности базисной терапии в зависимости от степени тяжести течения заболевания и степени бронхиальной обструкции, симптомов системных проявлений, частоты обострений и патогенетических механизмов [7, 8].

Несмотря на то что в основе бронхиальной обструкции при ХОЗЛ лежат различные механизмы, а удельный вес бронхоспазма особенно у пожилых больных не-

велик (преобладает необратимая бронхиальная обструкция), даже небольшой прирост показателей бронхиальной проходимости на фоне назначения бронходилататоров может существенно улучшить состояние больных. Этот эффект обусловлен облегчением усилий, затрачиваемых больным на преодоление бронхиального сопротивления на выдохе, а, следовательно, уменьшением работы и степени утомления дыхательной мускулатуры.

Преимущества комбинации ингаляционных препаратов состоят в использовании лекарственных средств с различными механизмами и продолжительностью действия, что приводит к усилению бронходилатирующего действия при снижении (или отсутствии повышения) частоты побочных эффектов [9–11].

При оценке эффективности ингаляционной терапии установлено, что способ доставки аэрозоля влияет на конечный результат лечения не меньше, чем сам препа-

рат. В этом плане важное значение приобретает распределение частиц в бронхах (депозиция), что напрямую зависит от размера частиц. Ингаляционные средства доставки препаратов характеризуются различной величиной респираторной фракции (частицы с аэродинамическим диаметром от 2 до 5 мкм), то есть выраженного в процентах содержания респираторных частиц в аэрозоле.

Согласно GOLD [5], для лечения больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ рекомендуют обязательно использовать комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА).

Варианты использования препаратов:

- использование фиксированной комбинации, которая содержит ДДБА и ИКС;
- использование отдельной комбинации (через 1 или 2 доставочных устройства), что предусматривает выполнение

двух последовательных ингаляций ДДБА (как правило) и ИКС.

Комбинированные препараты (ИКС+ДДБА), естественно имеют ряд преимуществ, поскольку отпадает необходимость одновременного использования двух ингаляторов, при этом существует набор оптимальных доз препаратов в зависимости от тяжести ХОЗЛ без изменения числа ингаляций в сутки.

Вместе с тем они не лишены и ряда недостатков по сравнению с отдельным применением ингаляционных препаратов. В частности, это невозможность быстро заменить один лекарственный препарат на другой, быстро увеличить или уменьшить дозу препарата; одновременное вдыхание бронхолитика и ИКС не позволяет в короткие сроки достичь выраженного противовоспалительного эффекта, поскольку продвижение по дыхательным путям противовоспалительного препарата тормозится существующим спазмом бронха, а оба действующих вещества проникают в просвет бронха одновременно.

В последние годы привлекает внимание отдельное применение ингаляционных препаратов в терапии ХОЗЛ. Этому способствовало и появление лекарственных препаратов с улучшенными свойствами. В частности, это касается препарата «Флутиксон» (Адамед, Польша) – единственного ИКС с наименьшей терапевтической эквивалентной дозой, отличительной особенностью которого является более высокое количество респираторных частиц в его составе. Их количество, полученное при применении новой формы флутиказона пропионата в дозе 250 мкг (Флутиксон), соответствовало таковому, полученному из формы «Дискус» 500 мкг [12]. Следовательно, применение Флутиксона («Адамед») обеспечивает попадание в легкие сопоставимого количества мелких частиц при приеме в два раза меньшей дозы кортикостероида (флутиказона).

Вторым препаратом этой фармацевтической компании является «Зафирон» – формотерола фумарат – быстродействующий бронхолитик длительного действия, который расслабляет гладкую мускулатуру на 85% в отличие от сальметерола, расслабляющего ее лишь на 65% [13]. Важно ингаляцию ИКС проводить спустя 15 мин. после ингаляции бронхолитика, что позволяет значительно повысить эффективность терапии.

Отличительной особенностью, позволяющей широко использовать отдельно эти препараты в комплексной терапии ХОЗЛ, является общее доставочное устройство, что дает возможность избежать ошибок, правильно выполнить ингаляцию.

Цель исследования – изучить эффективность отдельного применения инновационной формы комбинации ингаляционных препаратов формотерола фумарата и флутиказона пропионата, доставляемых через одно устройство, в качестве базисной терапии у больных ХОЗЛ с тяжелой бронхообструкцией вне обострения.

Дизайн, материал и методы исследования

Критериями включения в исследование были документированный диагноз ХОЗЛ в течение не менее одного года, возраст 40 лет и старше, тяжелое и крайне тяжелое течение ХОЗЛ по классификации GOLD ($ОФВ_1 < 50\%$ от должных, индекс Генслера – $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$) [5]. После подписания информированного согласия в группу исследования вошли 40 больных ХОЗЛ с тяжелым течением, среди них мужчин было 65%, женщин – 35%. Показатели ФВД до лечения составляли: ФЖЕЛ – $(62,2 \pm 6,1) \%$, $ОФВ_1$ – $(33,7 \pm 4,2) \%$, индекс Генслера – $(44,3 \pm 6,8) \%$. Во всех случаях показатели ФВД учитывались после пробы с бронхолитиком (через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола). При этом, прирост $ОФВ_1$ не превышал 9,0% и составил в среднем $(4,9 \pm 2,3) \%$.

Возраст больных обследованной группы составил $(67,3 \pm 2,9)$ лет (от 53 до 78 лет), стаж курения – $(30,4 \pm 4,7)$ пачко/лет, длительность заболевания – $(9,6 \pm 1,2)$ лет, количество обострений – $(2,3 \pm 0,2)$ в год.

В качестве базисной терапии до момента подписания информированного согласия пациенты получали различные комбинации ингаляционных лекарственных средств:

- ингаляционные кортикостероиды (ИКС) – 35%;
- β -агонисты длительного действия (ДДБА) – 36%;
- комбинированные препараты (ИКС и ДДБА) – 87%;
- холинолитики длительного действия (ДДХЛ) – 11%.

В основном при лечении предпочтение отдавалось комбинации ИКС с ДДБА в одном доставочном устройстве [16–22].

Необходимо отметить, что небольшому количеству больных проводилась базисная терапия ДДХЛ. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 не принимал ни один из включенных в исследование пациентов.

В исследование не включались больные с отягощенным аллергическим анамнезом, неконтролируемым течением сердечно-сосудистых заболеваний, а также пациенты, принимающие любые формы бета-блокаторов. Критериями исключения также служили: впервые диагностированный или перенесенный туберкулез, злокачественные новообразования легких, ВИЧ/СПИД, профессиональные заболевания. Помимо этого, из анализируемой группы исключали пациентов с дефицитом массы тела (индекс массы тела менее $19,0 \text{ кг/м}^2$), с длительностью стабильной базисной терапии меньше 2 мес., перенесшие обострение ХОЗЛ в течение последних 2 мес., имевшие симптомы ОРВИ, пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии; с неконтролируемой ИБС и сердечной недостаточностью, с выраженными изменениями опорно-двигательного аппарата.

Все больные поступали в плановом порядке в пульмонологи-

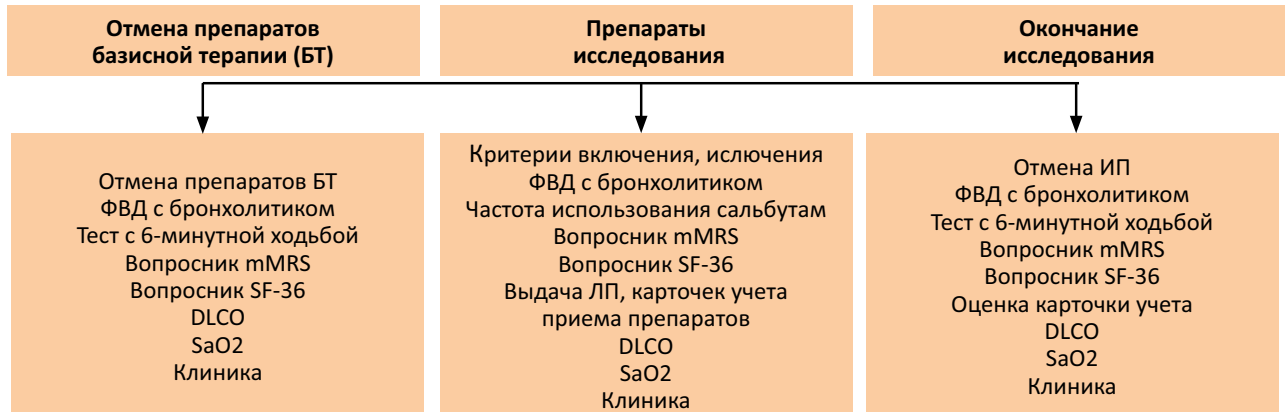


Рисунок 1. Дизайн исследования эффективности раздельного 4-недельного применения 250 мг флутиксона и 12 мкг формотерола у больных ХОЗЛ с тяжелой степенью бронхиальной обструкции

ческие отделения ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (65% больных) и ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (35%). Длительность пребывания больных в стационаре составляла (16,2±1,8) дней, после чего лечение продолжалось амбулаторно.

Протокол исследования предполагал трехкратное обследование: в исходном состоянии при поступлении на фоне базисной терапии (в день исследования препараты не принимались) (1 визит), через 2 нед., в течение которых больные принимали только скоропомощной препарат (сальбутамол) по потребности (2 визит). Несмотря на недостоверное увеличение одышки (2,5±0,3) и (2,8±0,3) баллов, кашля – (2,3±0,3) и (3,0±0,0) баллов на 1 и 2 визитах соответственно, сохраняющийся слизистый характер мокроты, стабильное ее количество позволило не считать изменение состояния больных в период «отмытки» предыдущей терапии как обострение ХОЗЛ [14]. Через 4 нед. (3 визит) оценивали раздельный прием флутиказона 250 мкг и формотерола 12 мкг по 1 вдоху каждого препарата 2 раза в сутки, после чего исследование прекращалось. Особенности назначения этих препаратов было изначальное ингаляционное применение формотерола и через 15 минут после этого – флутиказона через одно доставочное устрой-

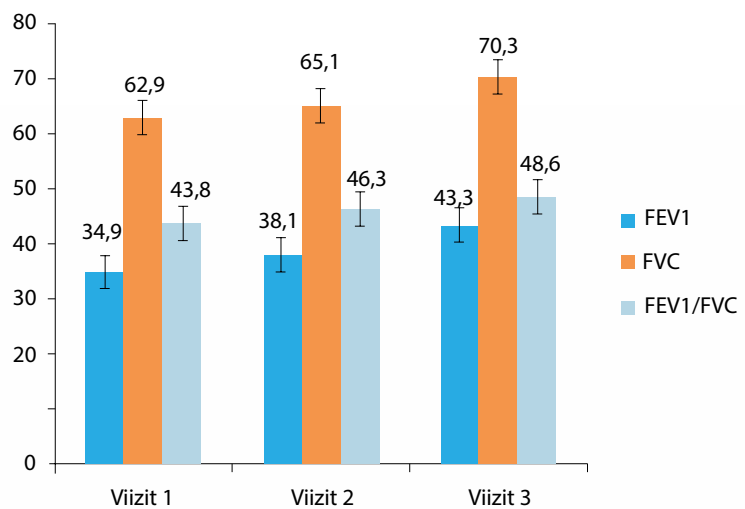


Рисунок 2. Показатели ФВД в процессе динамического наблюдения

ство.

Статистическая обработка производилась с помощью стандартных пакетов математических и статистических программ, входящих в пакет MS Excel [29], и состояла в определении частей, процентов и их средней ошибки с дальнейшим сравнением для определения достоверности их различий с использованием t-критерия Стьюдента. Сбор данных и их математическая обработка производились с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Professional 2000, лицензия Russian Academic OPEN No Level №17016297.

Дизайн исследования предполагал следующий объем обследований на этапах изучения эффективности раздельного 4-недельного применения 250 мг флутиксона и 12 мкг формотерола у

больных ХОЗЛ с тяжелой степенью бронхиальной обструкции (рис. 1).

Во время проведения всех трех визитов исследовали ФВД в пробе с бронхолитиком включая диффузионную способность легких (DLCO, Va) в % по отношению к должным величинам, проводили тест с 6-минутной ходьбой с оценкой данных пульсоксиметрии до и после выполнения теста, заполняли вопросники mMRS и SF-36, проводили оценку информативных клинических симптомов. После подписания информированного согласия на первом визите проводили отмену приема препаратов базисной терапии, принимаемых пациентами до начала исследования и им выдавался КДБА сальбутамол, который было рекомендовано принимать по потребности. На втором визите, помимо перечисленных исследова-

ний, были оценены критерии включения/исключения, частота приема КДБА, выданы исследуемый препарат (ИП), карточка учета приема препаратов. Через 4 нед. терапии, помимо перечисленного, была проведена оценка комплайенса по приему ИП, отмена ИП, каждому пациенту даны рекомендации по дальнейшему лечению.

При проведении спирометрии (аппарат «Master-Screen PFT» фирмы «Cardinal Health») и бодиплетизмографии (бодиплетизмограф фирмы «Viasys») рассчитывали следующие показатели: жизненную емкость легких (VC, % к должн.), форсированную жизненную емкость легких (FVC, % к должн.), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1 , % к должн.), показатель FEV_1/FVC (%), объемную скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75% FVC ($MEF_{25,50,75}$, % к должн.), пиковую объемную скорость (PEF, % к должн.), общее бронхиальное сопротивление, общую емкость легких, остаточный объем легких, резервный объем вдоха. Исследование проводилось утром натощак до приема лекарственных препаратов.

За день перед исследованием (при отсутствии у больного опыта проведения теста) проводили тренировочный тест, во время которого пациенту объясняли цель, задачи, условия проведения теста. Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии с требованиями международных протоколов (20-минутный отдых, измерение АД, ЧСС, SpO_2 до и после теста, коридор длиной 30 м, разметка – 1 м, легкая одежда, удобная спортивная обувь). Длительность теста – 6 минут с возможностью остановок для отдыха, после которых тест продолжался в максимально допустимом темпе. Ходьба прекращалась при появлении резко выраженной одышки, боли в грудной клетке, обморочного состояния, боли в ногах.

В процессе наблюдения заполняли шкалу оценки одышки Modified Medical Research Council

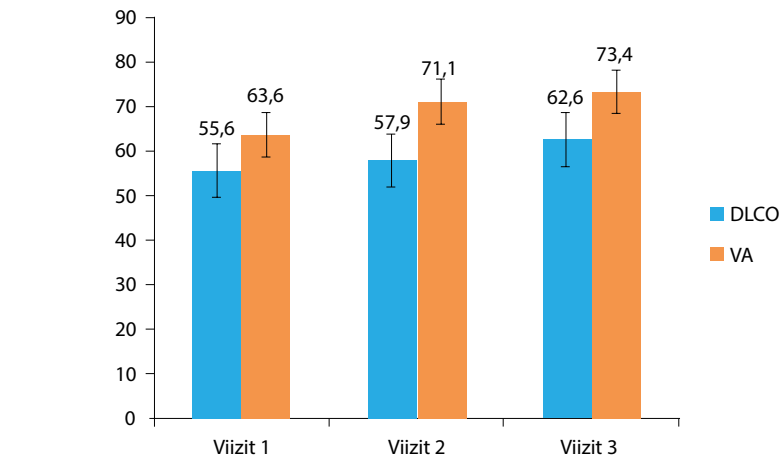


Рисунок 3. Состояние диффузионной способности легких в процессе лечения больных ХОЗЛ

(mMRC) с целью оценки качества жизни (КЖ) – опросник SF-36 (SF-36 Health Status Survey), который позволяет оценить влияние состояния здоровья на физическую активность, повседневную деятельность, влияние боли на способность заниматься повседневной деятельностью, оценку больным своего состояния здоровья, социальную активность. Градации показателя уровня жизни для разных доменов КЖ соответствовали следующим интервалам баллов: 0–20 баллов – низкий уровень КЖ, 21–40 – пониженный, 41–60 – средний уровень, 61–80 – повышенный и 81–100 – высокий.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования некоторых показателей ФВД в процессе динамического наблюдения на визитах 1, 2 и 3 представлены на рис. 2.

В исходном состоянии показатель FEV_1 составлял $(33,7 \pm 4,2)$ %. После отмены предшествующей базисной терапии логично было ожидать снижения этого показателя, однако на 2 визите отмечается его некоторое улучшение до $(38,9 \pm 5,1)$ %. Объяснить это, с нашей точки зрения, можно тем, что больные свободно принимали сальбутамол по потребности при появлении первых признаков ухудшения дыхания, поскольку не полагались больше на препараты базисной терапии. Это подтверж-

дается значительным возрастанием частоты приема КДБА после отмены препаратов базисной терапии – с $(3,2 \pm 1,1)$ вдохов в течение суток до $(6,8 \pm 1,9)$, $p < 0,05$. Дальнейшее наблюдение позволяет констатировать тенденцию к увеличению значения показателя FEV_1 на 3-м визите – $(41,7 \pm 6,4)$ %, что подтверждает эффективность предлагаемой терапии даже в сравнительно короткие 4-недельные сроки. Аналогичные изменения наблюдаются и со стороны показателя FVC (увеличение с $(62,2 \pm 6,1)$ до $(70,2 \pm 1,8)$ %) и отношения FEV_1/FVC с $(44,3 \pm 6,8)$ до $(47,3 \pm 6,7)$ %.

Для пациентов с ХОЗЛ, начиная с ранних стадий заболевания, характерно увеличение RV и по мере снижения скорости воздушного потока развивается статическая гиперинфляция (увеличение TLC). Измерение DLCO позволяет оценить функциональный вклад эмфиземы в течение ХОЗЛ и часто бывает полезным при обследовании пациентов с одышкой, несоразмерной с выраженностью нарушения скорости воздушного потока. Результаты изучения диффузионной способности легких представлены на рис. 3.

Представленные результаты указывают на стойкую тенденцию к возрастанию DLCO на фоне проводимой терапии. Улучшение показателей бронхиальной проходимости и уменьшение за счет этого количества «воздушных ловушек» способствует достоверному уве-

личению альвеолярной вентиляции (увеличение показателя V_a с $(53,3 \pm 6,6) \%$ до $(70,0 \pm 6,8) \%$, обуславливающему повышение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и увеличению диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану [24].

Указанные изменения вентиляции и диффузионной способности легких обуславливают улучшение физической работоспособности по данным теста с 6-минутной ходьбой. Результаты представлены на рис. 4.

Объективное измерение снижения толерантности к физической нагрузке по величине максимального расстояния, проходимого пациентом в привычном для него темпе [25], является информативным показателем состояния здоровья и служит прогностическим фактором [26]. Тесты с ходьбой используются при оценке нетрудоспособности, а также для оценки эффективности легочной реабилитации [27].

При анализе результатов теста установлена тенденция к увеличению пройденного расстояния за 6 минут с $(370,0 \pm 20,2)$ при первич-

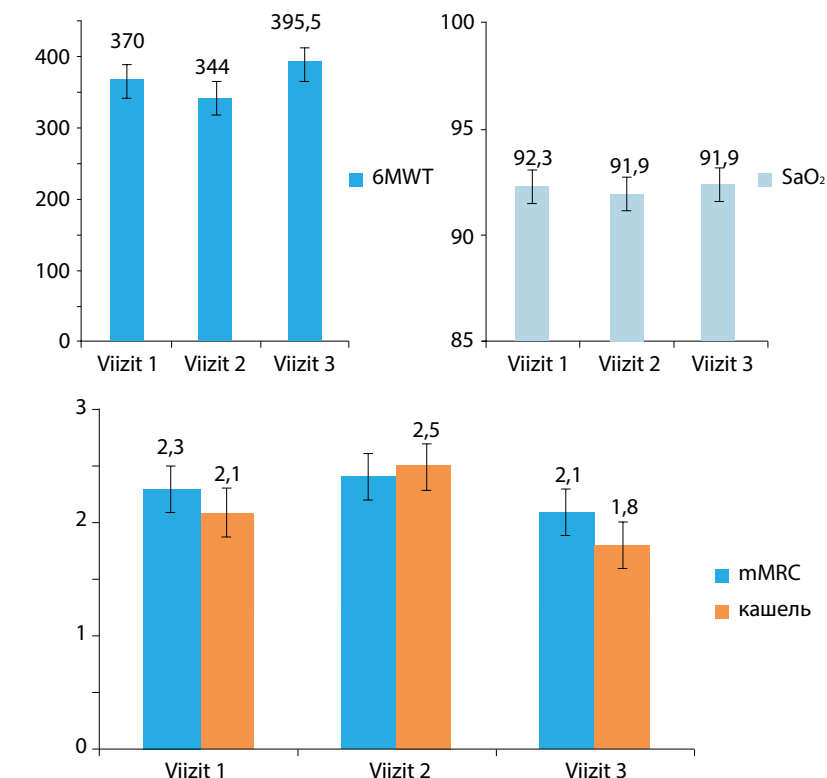


Рисунок 4. Показатели теста с 6-минутной ходьбой больных ХОЗЛ

ном обследовании до $(395,5 \pm 23,0)$ метров на 3-м визите.

Характерной является также и динамика в сторону увеличения

показателя сатурации крови после выполнения теста на 3-м визите (рис. 4). Кроме того, степень падения насыщения кислородом

Таблица 1. Динамика толерантности к физической нагрузке по данным 6 MWT ($M \pm m$)

Показатель	1 визит	2 визит	3 визит
Пройденное расстояние (м)	370,0±20,2	344,0±22,4	395,5±23,0
Одышка (шкала от 1 до 10)	4,4±0,2	4,7±0,2	3,9±0,2
АД систолическое до теста	139,5±5,6	138,5±5,4	139,5±5,1
АД систолическое после теста	147,5±6,6	124,0±16,2	144,0±5,6
АД диастолическое до теста	84,5±3,4	85,5±2,0	85,0±1,8
АД диастолическое после теста	84,5±3,6	90,0±2,7	87,0±1,8
ЧСС до теста	68,0±1,7	70,3±1,5	69,0±1,5
ЧСС после теста	82,4±2,7	83,9±2,5	83,6±2,3
SaO ₂ (%) до теста	92,5±0,3	93,5±0,5	95,0±0,6
SaO ₂ (%) после теста	91,3±0,8	92,3±0,8	92,6±0,8

Таблица 2. Динамика симптомов ХОЗЛ и показателей КЖ ($M \pm m$)

Показатель	1 визит	2 визит	3 визит
Степень одышки по mMRC (0–4)	2,3±0,2	2,4±0,2	2,1±0,2
Кашель (0–3)	2,1±0,2	2,5±0,2	1,8±0,2
Мокрота (0–3)	1,6±0,3	2,0±0,3	1,6±0,3
Физическое здоровье	43,3±1,1	39,8±0,9	41,7±0,9
Эмоциональное состояние	51,7±0,9	50,1±1,2	51,8±0,8
Физическая боль	52,8±0,9	51,7±1,4	57,5±1,1

после лечения до и после теста была меньшей по сравнению с исходным значением ((92,5±0,3) % и (91,3±0,8) %) на 1-м визите и (92,6±0,8) % и (95,0±0,6) % на втором, соответственно (табл. 1).

Характер изменения показателей АД и ЧСС до и после теста с 6-минутной ходьбой характеризовался однонаправленными изменениями.

При развитии ХОЗЛ ухудшение качества жизни в большей мере проявляется у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. У обследованных больных статистически значимое ухудшение физического (колебания баллов от 36 до 46 – пониженный и средний уровень) и психологического (от 22 до 61 баллов) здоровья происходило за счет снижения физического (43,3±1,1) и ролевого эмоционального (51,7±0,98) функционирования, жизненной активности (44,5±1,2) и общего состояния здоровья (54,2±2,0) (табл. 2).

Показатель социального функционирования находится преимущественно на среднем уровне. У 36 из 40 исследуемых он составлял (57,7±1,4) баллов. Таким образом, ХОЗЛ с тяжелым течени-

ем наиболее негативно снижает физическую активность, ролевое физическое функционирование, осуществление повседневной активности, ухудшает эмоциональное состояние.

После проведенного лечения существенных изменений показателей физического и эмоционального здоровья не отмечалось. Это можно объяснить тем, что достижение стабилизации показателей вентиляционной функции легких, уменьшения гипоксии за столь короткие сроки не позволяет улучшить такие интегральные показатели, как физическое и эмоциональное состояние за счет нормализации различных доменов КЖ.

Раздельное применение ИП хорошо переносилось больными, комплаенс составил 100%, нежелательные явления не регистрировались. Пациенты отмечали легкость проведения ингаляций, удобство при применении одного доставочного устройства.

Выводы

Результаты изучения раздельного назначения Флутиксона и Зафирона у больных ХОЗЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией по-

зволяет в короткие сроки достичь удовлетворительных значений показателей бронхиальной проходимости, диффузии, сатурации крови, переносимости физических нагрузок, психоэмоционального и физического состояния.

Благодаря доставочному устройству Циклохалеру нового поколения применение препаратов удобно для больных. Раздельная доставка ДДБА и ИКС через одно доставочное устройство позволяет достичь хорошего комплаенса с больным, не оказывает нежелательных эффектов.

Применение новой инновационной формы ИКС позволяет в 2 раза уменьшить дозу препарата.

Раздельное назначение ДДБА и ИКС через одно доставочное устройство дает возможность, в зависимости от ситуации, быстро достичь бронхолитического и противовоспалительного эффекта и регулировать назначаемые дозы препаратов.

Раздельное назначение ДДБА и ИКС через один ингалятор может быть рекомендовано к применению как альтернатива фиксированной комбинации при лечении больных с тяжелым течением ХОЗЛ. ■

Список литературы

1. Halbert R.J. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis [Text] / R.J. Halbert [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 34. – P. 234–255.
2. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 №555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».
3. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – №2. – С. 6–7.
4. Pena V.S. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study [Text] / V.S. Pena et al. // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 981–989.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. – 2014.
6. Lopez A.D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A.D. Lopez et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.
7. Burgel P.R. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium [Text] / P.R. Burgel, J.A. Nadel // Thorax. – 2004. – 59. – P. 992–996.
8. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [Text] / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.
9. AlShowair R.A. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? [Text] / R.A. AlShowair et al. // Respir. Med. – 2007. – Vol. 101. – P. 2395–2401.
10. Calverley P. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [Text] / P. Calverley et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 449–456.
11. Szafranski W. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. Szafranski et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 74–81.
12. Kuprys-Lipinska I. Efficacy and safety of a 12-week course of therapy with a new formulation of fluticasone propionate at doses of 125 and 250 µg administered through a new generation cyclohaler twice. [Text] / I. Kuprys-Lipinska, Tworek D., Vanderbist F. et al. // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2013. – Vol. 81. – P. 2–10.
13. Формотерол в медикаментозной терапии ХОЗЛ и бронхиальной астмы [Текст] // Укр. пульмонолог. журн. – 2011. – №3. – С. 43–45.

14. Parker C.M. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD [Text] / C.M. Parker et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 420–428.
15. Barbera J.A. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J.A. Barbera et al. // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 1285–1291.
16. Mahler D.A. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D.A. Mahler et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166 (8). – P. 1084–1091.
17. Szafranski W. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. Szafranski et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 74–81.
18. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test [Text] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 111–117.
19. Van der Valk P. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study [Text] / P. van der Valk et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 1358–1363.
20. Drummond M.B. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis [Text] / M.B. Drummond et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 2407–2416.
21. Calverley P.M. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P.M. Calverley et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 912–919.
22. Hanania N.A. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD [Text] / N.A. Hanania et al. // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 834–843.
23. Mahler D.A. Pulmonary rehabilitation [Text] / D.A. Mahler // Chest. – 1998. – Vol. 113. – P. 263S–268S.
24. Rodriguez Roisin R. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity [Text] / R. Rodriguez Roisin et al. // J. Appl. Physiol. – 2009. – Vol. 106. – P. 1902–1908.
25. PintoPlata V.M. The 6 min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD [Text] / V.M. PintoPlata et al. // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 28–33.
26. Jones P.W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P.W. Jones // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 880–887.
27. Casanova C. The 6 min walking distance: long term follow up in patients with COPD [Text] / C. Casanova et al. // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 535–540.
28. Bestall J.C. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J.C. Bestall et al. // Thorax. – 1999. – Vol. 54. – P. 581–586.
29. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

Effectiveness of separate use of inhaled long-acting bronchodilator and inhaled corticosteroid in patients with severe COPD

V.O. Sushko, A.I. Yachnik, L.I. Shvaiko, K.D. Bazyka, V.A. Yachnik, A.S. Riazhska

Abstract

Aim of the study – to evaluate the effectiveness of separate use of inhaled formoterol fumarate and fluticasone propionate, delivered via new generation inhaler Cyclohaler, as a maintenance therapy in COPD patients with severe obstructive air flow limitation.

Material and methods. 40 non-exacerbation COPD patients were enrolled. Mean age was (67,3±2,9) years, smoking history – (30,4±4,7) pack/years, disease duration – (9,6±1,2) years, number of exacerbations per year – (2,3±0,2). Mean FEV₁ – (33,7±4,2) % post bronchodilator. Bodyplethysmography, lung diffusion test, blood gases, 6-minute walk test, mMRC and SF-36 questionnaires were used. All test were performed thrice: initially, after wash-out period and after 4-week study treatment.

Results. Separate use of Flutixon and Zafiron in COPD patients with severe obstruction helps to achieve fast pulmonary ventilation and diffusion improvement, increase blood oxygenation and exercise tolerability, improve psycho-emotional and physical condition of patients. Due to novel inhaler benefits the use of medications is easy. One inhaler for two drugs improves compliance and decreases the rate of side effects. Novel formulation of inhaled corticosteroid allows two-fold reduce of total daily dose.

Conclusion: separate administration of long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid combination via one inhaler could be recommended as an alternative for fixed combination in management of severe COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, formoterol fumarate and fluticasone propionate, separate use via one inhaler.

Viktor O. Sushko

SO «National scientific center of radiation medicine NAMS of Ukraine», Kyiv

First deputy of Director General, chief of health monitoring of atomic power engineering and industry workers department, Doctor of medicine

Jacob R Bledsoe¹, David C Christiani², Richard L Kradin^{1,2}

¹Department of Pathology, ²Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Smoking-associated fibrosis and pulmonary asbestosis

The diagnosis of pulmonary asbestosis is most often established based on clinical criteria and has both clinical and legal implications. Unfortunately, one of the confounding features in the diagnosis may be a history of cigarette abuse, which can produce interstitial opacities on chest imaging as well as diffusion defects on pulmonary function testing, criteria that are used in the diagnosis of pulmonary asbestosis. The objective of the present study was to evaluate the correlation of radiographically detected pulmonary fibrosis with fibrosis established histopathologically as attributable to asbestos, in a cohort referred for diagnosis of an asbestos-related malignancy in the context of litigation. We examined the slides of 186 cases with reported asbestos exposure, referred in consultation for asbestos-related malignancy and the presence of pulmonary fibrosis. Sixty-five cases had what was judged to be adequate tissue sampling for histopathologic evaluation of asbestosis as well as an existing radiologic assessment of pulmonary fibrosis by B-reader report. Of 24 cases judged to have asbestosis radiographically, which had sufficient tissue for pathologic examination, six showed asbestosis histopathologically. The remaining 18 cases (mean smoking history of 53 pack-years) showed interstitial fibrosis that was judged to be most consistent with smoking-associated pulmonary fibrosis. We conclude that the clinical diagnosis of mild asbestosis cannot be reliably distinguished from interstitial fibrosis in heavy smokers.

Introduction

The diagnosis of pulmonary asbestosis is most often established on clinical grounds. This is in part due to the high prevalence of mild disease that is encountered in current practice, which typically does not warrant an invasive diagnosis. According to both the American Thoracic Society (ATS) 1986 and 2004 statements on benign asbestos-related disorders, radiographic findings play an important role, along with exposure history, in establishing a diagnosis of pulmonary asbestosis.^{1,2} The criteria endorsed by the ATS for a radiographic diagnosis of asbestosis are based on the International Labor Organization (ILO) Classification of Pneumoconioses.^{1,3} Within the United States, a certification program conducted by the National Institute for Occupational Safety and Health qualifies so called «B readers» to interpret conventional chest radiographs. B readers classify opacities in chest radiographs according to the ILO system on the basis of

size, concentration, location, and shape.³ The concentration of small opacities, or profusion, is classified on a 12-point scale based on comparison to standard radiographs and grouping into one of four categories ranging from 0 (absence of small opacities, or fewer opacities than category 1) to 3. A two-digit profusion score is rendered, with the first digit representing the favored interpretation and the second digit representing an alternative category, if considered. Therefore, the profusion score takes the format of «-/-«, with values ranging from 0/- to 3/+.³

In 2004, the ATS issued a revised Consensus Statement on the Diagnosis and Initial Management of Nonmalignant Diseases Related to Asbestos.² Recognizing that profusion is a continuous function, the revised statement suggested that:

A critical distinction is made between films that are suggestive but not presumptively diagnostic (0/1) and those that are presumptively diagnostic but not unequiv-

ocal (1/0).²

On this basis, the suggested radiographic criteria for the clinical diagnosis of pulmonary asbestosis based on the ILO system were revised from a threshold profusion of 1/1 to 1/0, with the corollary that computerized tomography (CT) and high resolution CT might enhance sensitivity. However, CT scans cannot necessarily distinguish asbestosis from other forms of interstitial fibrosis, and in such cases only an examination of lung tissue can establish the diagnosis of asbestosis with accuracy.^{4,5}

The 2004 ATS statement acknowledged that smokers without fibrogenic dust exposure can show irregular opacities on chest film, but determined that profusion is rarely as high as 1/0 in such cases, and that smoking alone does not generally result in a chest film with the characteristics of asbestosis.² However, the literature currently suggests that small opacities are often present in smokers, and recent findings have demonstrated that smoking-associated fibrosis is similar in both its radiographic and histological appearance to that seen in the lungs of patients with mild asbestosis.⁶⁻⁸

The aim of the present study was to examine the correlation of radiologic and pathologic diagnoses of asbestosis in cases referred in the context of litigation for pulmonary malignancy, and to explore the potential role of smoking-associated fibrosis in the discordant cases. We ex-

International Journal of COPD 2015;10:31-37

© 2015 Bledsoe et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution - Non Commercial (unported, v3.0)

License. The full terms of the License are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the License are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

amined 186 cases referred to the practice of one of our group (RLK, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA) for consultation with respect to the presence of an asbestos-related disease - in virtually all cases an intrathoracic malignancy. In this select population, we found that the prevalence of asbestosis as judged by clinical exposure with appropriate latency and ILO B-readings of >1/0 tended to overestimate the presence of asbestosis established by histopathology, and that the majority of cases showed histologic evidence that was most consistent with smoking-associated fibrosis.

Materials and methods

We examined the medical records, B-reader reports, and pathology materials of 186 consecutive consultation cases received from throughout the United States for the purpose of assessing the presence of asbestos-related disease including malignancy and pulmonary fibrosis. One hundred and seventy-eight cases showed evidence of malignancy. Exposure data such as profession, years at the workplace, and smoking histories were based on self-report. No information on specific product exposures was available. Data from all subjects were de-identified at the beginning of the study.

Evaluation of chest radiographs had been performed prior to the time of consult, with multiple ILO-certified B readers evaluating each case as part of the litigation process. The B readers were aware of the asbestos exposure status and the medical-legal implications of the cases, and no radiographs from unexposed subjects were interspersed as controls. Independent re-

view of the radiographs was not performed by the authors. B-readers' reports were available for 183 patients. Detailed pulmonary function tests (PFTs) were available in 47 (25%) of the cases.

Slides were cut and stained by the referring institutions and sent for review. Five µm hematoxylin and eosin (HE) sections were examined by a pulmonary pathologist (RLK) for the presence of malignancy and for evidence of non-tumorous parenchymal lung disease. Sections of lung uninvolved by and distant from tumor were examined for evidence of interstitial lung disease. The number of sections of uninvolved lung varied from one, in the minority of cases, to eight depending on the size of the resection specimen. At least one Prussian blue-stained section, which accentuates the presence of asbestos bodies, was examined in all cases. When possible, as in pneumonectomy and lobectomy specimens, at least one central and one peripheral section per lobe were evaluated. Within the lung, the location sampled (eg, the specific lobe) was dictated by the site of the tumor and extent of the resection. The authors were unblinded to asbestos exposure, smoking status, and corresponding B-reading interpretation at the time of histopathologic evaluation, and no unexposed controls were used. Transbronchial biopsies were not included in this analysis.

The microscopic diagnosis of asbestosis was based on the identification of one or more asbestos bodies in the setting of interstitial fibrosis of the pattern typically seen in asbestos-related pulmonary fibrosis, in accordance with the patterns and diagnostic criteria reported by Roggli et al⁵ and Craighead et al⁹ and consistent with

the consensus report on Helsinki Criteria requiring the identification of asbestos bodies to make a definitive pathologic diagnosis (Figure 1).^{10,11} The pattern of fibrosis characteristically observed in asbestosis has been described as early bronchiolar wall and peribronchiolar fibrosis, with progressive extension first into peribronchiolar alveoli and then into alveoli further from the bronchiole, ultimately resulting in fibrosis bridging adjacent respiratory bronchioles and, in late stages, honeycomb fibrosis.⁵ Tissue digestion and fiber analysis methods were not performed in this study as lung tissue was not available.

Criteria used for the diagnosis of smoking-associated interstitial fibrosis included a history of heavy smoking (>20 pack-years) in addition to interstitial fibrosis of the pattern seen in smoking-associated fibrosis associated with the presence of emphysema or respiratory bronchiolitis. In these cases, interstitial fibrosis was not limited to peribronchiolar zones but more extensively involved the alveolar walls, often in a patchy distribution and subpleurally, as has been described previously.^{7,12,13} Specific pathologic features lending evidence to a smoking-related fibrosis included the characteristic paucicellular alveolar septal thickening and eosinophilic «ropey collagen» appearance of alveolar wall fibrosis (Figure 2).^{7,12}

Results

Data from 174 men and 12 women were examined. The average age was 68 years. Table 1 shows the sources of asbestos exposure, which were primarily occupational. Of the women, all but one reported secondary exposure to asbestos through

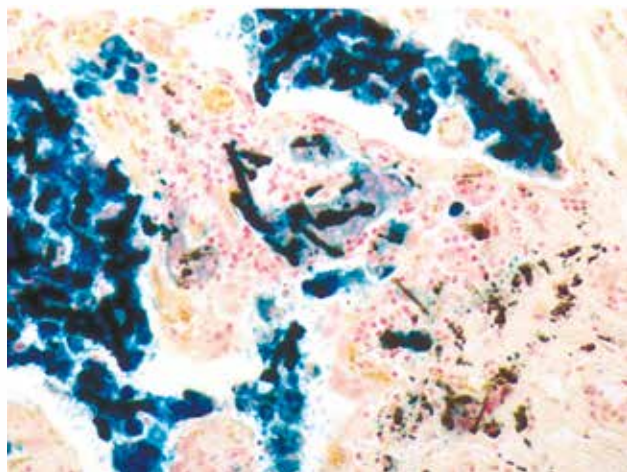


Figure 1. Asbestos bodies.
Notes: Prussian blue-stained section from a subject with asbestos exposure and interstitial fibrosis. Original magnification ×200.

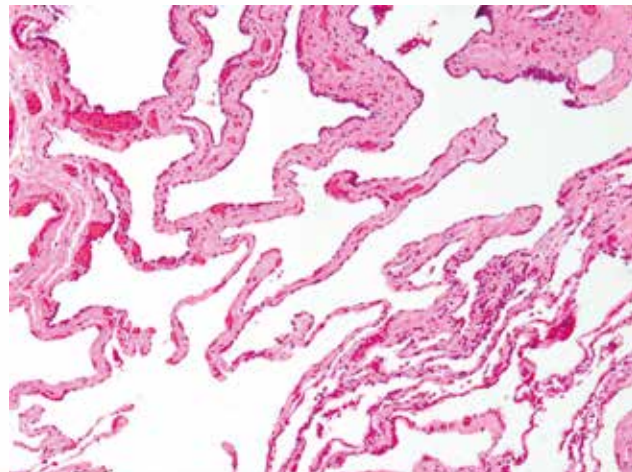


Figure 2. Smoking-associated interstitial fibrosis.
Notes: Hematoxylin and eosin stained section. Note the widening of alveolar septae by dense eosinophilic fibrosis with a paucity of inflammatory cells. Original magnification ×200

the laundering of their husband's work clothes. The average duration of putative asbestos exposure was 27 years (N=174). A history of cigarette smoking was present in 126 of 143 patients (88%) with data available, and the average cumulative dosage of cigarette smoke was 46 pack-years. A histologically proven pulmonary malignancy was present in 178 patients; 101 (54%) patients had a primary lung cancer and 77 (41%) had malignant mesothelioma (Table 2). In eight cases, no evidence of malignancy was identified.

The clinical diagnosis of asbestosis was based on exposure status, clinical findings, and radiologic evidence of interstitial lung disease. A radiographic diagnosis of asbestosis was established in 62 (34%) of 183 cases in which B-reader reports were available, based on the present ILO standard of profusion of 1/0 or greater (either 1/0 or 1/1 in all cases). Of the 62 cases with ILO profusion >1/0, 51 had data on smoking status: 50 were smokers (mean pack-years: 46) and the one non-smoker did have histologic evidence of asbestosis (see below). Pleural plaques were identified by radiology in 82 (44%) of cases. For patients with available PFTs, 20 (42.5%) showed an obstructive pattern, 15 (32%) showed

a restrictive pattern, and 12 (25.5%) were normal, using the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) reference values.¹⁴ No mixed PFT patterns were seen.

Only the 67 cases with sections showing pulmonary fibrosis unrelated to and distant from tumor were regarded as sufficient for evaluation. Of these, 24 cases were diagnosed as positive for asbestosis based on exposure and radiographic findings, two cases did not have corresponding B-reader reports, and 41 cases were considered negative for asbestosis on clinical/radiological grounds (Figure 3).

Resections of lung judged sufficient to establish a histopathological diagnosis of asbestosis were present in eight of the total 67 cases (12%). In the six cases with histologically proven asbestosis as well as radiographic evidence of asbestos, all had an ILO profusion of 1/1. Two cases showed histopathologic evidence of asbestosis but an ILO profusion of <1/0. The remaining 18 cases with B readings >1/0 showed scarring in the lung that was characteristic of smoking-associated fibrosis, with no microscopic evidence of asbestos bodies (Table 3). These cases included 16 with a definite history of smoking (mean pack-years: 53)

and two for which no data on smoking status were available but in which histopathologic changes consistent with smoking were seen, specifically emphysema, respiratory bronchiolitis, and paucicellular alveolar wall fibrosis. Comparison of demographic data between those ILO profusion >1/0 cases with and without histologically established asbestosis were similar (Table 4). A background of emphysema and respiratory bronchiolitis was seen in virtually all smokers with more than 20 pack-year smoking histories.

Discussion

The cases in this series were all referred for consultation with respect to the role of asbestos as a causative agent of lung disease in the context of litigation. All cases had putatively been exposed to asbestos, although the specifics of exposure were often not available beyond a description of the type of work that the individual provided. For this reason, no specific quantitative information with respect to product exposures has been presented. Instead, this study focuses on accuracy of establishing a clinical diagnosis of asbestosis, particularly in the presence of alternative and potentially confounding etiologies of fibrosis

Table 1. Subjects' profession, duration of asbestos exposure, smoking status, and type of malignancy

Profession	N	Mean age (yrs)	Mean exposure (yrs)	Exposure time range*	Smokers (%)	Mean pack-years	N with lung cancer (%)	N with mesothelioma (%)
Boilermaker	9	70	25	1936–1988	83	44	5 (56)	3 (33)
Brakes-mechanic	2	60	24	1943–1999	100	35	2 (100)	0
Bricklayer	3	58	30	1939–1980	67	33	2 (67)	0
Carpenter	5	69	31	1936–1989	100	59	4 (80)	1 (20)
Construction	3	67	21	1949–1986	100	30	2 (67)	1 (33)
Electrician	11	72	30	1939–1991	80	45	7 (64)	4 (36)
Insulator	9	72	24	1941–1996	100	26	3 (33)	5 (56)
Laborer	26	70	28	1940–1999	90	47	19 (73)	3 (12)
Machinist	7	63	22	1930–1995	100	56	4 (57)	3 (43)
Mason	5	64	24	1940–1996	75	62	4 (80)	1 (20)
Mechanic/maintenance	13	63	22	1936–2000	100	43	5 (38)	8 (62)
Millwright	4	68	25	1940–1982	100	46	3 (75)	1 (25)
Operator	11	69	34	1943–2000	100	51	9 (82)	1 (9)
Plumber/pipefitter	17	68	29	1936–1999	77	47	7 (41)	10 (59)
Shipyard	17	68	24	1939–2002	100	46	5 (29)	12 (71)
Sheetmetal	3	70	21	1935–1980	50	75	1 (33)	2 (67)
Steelworker	2	68	29	1943–1983	100	30	2 (100)	0
Welder	8	69	30	1943–1993	100	55	5 (63)	3 (38)
Laundry	11	51	18	1935–1993	14	50	0	11 (100)
Other	20	72	26	1947–1986	100	47	12 (60)	8 (40)
Total	186	68	27	1930–2002	88	46	101 (54)	77 (41)

Notes: The percentage of smokers is based on a total of 143 subjects for whom a smoking history was available. *Exposure time range is the range of years in which each group reported asbestos exposure – the vast majority reported significant exposure time before 1975. Totals are indicated in bold font. **Abbreviations:** N, number of subjects; yrs, years.

such as smoking. We found that a diagnosis of pulmonary asbestosis based on clinical criteria including a B reading of ILO profusion >1/0 was present in 34% of cases, whereas histopathologic evidence of asbestosis was found in only 12% of cases. A concordant diagnosis of pulmonary asbestosis based on histopathologic criteria was established in 25% of the 24 cases with ILO profusion >1/0, with the remainder of cases showing changes judged most consistent with smoking-associated fibrosis. These findings suggest that the radiologic diagnosis of mild asbestosis (eg, close to the recommended cut-off of ILO profusion >1/0) has significant overlap with smoking-associated fibrosis, and cannot be accurately distinguished.

The 2004 ATS statement notes that the risk of developing asbestosis may be increased in smokers due to diminished fiber clearance, and concedes that smoking may produce centrilobular opacifications, but it adopts the position that smoking rarely produces irregular opacities of profusion graded at or above 1/0.² However, questions have been raised concerning the confounding role of cigarette smoking on the clinical diagnosis of asbestosis. Studies have suggested that approximately 5% of smokers show irregular opacities on posterior-anterior chest radiographs,¹⁵ and have noted that smoking alone can produce changes that mimic the radiographic appearance of pulmonary asbestosis.^{6,16} Similarly, it has been increasingly recognized that cigarette smoking is associated not only with such well-acknowledged pathologies as emphysema and respiratory bronchiolitis, but also appears to predispose to the development of interstitial fibrosis, including idiopathic pulmonary fibrosis. In recent years, it has been noted that subpleural fibrosis with a characteristic histological appearance that can mimic that of asbestosis is likely attributable to cigarette smoking.^{7,12} Katzenstein et al demonstrated that interstitial fibrosis other than well-defined entities such as usual interstitial pneumonitis/idiopathic pulmo-

nary fibrosis and asbestosis, and involving more than 25% of lung lobectomy slides, was identified in nine of 20 smokers (45%), but was not seen in three non-smokers.⁷ Another recent study demonstrated interstitial lung abnormalities in 194 (8%) of the 2,416 high-resolution CT scans performed on smokers, and concluded that restrictive changes often seen in interstitial lung disease may be offset by the increased total lung capacity associated with emphysema, leading to near-normal pulmonary function tests in some smokers and the possibility of clinical under-recognition of smoking-related changes, including fibrosis.⁸

One prior study examined the relationship between the radiographic and pathologic diagnosis of asbestosis in patients with pulmonary malignancy. They found that in 138 asbestos insulation workers with pathologically confirmed lung cancer, all had histologic interstitial pulmonary fibrosis.¹⁷

In this regard, these findings are similar to ours in that all cases with ILO profusion >1/0 and adequate pathologic material for evaluation showed interstitial fibrosis. Where the current study differs is in the proportion of cases in which the fibrosis was attributed to asbestos. Such cases were the majority in the prior study by Kipen et al¹⁷ but make up the minority in the current study. This difference may be due to a number of factors, including differences in the grading of fibrosis or recognition of smoking-related fibrotic histopathologic changes, which have become better-established only recently.

There is considerable debate over the criteria for the diagnosis of asbestosis, both clinically and histopathologically. Clinically, the diagnosis rests on exposure status, symptomatology, clinical testing, radiology, and exclusion of other potential causes of pulmonary fibrosis. Microscopically, a definitive diagnosis can be made only when asbestos bodies are present along with appropriate fibrosis.^{5,9} The presence of asbestos bodies without fibrosis establishes exposure but is not sufficient for the diag-

Table 2. Subtypes of malignancy diagnoses within the cohort

Malignancy	Number (%)
Lung	
Adenocarcinoma	37 (20)
Squamous cell carcinoma	22 (12)
Non-small cell lung carcinoma	20 (11)
Small cell carcinoma	17 (9)
Other	5 (3)
Mesothelioma	77 (41)
No malignancy	8 (4)
Total	186

Notes: «Other» lung malignancies included large cell neuroendocrine carcinoma, carcinoid, and adenosquamous carcinoma. Total number of subjects indicated in bold.

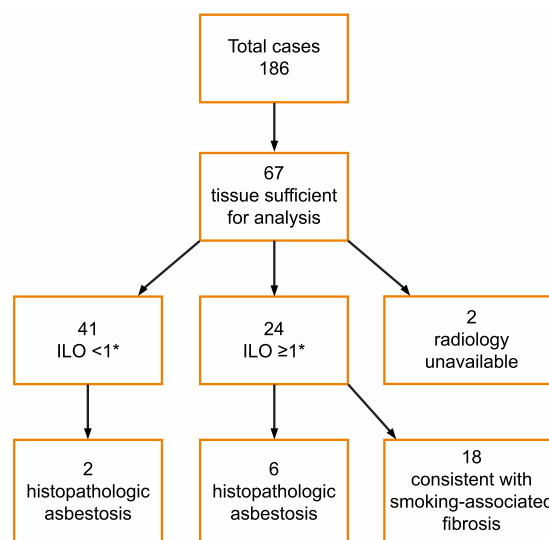


Figure 3. Flow chart showing the breakdown of cases with and without histologic and radiologic evidence of asbestosis and fibrosis. *,1 and \$1 refer to ILO profusion. Abbreviation: ILO, International Labor Organization.

nosis of asbestosis. Furthermore, the absence of asbestos bodies, even if the distinctive pattern of fibrosis is observed in a patient with an exposure history and established clinical diagnosis, precludes the definitive pathologic diagnosis of asbestosis. However, it does not exclude asbestos as the causative agent of the fibrosis, as a number of product exposures, such as Chrysotile, are known to produce fibrosis without significant asbestos body formation.⁵ Therefore, the absence of asbestos bodies does not necessarily diminish the relevance of asbestos exposure in the clinical evaluation of interstitial fibrosis, but the pathologic diagnosis should be based on histologic findings including fibrosis, as well as the identification of the responsible agent.^{5,18,19} Accordingly, it should be noted that in the current study even though the cases with fibrosis and without asbestos bodies had histologic features of smoking-associated fibrosis, the concomitant influence of asbestos exposure cannot be entirely ruled out. Furthermore, the absence of an objective exposure

Table 3. Correlation of ILO profusion, histopathologic evidence of asbestosis, and smoking

	ILO profusion				Unknown	Total
	ILO ≥1		ILO <1			
	N (% smokers)	Smoking status not available (N)	N (% smokers)	Smoking status not available (N)		
Asbestosis	6 (83)	0	1 (100)	1	0	8
No asbestosis	16 (100)	2	27 (89)	12	2	59
Not evaluable*	29 (100)	9	60 (80)	20	1	119
Total	51 (98)	11	88 (83)	33	3	186

Notes: *Tissue sampling inadequate to evaluate asbestos status histologically. Percentage with a history of cigarette smoking shown in parentheses. Totals shown in bold font.

Abbreviations: N, number of subjects; ILO, International Labor Organization.

Table 4. Demographics of 24 cases with ILO profusion ≥1 and sufficient tissue for histopathologic evaluation

Histologic diagnosis	N	Average age	Male/female	Mean potential years of asbestos exposure (range)	% smokers	Mean pack-years
Asbestosis	6	72	6/0	25 (14–34)	83	41
No asbestosis	18	69	18/0	25 (7–40)	100*	53

Note: *Two cases had no available smoking history status but had histopathologic changes consistent with smoking.

Abbreviation: ILO, International Labor Organization.

marker for smoking-related disease means that we can depend only on the smoking history, the histopathological appearance of fibrosis, and the absence of asbestos bodies for distinction. Although smoking-associated fibrosis has recently been described,^{7,12} no epidemiological studies have yet been undertaken that definitively prove that smoking is in fact the cause of fibrosis. Detailed ultrastructural examination of lung tissue that might have uncovered the presence of other fibrogenic dusts was undertaken in a preliminary study of three cases of smoking-related fibrosis with no asbestos exposure, and failed to reveal increased asbestos burdens. (Ronald F Dodson, personal communication, 2012).

The present study suffers from various scientific limitations. Firstly, our sample size was limited to 65 cases with both pathologic and radiologic diagnoses and 24 cases with radiology consistent with asbestosis and adequate tissue for histopathologic assessment. Additionally, the study is not prospective, the cases were examined in the context of litigation, and the B readings were not independently confirmed. Substantial controversy surrounds B readings of chest radiographs in the context of litigation,²⁰ and interob-

server variability cannot be excluded as an influential factor. Certainly, the possibility of litigation bias must be considered, although the primary investigator was rendering an opinion on behalf of the patient, and if anything, might have been expected to be more biased in favor of the diagnosis of «asbestosis». However, the study does represent a situation that is often faced by both clinicians and pathologists in practice. Limited sampling of lung tissue often reflects the «real world» situation encountered in medical-legal consultation where lung resections and tissue processing are often performed externally and the consultant has little control over extent and site of sampling, particularly in tumor resection specimens. In the medical-legal setting, the pathologist is charged with ascertaining the role of asbestos as causative factor in the development of a malignancy. In settings where assessment is limited by the above factors, the pathologist may choose to remain impartial and allow others to argue the clinical evidence for the diagnosis.

Conclusion

In summary, our findings suggest that the accuracy of a radiographic determi-

nation of mild asbestosis in the face of a concomitant history of heavy cigarette smoking should be viewed with skepticism. Whereas an ILO reading of >1/0 was a reliable indicator of mild interstitial lung disease in the current study, it seems to be one that lacks specificity. Prospective controlled studies will be required in order to determine the accuracy of current clinical criteria for the diagnosis of pulmonary asbestosis in cigarette smokers. In addition, the role of cigarette smoking as the causative factor of interstitial fibrosis should be examined prospectively, and a possible etiologic role for other dusts and fumes excluded by detailed ultrastructural and energy dispersive microprobe analyses.

Disclosure

Dr Richard L Kradin and Dr David C Christiani have served as expert witnesses in medical-legal cases of asbestos-related disease. Dr David C Christiani contributed to the 2004 ATS statement on the diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. The authors report no other conflicts of interest related to this work.

List of References is in the wording

International Journal of COPD

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

Т.А. Крылова, М.А. Завалий, А.Г. Балабанцев
Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского,
г. Симферополь

Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического хронического ринита

В статье представлен анализ данных литературы по дифференциальной диагностике аллергического и неаллергического ринита. Актуальность данной проблемы очевидна, т.к. терапевтический подход к этим двум формам ринита должен быть различен. Обращает на себя внимание то, что по аллергическому риниту достаточно много доказательных данных и хорошо структурированных международных рекомендательных документов, в то время как во взглядах на другие формы ринита нет единого мнения по вопросам его этиологии, классификации и диагностике. Основное внимание уделено исследованиям по поиску дифференциально-диагностических лабораторных маркеров различных форм ринита, клиническим фенотипам ринита. Обобщены клинические дифференциально-диагностические критерии аллергического и неаллергического ринита. Обоснована необходимость дальнейшего изучения лабораторных показателей и клинических симптомов неаллергического ринита для разработки новых подходов к лечению.

Широкая распространенность аллергических заболеваний, постоянный рост аллергопатологии, усиление тяжести ее клинического течения, провоцирование других сопряженных с ней заболеваний и резкое снижение качества жизни пациентов превратили аллергию в глобальную медико-социальную проблему. Среди всех аллергических заболеваний первое место занимает аллергический ринит.

С другой стороны, основываясь на данных эпидемиологических исследований, можно утверждать, что в структуре всех видов ринита лидирующие позиции также занимает аллергический.

В последние годы распространенность аллергического ринита (АР) составляет в Европе до 30%, в России – 25%. Эпидемиологические исследования в РФ, проведенные в рамках Международной программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), показали, что распространенность симптомов АР в Москве и Зеленограде составляет 9,8–10,4%, в Новосибирске – 22,5–29,6%, в Иркутской области – 14,8–28,6%, в Ижевске – 23%, в Кирове – 28% [1, 2].

Проведенный в Институте иммунологии ФМБА России ретроспективный анализ выявил, что атопические заболевания, начинаясь с легких проявлений АР, имеют тенденцию к утяжелению [1, 3].

АР, вызываемый пылью, в определенных географических зонах имеет длительное течение, охватывающее периоды продолжительностью в несколько месяцев. В южных регионах России, например, в Саратовской области, за последние 30 лет многократно (почти в 10 раз) возросло число пациентов с пылевой аллергией (с 1,4 до 12,3% в популяции), а распространенность симптомов ринита в популяции составила 25–33% [4, 5].

Однако существует целый ряд других форм ринитов. Клинически они схожи с АР атопического генеза, и заболеваемость ими составляет по данным разных авторов от 10 до 40% [2, 6, 7], протекают они с теми же симптомами, что и АР, но имеют в своей основе другие патофизиологические механизмы, которые в настоящее время активно изучаются.

В соответствии с предложением номенклатурного комитета по аллергии было выделено две основные формы ринита: аллергическая

и неаллергическая. Согласно общепринятому мнению, под АР следует понимать заболевание слизистой оболочки полости носа, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистых оболочек носовой полости и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в носу [8].

Неаллергический ринит (НАР) – это не-IgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами, такими как заложенность, ринорея, чихание. Некоторые авторы подчеркивают, что для НАР характерно отсутствие такого типичного для АР назального симптома, как зуд [7–9].

Симптомы НАР возникают в связи с действием неаллергических, неинфекционных триггеров, таких как изменения погоды, воздействие резких запахов и сигаретного дыма, изменения атмосферного давления и т.д. У таких лиц отсутствуют сопутствующие аллергические заболевания, аллергенспецифические IgE с помощью кожных проб или лабораторных тестов не выявляются.



С целью определения уровня заболеваемости различными формами ринита Национальной рабочей группой классификации ринита (National Rhinitis Classification Task Force) был проведен ретроспективный анализ данных о 975 пациентах, лечившихся в аллергологических клиниках по поводу ринита. Согласно полученным данным, у 43% обследованных был АР «в чистом виде», у 23% – НАР «в чистом виде» и у 34% – «смешанный» ринит. Известно, что главным отличием их от АР является отсутствие связи с IgE (IgE-независимый тип, или псевдоаллергический). Этот диагностический критерий также несовершенен, так как под него подходят различные формы неинфекционного хронического ринита, например, вазомоторного. Очевидно, что в настоящее время актуальной является проблема дифференциальной диагностики хронического ринита. Так как несмотря на распространенность и длительность изучения этой патологии, единого определения и единой классификации видов ринита на сегодняшний день нет. Также нет четких объективных критериев, позволяющих определить форму ринита, а значит, и выбрать обоснованный метод лечения пациентов с данной патологией [10].

Активно ведется поиск патогномоничных маркеров, отличающих аллергический ринит от неаллергического. Различные типы воспалительных реакций, особенно эозинофильное воспаление, имеют основополагающее значение при аллергических реакциях. Но присутствие в тканях и циркулирующей крови повышенного количества эозинофилов, IL-5 или даже поликлонального IgE, без значимой антительной активности, необязательно указывает на аллергическую реакцию.

В частности предлагается исследовать такие маркеры, как эозинофильный катионный белок (ЕСР) и уровень триптазы, высвобождаемой тучными клетками после назальной провокации с гистамином для дифференциальной диагностики аллергического и неаллергического ринита. У всех больных неаллергическим ринитом ЕСР был отрицательным, а содержание триптазы увеличива-

лось. У больных АР уровень и ЕСР, и триптазы в назальном секрете увеличивался [11].

Одни и те же цитокины (интерлейкины), вырабатываемые клетками иммунной системы и/или клетками-эффекторами и вовлекаемые как в полезные, так и во вредные эффекты, вовсе необязательно являются маркерами аллергических реакций. Известно, что различные вещества могут действовать как стимуляторы поликлонального IgE. Одним из примеров служат энтеротоксины *Staphylococcus aureus*, иногда относимые к «суперантигенам», которые, видимо, способны стимулировать эозинофильное воспаление и IgE-опосредованный ответ при типичных неаллергических полипах носа [1, 6]. Другим примером является сигаретный дым. Микроскопический и иммунологический вид слизистой оболочки носа в биоптатах может быть одинаковым при классическом аллергическом и неаллергическом рините [7, 8, 12].

Для дальнейших исследований фенотипов ринита определенный интерес могут представлять феномены выраженной гиперреактивности С-волокон чувствительных нервов, которые выявляются у пациентов с НАР без воспалительных изменений в слизистой оболочке носа.

Ошибочное определение фенотипа АР или НАР может привести к назначению неэффективного лечения, повторным визитам к врачу, ухудшению комплайенса, их обращению к услугам альтернативной медицины, что еще более осложняет проблему.

Таким образом, хронический ринит является распространенным во всем мире заболеванием, которое значительно влияет на качество жизни пациентов, имеет высокую коморбидность, характеризуется существенным экономическим бременем. Важно отметить, что у большинства пациентов неаллергические триггеры играют значительную роль, и, следовательно, они рассматриваются как пациенты с НАР или смешанным фенотипом (АР и НАР). Расшифровка механизмов развития разных форм АР лежит в основе выбора улучшенных критериев

для определения фенотипа ринита. В настоящее время создан консорциум MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy), который планирует исследовать существующие европейские когорты, наблюдаемые с момента рождения, для выявления классических и новых фенотипов IgE-ассоциированных аллергических заболеваний для последующего анализа. После валидации выявленных механизмов планируется разработка клинических приложений. Будет предложено общее определение тяжелых аллергических заболеваний [13]. Это позволит лучше изучить распространенность и эпидемиологию фенотипов хронического ринита для дифференциальной диагностики и оптимального лечения.

В 2008 г. группой экспертов для диагностики НАР и разработки соответствующих критериев, было выделено, по меньшей мере, 8 подтипов/фенотипов. Это неаллергическая ринопатия, ранее именуемая вазомоторным ринитом, или идиопатическим неаллергическим ринитом; неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (НАРЭС); атрофический ринит; ринит у лиц пожилого возраста (сенильный); ринит, вызванный пищей и алкоголем; лекарственно-индуцированный ринит (в том числе и медикаментозный); гормональный ринит (в том числе ринит беременных); ринит при спонтанной утечке цереброспинальной жидкости [8, 14, 15].

Несколько позднее, в 2011 г., обобщенные представления о подгруппах АР и НАР были суммированы в позиционной статье ЕААСИ [16], в которой предложен поиск индивидуальных специфических функциональных или патогенетических различий. Очевидно, что клинический прогноз (через скрытые молекулярные механизмы или особый ответ на фармакотерапию), как никогда, актуален сегодня для корректной диагностики разных субтипов ринита, а также индивидуализации терапии у пациентов с аллергическим и неаллергическим ринитом (см. табл.).

В настоящее время существует несколько направлений для выявления фенотипов НАР, которые представляются перспективными для по-

нимания его природы:

- изучение феномена гиперреактивности С-волокон чувствительных нервов у пациентов без воспалительных изменений в слизистой оболочке носа;
- оценка локального ответа слизистой оболочки у пациентов с эозинофилией, которые могут иметь аллергическую природу, но процесс местной гиперчувствительности проявляется только в слизистой оболочке носа [17].

Считают, что важную роль в развитии гиперреактивности слизистой носа на факторы окружающей среды играют сенсорные С-волокна – это немиелинизированные первичные афферентные волокна очень малого диаметра (<1 мкм). Проводимость по С-волокнам осуществляется со скоростью 2 м/с. Основным компонентом С-волокон являются многофункциональные ноцицепторы – это нейроны, которые реагируют на повреждающие химические, термические или механические раздражения. Одним из таких раздражителей может быть капсаицин (ванилиламид 8-метил-6-ноненовой кислоты) – алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца Capsicum. Капсаицин принадлежит к фармакологической группе «Раздражающие средства природного происхождения». Он раздражает верхние дыхательные пути, кожу и слизистые оболочки. Переносимая концентрация 0,004 мг/л при экспозиции 2 минуты. Капсаицин является блокатором быстрых К-каналов А-типа. Раздражающее действие капсаицина обусловлено действием на ванилоидные рецепторы VR1. TRPV1 – наиболее известный представитель данной группы. Он играет центральную роль при воспалительных процессах: активизация ноцицептивных нервных волокон вызывает импульсы, передаваемые затем центральной нервной системой. При этом важную роль играют нейромодуляторы – кальцитонин-генсвязывающий пептид (CGRP) и субстанция Р, высвобождение которых обеспечивает передачу сигнала к следующему нейрону и таким образом передает раздражение в головной мозг. Субстанция Р и

Таблица. Основные группы и подгруппы пациентов с симптомами ринита

Риниты	Субгруппы (фенотипы)
Аллергический	Интермиттирующий/персистирующий Легкий/среднетяжелый/тяжелый Профессиональный
Инфекционный	Вирусный Бактериальный Невирусный, небактериальный (простейшие, грибы)
Неаллергический неинфекционный	Лекарственно-индуцированный Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES) Профессиональный Атрофический/ринит пожилых людей Гормональный/ринит беременных Пищевой При спонтанной утечке цереброспинальной жидкости Идиопатический

различные другие вазоактивные нейрорепептиды (например, пептид CGRP, нейрокинин А), запускающие или усиливающие воспалительные процессы, высвобождаются не только в точке синапса, но и непосредственно в области раздражения. Это приводит к вазодилатации, повышению проницаемости сосудистой стенки, а также к активизации иммуноактивных клеток (в частности, гранулоцитов), которые в свою очередь высвобождают медиаторы воспаления. Именно с подобными механизмами связывают развитие пищевого ринита, и других форм НАР (табл. 1) [17, 18].

Groger M., Klemens C., Wendt S. et al. была предпринята попытка дифференцировать НАР (его фенотип – НАРЭС) от персистирующего ринита по спектру медиаторов и цитокинов. Были исследованы назальные секреты от 31 пациента, страдающего НАРЭС, 20 пациентов с персистирующим АР, вызванным аллергией к клещам домашней пыли, и 21 здорового человека. Определяли интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), интерферон-γ (ИФН-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α),

моноцитов хемоаттрактанта белка-1 (MCP-1) и макрофаги воспалительного белка-1β (MIP-1β), а также эозинофильный катионный белок (ЕСР) и триптазу. Установлено, что при персистирующем АР и НАРЭС ключевыми клетками воспаления являются тучные клетки и эозинофилы, определялся высокий уровень триптазы, а ЕСР был выше при НАРЭС. При НАРЭС отмечалось увеличение продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и Г-КСФ, а при персистирующем АР – ИЛ-5. Новым подходом является определение роли ИЛ-17, который повышался при АР и НАР и может быть фактором для нейтрофильной инфильтрации слизистой носа и быть причастным к процессам ремоделирования при НАРЭС [19].

Еще одним механизмом, возможно, отличающим АР от НАР, является локальная продукция IgE. Высказывалось предположение, что развитие идиопатического или НАР может быть связано с локализованным преключением образования иммуноглобулинов на продукцию IgE в слизистой оболочке носа. Такой процесс, в отличие от атопии, получил название энтопии (entopy) [20–22].

При энтопии локальная продукция IgE была обнаружена в различных тканях, в том числе в слизистой оболочке носа и бронхов. IgE именно продуцируется в этих тканях, а не яв-



ляется продуктом миграции в слизистую из региональной лимфоидной ткани или крови. Местная продукция IgE обнаруживается у большинства больных с atopической и неатопической бронхиальной астмой и пациентов с аллергическим ринитом. Локальная продукция IgE у неатопических пациентов не является редкостью и наблюдается у 25,7% пациентов с ринитом, при этом у больных с АР процент обнаружения локальной продукции IgE составил 63,1%, а при НАР – 11,2% [20–23]. К энтопическим формам относится ринит, для которого характерны:

- типичные локальные клинические симптомы;
- пациенты с идиопатическим (неаллергическим) ринитом, у которых в секрете обнаруживается эозинофилия [24];
- пациенты с идиопатическим (неаллергическим) ринитом, в секрете которых обнаруживается IgE [25].

Так, даже исключив диагноз АР стандартными методиками, нельзя полностью отрицать аллергическую природу ринита в силу как минимум двух причин. Во-первых, согласно недавно сформулированной концепции энтопии, возможно существование аллергического воспаления в пределах слизистой оболочки без повышения уровня системных маркеров, что получило название «локальный аллергический ринит» (англ., LAR). Диагностика данного состояния основывается лишь на определении специфических IgE назального секрета и/или назальных провокационных тестов с аллергенами [21, 22], стандартные методики которых еще не внедрены в рутинную практику. Во-вторых, практически во всех случаях, клинические проявления при дебюте АР «опережают» положительные результаты кожного тестирования и серологические маркеры. По данным С. Rondon et al. (2009), кожные пробы 24% пациентов с изначально диагностированным вазомоторным ринитом через 3 и более лет при повторном выполнении становятся положительными, что приводит к пересмотру диагноза. В большей степени это касается пе-

диатрической оториноларингологии, так как в большинстве случаев начало клинических проявлений АР приходится именно на период детства.

При наличии местного IgE-опосредованного процесса и его оценке появляется возможность определить те когорты больных с НАР, которые будут лучше отвечать на целевую противоаллергическую терапию. Однако результаты исследований достаточно противоречивы, и в настоящее время пока не предложено оптимального теста для оценки энтопии. Концепция «местной аллергии» при рините продолжает изучаться. Дальнейшие исследования роли локально образующихся IgE перспективны для оптимальной диагностики НАР и лечения этой группы больных [25].

Изучение таких маркеров воспаления, например, как оксид азота, в выдыхаемом воздухе, не дало обнадеживающих результатов для дифференциальной диагностики между АР и НАР, изменения у больных были аналогичными [26].

В качестве фенотипического маркера, разграничивающего АР от НАР, также рассматривают ответ на алергенспецифическую иммунотерапию, однако это мало приемлемо для врачей первичного звена и отдалает постановку точного диагноза на длительное время [27].

Учитывая разнородность лабораторных методов и неоднозначность интерпретации их результатов, особое значение имеют клинические характеристики фенотипов ринита, своеобразные узнаваемые «образы», или паттерны, НАР.

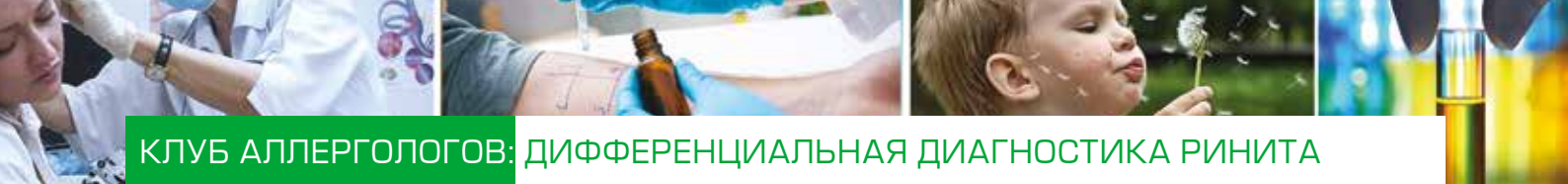
Дифференциальной диагностики с АР требуют даже, на первый взгляд, типичные формы рефлекторного вазомоторного ринита. Так, характерная для пищевого ринита реакция на острую, горячую пищу или алкогольные напитки в виде чихания, ринореи и заложенности носа в ряде случаев может быть обусловлена не рефлекторными реакциями, опосредованными блуждающим нервом, а сенсibilизацией к пищевым продуктам и грибкам (в случае приема вин, пива) или перекрестной аллергией на пыльцу рас-

тений. Необходимо помнить, что достоверных клинических и риноскопических признаков, позволяющих дифференцировать НАР и АР, не существует.

Помимо АР требуется исключение и неаллергического ринита с эозинофильным синдромом. Сходный по клиническим проявлениям, он сопровождается выраженной эозинофилией крови и назального секрета в отсутствие других маркеров аллергии. Еще одним дифференциально-диагностическим признаком, отличающим НАРЭС от вазомоторного ринита и АР, является отсутствие реакции на эндоназальную провокацию с метахолином (К. Ito, 1993). Из клинических признаков стоит обращать внимание на снижение обоняния у пациентов с НАРЭС. По данным D. Schiavino et al. (1997), этот симптом (вплоть до anosмии) присутствует почти у 30% больных, что нехарактерно для АР и вазомоторного ринита.

К сожалению, стоит признать, что возможности дифференциальной диагностики хронического ринита в условиях практического здравоохранения невелики. Основные клинические критерии для дифференциальной диагностики АР и НАР можно сформулировать следующим образом:

- с НАР чаще отмечают заложенность носа и насморк, а не чихание и зуд, которые являются преобладающими симптомами аллергического ринита;
- у пациентов с НАР симптомы, как правило, начинают развиваться в более зрелом возрасте, а не в детстве, как у больных с АР;
- общими триггерами НАР являются изменения в погоде и температуре, воздействие продуктов питания, парфюмерии, запахов, дыма и т.п.;
- контакт с животными, как правило, не приводит к появлению симптомов;
- у пациентов с НАР меньше жалоб на сопутствующие симптомы аллергического конъюнктивита (зуд, слезотечение, покраснение и припухлость);



- многие пациенты с НАР отмечают неэффективность антигистаминных препаратов;
- пациенты с НАР не имеют других atopических заболеваний, таких как экзема или пищевая аллергия, и не имеют семейного анамнеза атопии;
- по демографическим характеристикам пациенты с НАР, как правило, старше, чем пациенты с АР (средний возраст 42,6 года против 35,8 года соответственно); НАР чаще диагностируется у женщин) [28, 29].

Поскольку больные с ринитом часто реагируют на неспецифические раздражители, было предложено в качестве инструмента для определения фенотипов АР и НАР использовать вопросник для определения индекса раздражения – irritant index questionnaire (IIQ). После проведения валидизации вопросника было установлено, что с его помощью удастся выделить группы пациентов с особыми клиническими характеристиками, позволяющими более четко выделять фенотипы ринита [28].

Для диагностирования НАР важно тщательно исключать аллергическую природу ринита. На наш взгляд, с этой целью следует придерживаться диагностического алгоритма, рекомендованного Р.М. Хаитовым [32]:

Обязательные лабораторные исследования:

- клинический анализ крови (при отклонении от нормы исследование повторять 1 раз в 10 дней);
- анализ крови на RW; ВИЧ (по показаниям);
- общий анализ мочи;
- цитологическое исследование мазков из полости носа.

Дополнительные лабораторные исследования:

- посев отделяемого из полости носа на патогенную микрофлору и чувствительность к антимикробным препаратам;
- биохимические исследования крови (билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины крови, глюкоза);
- цитологическое исследование биоптата.

Обязательные инструментальные исследования:

- рентгенография и/или КТ околоносовых пазух.

Дополнительные инструментальные исследования:

- ЭКГ;
- риноманометрия передняя;
- акустическая риноманометрия;
- исследование обоняния с помощью метода полосок.

Обязательное аллергологическое обследование:

- кожные тесты с atopическими аллергенами (prick, скарификационные);
- определение общего сывороточного IgE.

Дополнительное аллергологическое и иммунологическое обследование:

- проведение провокационных назальных тестов;
- определение специфических IgE;
- определение IgA, IgM, IgG;
- определение подклассов IgG.

Таким образом, проблема хронического ринита остается актуальной. Многими исследователями были представлены неопровержимые доказательства серьезности «несерьезной нозологии», связанной с высокой распространенностью ринита, существенным его влиянием на качество жизни, системными симптомами усталости, головной болью, нарушением сна, когнитивных функций, влиянием на профессиональную деятельность, школьную успеваемость, трудоспособность, продуктивность работы, значительными экономическими затратами, взаимосвязью с астмой и т.д.

Несмотря на это, во взглядах на проблему ринита существуют значительные разногласия, которые касаются вопросов классификации, а также роли и места различных методов лечения. На фоне убедительной доказательной базы данных и хорошо структурированных международных рекомендательных документов по АР другие формы ринита, особенно НАР, остаются чуть ли не белыми пятнами в медицине, и это приводит к многочисленным ошибкам в терапевтическом подходе к данному заболеванию.

В лабораторной диагностике АР решающую роль играют аллергопробы, определение локального, общего и специфического IgE, эозинофильного катионного белка в сыворотке крови. Прежде чем поставить диагноз НАР или «вазомоторный ринит», врач обязательно должен исключить аллергическую природу заболевания путем постановки кожных проб с основными ингаляционными аллергенами (бытовые, пыльцевые, эпидермальные, грибковые) либо исследования сыворотки на содержание специфических IgE к тем же группам аллергенов (методы РАСТ, МАСТ, Immunocap) [30].

Пока не установлен биохимический маркер, позволяющий четко разграничить аллергический и неаллергический ринит, следует обращать внимание на клинические критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику этих заболеваний.

Специфическая диагностика НАР сложна, так как каждая форма ринита имеет свои особенности. В случае наличия явных этиопатогенетических факторов и триггеров, связанных с манифестацией НАР, таких как беременность, постоянное использование назальных деконгестантов, реакция на холод, возможным становится верифицировать ту или иную форму НАР (гормональный ринит беременных, медикаментозный, рефлекторный и др.). В иных случаях НАР расценивается как идиопатический.

Недостаточные знания о патогенетических механизмах развития и течения разных форм хронических ринитов вызывают необходимость совершенствования диагностики, определения специфических маркеров и клинических фенотипов НАР и являются основанием для более углубленного изучения дифференциально-диагностических методов и совершенствования тактики лечения больных с применением эффективных современных препаратов этой часто встречающейся патологии. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», 2 (87), Том 2, июнь 2015 г., стр. 13–18.



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
свидетельство на 54 часа!**

**С. Н. Авдеев**

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Достижение контроля над астмой при терапии Симбикортом в режиме единого ингалятора

Бронхиальная астма (БА) представляет глобальную проблему здравоохранения – согласно обобщенным данным распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [1, 2]. У многих больных БА отмечается персистирование симптомов заболевания, которые препятствуют выполнению повседневной активности, являются причиной низкого качества жизни в целом и могут впоследствии приводить к снижению производительности труда и увеличению расходов на здравоохранение [3]. Согласно недавно опубликованным данным перекрестного опроса 2500 больных БА, доля пациентов, кому потребовалось неотложное лечение в связи с БА за последние 12 мес., в 2009 г. практически не отличалась от ситуации в 1998 г. (34% против 36%) [4, 5]. БА является причиной 250 тыс. смертей в год, при этом показатели смертности слабо коррелируют с распространенностью заболевания [1, 2].

Важность оценки контроля над бронхиальной астмой

Важность достижения хорошего контроля над астмой, включающего подбор противоастматической терапии для предотвращения симптомов заболевания и развития обострений, подчеркивается в последней версии руководства Global Initiative for Asthma (GINA) [1, 6]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) по-прежнему являются базисной терапией БА. К настоящему времени накоплено достаточно данных, согласно которым добавление длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) к терапии ИГКС позволяет обеспечить лучший контроль БА и снизить риск развития обострений по сравнению с монотерапией ИГКС [7]. Подобные данные привели к широкому использованию фиксированных комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА, таких как будесонид/формотерол (Симбикорт) и флутиказон/салметерол (Серетид). Эти два препарата являются на сегодня наиболее эффективными лекарственными средствами, способными обеспечить хороший контроль БА.

Недавние масштабные опросы в различных регионах мира показали, что у 51–59% больных течение БА не удается контролировать даже при использовании современных противоастматических препаратов [5, 8, 9]. В исследовании GOAL, посвященном достижению оптимального контроля над больными БА, было выявлено, что полный контроль БА (т.е. отсутствие дневных симптомов, необходимости использования бронхолитиков по потребности и оптимальные функциональные показатели) достигался менее чем у 45% пациентов, несмотря на интенсивную терапию и постепенное повышение дозы ИГКС и комбинированных препаратов [10].

Симбикорт в качестве поддерживающей терапии и терапии по потребности

Рутинная клиническая практика ведения больных БА обычно включает назначение ИГКС или комбинированных препаратов 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии и использование по потребности короткодействую-

ющих β_2 -агонистов (КДБА), таких как сальбутамол (или фенотерол). Относительно новой терапевтической стратегией ведения БА является назначение Симбикорта в качестве поддерживающей терапии и в качестве терапии по потребности, данная стратегия терапии известна как режим единого ингалятора или стратегия SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) [11] (рис. 1).

Хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что терапия будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора по сравнению с традиционной терапией (при которой в качестве базисной терапии использовалась комбинация ИГКС/ДДБА или высокие дозы ИГКС, а в качестве терапии по потребности – КДБА) приводит к значительному уменьшению выраженности симптомов, улучшению функциональных показателей и улучшению качества жизни у больных БА [12–18]. Кроме того, режим терапии единого ингалятора приводит к впечатляющему снижению обострений астмы и госпитализа-

ций; так, число тяжелых обострений (определяемых как необходимость использования системных ГКС) уменьшается на 50% [19]. Для предотвращения одного обострения БА в течение 1 года необходимо лечить будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора 5 больных БА (т.е. Number needed to treat – NNT равно 5 больным). При этом, несмотря на весомые клинические преимущества, терапия в режиме единого ингалятора требует меньшие дозы.

Среднее число дополнительных вдохов Симбикорта (т.е. по потребности) в проведенных исследованиях составило около одной ингаляции в сутки [11]. Подход с использованием одного ингалятора оказался эффективным у больных с астмой любой степени тяжести – от легкой до тяжелой персистирующей; его относительно просто внедрить в клиническую практику – достаточно заменить КДБА, использующийся по потребности, на будесонид/формотерол. Поддерживающая терапия будесонидом/формотеролом проводится 2 раза в сутки или даже 1 раз в сутки, как при легкой астме [16]. Новая стратегия терапии БА может значительно улучшить compliance пациентов к терапии, что часто является основным барьером эффективной терапии БА в реальной клинической практике [11].

Несмотря на доказанную высокую клиническую эффективность стратегии единого ингалятора [19, 20], особого внимания заслуживает рассмотрение положения о высоком уровне контроля над астмой при использовании данной стратегии. Необходимо подчеркнуть, что небольшое число дополнительных ингаляций будесонида/формотерола (около одной в сутки) является особенностью терапии в режиме единого ингалятора и не должно рассматриваться как признак неконтролируемой БА. В то же время некоторые специалисты, забывая (или сознательно игнорируя) факт, что будесонид/формотерол является противовоспалительной терапией, пытаются трактовать дополнительные ин-

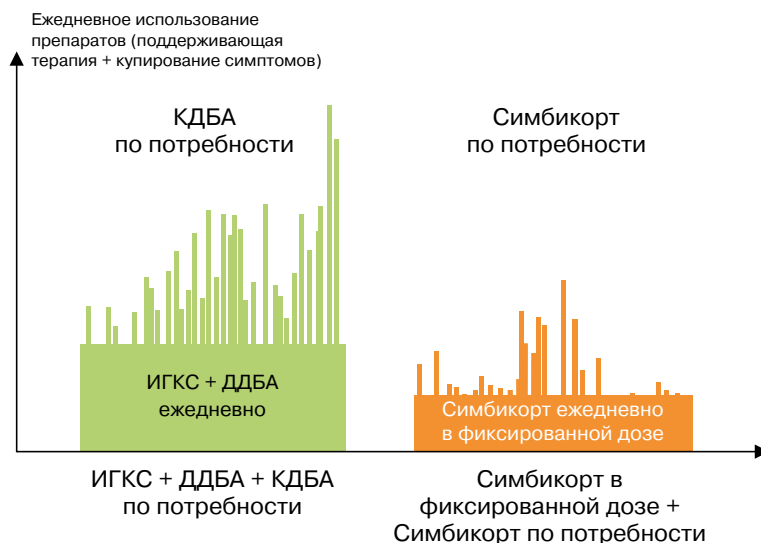
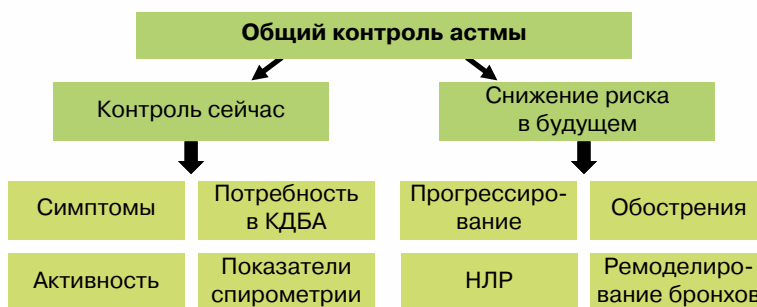


Рисунок 1. Традиционный подход к терапии астмы обычно включает комбинированные препараты ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии и КДБА – по потребности. Стратегия режима единого ингалятора состоит в назначении будесонида/формотерола в качестве поддерживающей терапии и в качестве терапии по потребности



Примечание. НЛР – нежелательные лекарственные реакции.

Рисунок 2. Концепция общего контроля БА: достижение контроля «сегодня» и снижение риска «завтра» [22]

галяции комбинированного препарата как признак недостаточного контроля астмы [21]. Просто схема оценки контроля над БА, предложенная экспертами GINA, не учитывает специфики режима единого ингалятора и не должна применяться для оценки больных, использующих эту стратегию терапии.

Измерение контроля астмы

В настоящее время контроль БА определяется как степень уменьшения или устранения различных проявлений БА с помощью лечения [22]. Общий контроль астмы складывается из двух компонентов – текущего контроля и долгосрочных составляющих – «будущего риска». Текущий контроль

представляет собой выраженность симптомов и функциональный статус больного в данный момент времени, а под «будущим риском» понимают риск развития обострений, нестабильность (повторяющиеся эпизоды утраты контроля), перманентное ухудшение легочной функции и нежелательные эффекты лечения (рис. 2) [22].

Любое измерение контроля симптомов должно быть многоплановым для того, чтобы преодолеть эффекты недооценки больным своих симптомов. Как показали опросы, проведенные в США и Европе, многие пациенты с БА, которые считали, что их заболевание хорошо контролируется, при дальнейшем анкетировании отмечали, что имели достаточ-

но выраженные симптомы астмы [23–25]. К настоящему времени для оценки контроля астмы разработано и валидизировано несколько многофункциональных инструментов [25–28].

Шкалы оценки контроля астмы можно разделить на категориальные и ординарные. Примером категориальных шкал являются шкалы, предложенные в руководстве GINA (категории контроля БА: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая астма) [6] и в исследовании GOAL (категории: полностью контролируемая, хорошо контролируемая и неконтролируемая астма) [10]. Однако такой подход оставляет пробел, или нейтральную зону, в которую входят пациенты, у которых контроль БА не является ни хорошим, ни плохим [22]. Некоторых из этих проблем можно избежать, если выражать контроль в виде непрерывной числовой переменной, что и позволяют делать ординарные шкалы. Явным преимуществом числового смешанного показателя является от-

носительная простота понимания и регистрации абсолютных значений и их изменений пациентами и ухаживающими за ними лицами. Примерами ординарных шкал являются тесты ACQ (Asthma Control Questionnaire) [25] и АСТ [26].

Опросник по контролю над астмой (АСQ) был создан на основе листа симптомов астмы, предложенных 100 членами комитетов по разработке руководств по ведению астмы в 18 странах мира [25]. Первоначальный вариант АСQ был разработан на основе мнений ведущих мировых экспертов и содержал 7 вопросов, впоследствии был принят 5-вопросный вариант шкалы АСQ – АСQ-5, не включающий пункты по использованию КДБА (см. таблицу) [29]. В настоящее время АСQ является инструментом, который чаще всего используется в клинических исследованиях. Опросник АСQ был валидизирован в нескольких независимых исследованиях [25, 29–32]. Кроме того, для этого инструмента установлено минимальное клинически значимое различие – 0,5 балла

[25]. Опросник АСQ-5 использовался для оценки контроля над астмой, в том числе и в нескольких сравнительных исследованиях, посвященных изучению эффективности стратегии SMART, что позволяет дать объективную оценку контроля над астмой у больных, получавших Симбикорт в режиме единого ингалятора.

Сравнение контроля над астмой при использовании режима единого ингалятора и традиционных режимов противоастматической терапии

Bateman и соавт. провели ретроспективный объединенный анализ исследований, в которых изучалась взаимосвязь между текущим контролем БА и «будущим риском» обострений у больных, получавших терапию фиксированной комбинацией будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора [18].

В данный анализ было включено 5 долгосрочных (длительность

Таблица. Опросник АСQ-5

Вопросы	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
Q1. В среднем за последнюю неделю как часто вы просыпались ночью из-за приступа БА?	Никогда	Почти никогда	Очень редко	Несколько раз	Много раз	Очень много раз	Не могу спать из-за БА
Q2. В среднем за последнюю неделю насколько выраженными были симптомы БА при пробуждении утром?	Отсутствие симптомов	Очень легкие симптомы	Легкие симптомы	Умеренные симптомы	Достаточно тяжелые симптомы	Тяжелые симптомы	Очень тяжелые симптомы
Q3. В общем за последнюю неделю насколько вы были ограничены в вашей повседневной деятельности из-за БА?	Совсем не ограничены	Ограничены совсем незначительно	Слегка ограничены	Ограничены умеренно	Очень ограничены	Чрезвычайно ограничены	Полностью ограничены
Q4. В общем за последнюю неделю опишите степень одышки, связанной с БА?	Отсутствует	Очень небольшая	Небольшая	Умеренная	Достаточно выраженная	Значительная	Очень выраженная
Q5. В общем за последнюю неделю сколько времени вы испытывали затруднение дыхания?	Нисколько	Практически не испытывал	Небольшой период времени	Умеренное количество времени	Большое количество времени	Большую часть времени	Все время

Все баллы суммируются, а затем сумма делится на число вопросов (5), таким образом общий индекс может быть от 0 до 6.

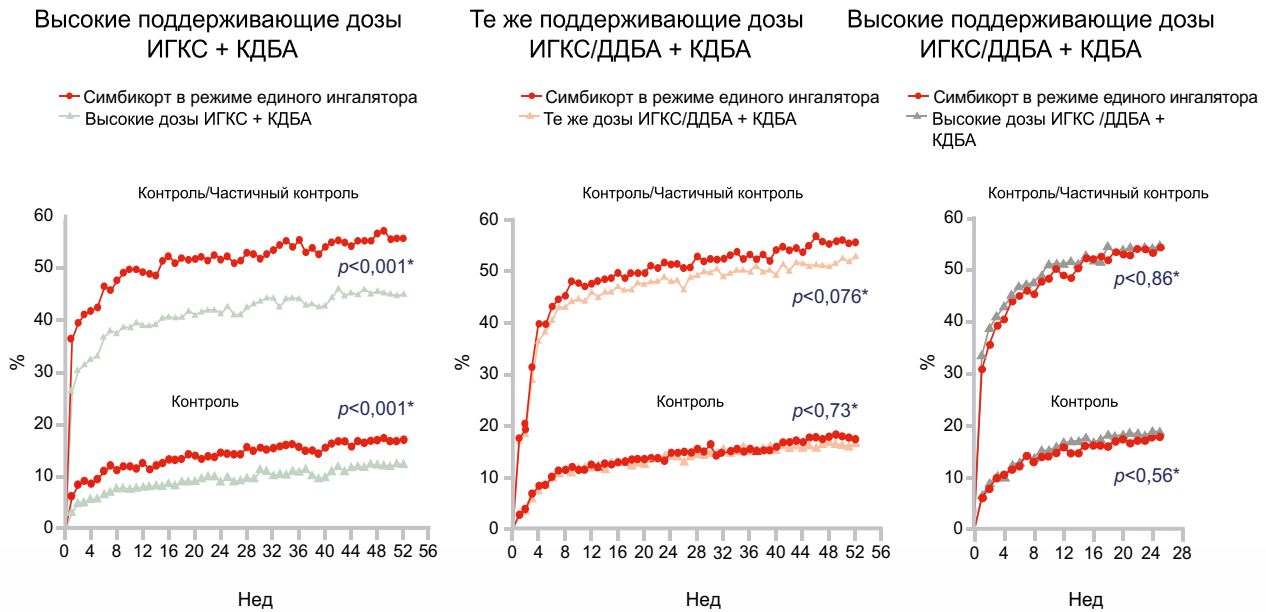


Рисунок 3. Доля больных, достигших контроля и частичного контроля над астмой [18]

6–12 мес.) РКИ с параллельными группами [12, 13, 15–17]. В данных исследованиях изучали эффективность следующих режимов терапии:

- будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и по потребности (Симбикорт в режиме единого ингалятора);
- более высокие поддерживающие дозы будесонида плюс КДБА по потребности (режим более высоких доз ИГКС + КДБА);
- такие же поддерживающие дозы будесонида/формотерола плюс КДБА по потребности (режим аналогичных доз ИГКС/ДДБА + КДБА);
- более высокие поддерживающие дозы будесонида/формотерола или салметерола/флутиказона плюс КДБА по потребности (режим более высоких доз ИГКС/ДДБА + КДБА).

Уровень контроля над БА оценивали по критериям шкал GINA и ACQ-5.

Результаты ретроспективного анализа Bateman и соавт. показали, что терапия Симбикортом в режиме единого ингалятора по сравнению со всеми другими исследуемыми режимами терапии обеспечивала аналогичный или лучший уровень текущего контроля астмы, измеряемого по опроснику ACQ-5 (рис. 3).

Соотношение пациентов, у которых наблюдалась контролируемая или неконтролируемая/частично контролируемая астма было, по крайней мере, сходным

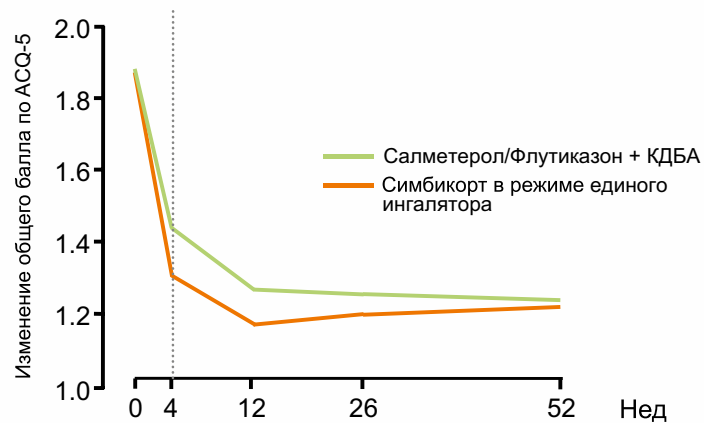


Рисунок 4. Изменение с течением времени контроля над астмой (по шкале ACQ-5) в исследовании COSMOS [Vogelmeier et al. Eur Respir J 2009]



*Разделительные точки анкеты контроля БА (ACQ-5): $\leq 0,75$ = Хороший контроль; $0,76-1,49$ = Частичный контроль; $\geq 1,5$ = Неконтролируемая астма.

Рисунок 5. Контроль над астмой в конце исследования CHAMPION [33]

в группах, получавших Симбикорт в режиме единого ингалятора и высокие поддерживающие дозы ИГКС (52-я неделя: 56 и 45% соответственно, $p=0,001$), такие же дозы ИГКС/ДДБА (52-я неделя: 56 и 53% соответственно, $p=0,076$), высокие дозы ИГКС/ДДБА плюс КДБА (25-я неделя: 54 и 54% соответственно, $p=0,86$) (рис. 3).

При терапии Симбикортом в режиме единого ингалятора отмечалось уменьшение доли пациентов с неконтролируемой астмой (определяемой вопросником ACQ-5): у 26% больных в сравнении с 30% пациентов, получавших высокие дозы ИГКС/ДДБА плюс КДБА.

При всех режимах терапии текущий уровень контроля астмы в любую неделю прогнозировал ее стабильное течение в последующую неделю (70% вероятности); чем лучше контроль, тем меньше риск проявления неконтролируемой астмы в течение недели.

Терапия Симбикортом в режиме единого ингалятора была ассоциирована со снижением количества обострений у такого же или большего числа пациентов с контролируемой и частично контролируемой астмой, количество которых увеличивалось на протяжении всего периода исследования, в отличие от сравниваемых режимов терапии. Из всех пациентов, получавших терапию в режиме единого ингалятора, 9% испытывало более одного обострения по сравнению с 12% пациентов, получавших более высокие дозы ИГКС/ДДБА плюс КДБА [18].

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что терапия Симбикортом в режиме единого ингалятора обеспечивала аналогичный или лучший ежедневный контроль астмы по сравнению с другими общепринятыми схемами лечения, но с дополнительным преимуществом – дальнейшим сокращением риска обострений в будущем.

Показательными являются результаты исследования COSMOS, в котором сравнивались эффективность терапии будесонидом/формотеролом в режиме единого

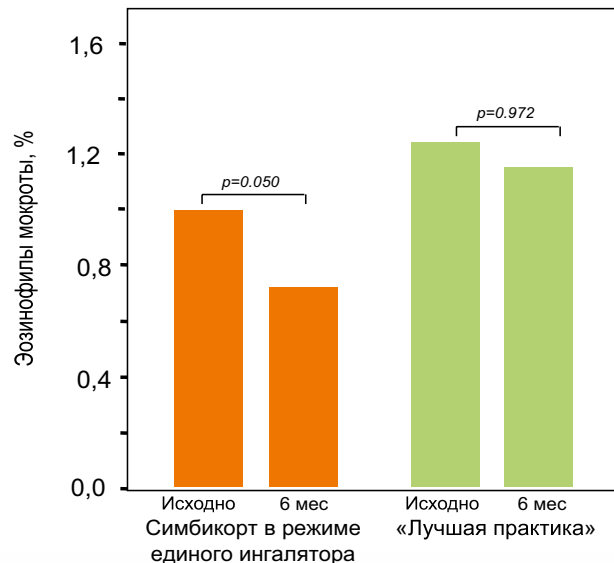


Рисунок 6. Изменение доли эозинофилов мокроты при терапии больных в режиме единого ингалятора и в режиме «лучшей терапии» [36]

ингалятора и терапии салметеролом/флутиказоном в фиксированных дозах у больных тяжелой БА ($n=2143$) [14]. К концу исследования в обеих группах больных наблюдалось приблизительное одинаковое достижение текущего контроля, оцененного по ACQ-5 (снижение на 0,58 и 0,64 балла соответственно, $p=0,069$). Но в группе терапии единым ингалятором улучшение контроля астмы достигалось в более ранние сроки (рис. 4). Важно отметить, что в группе единого ингалятора общее число обострений было меньше на 22%, число дней приема ГКС внутрь – на 34%, госпитализаций по поводу тяжелого обострения БА – на 37%. Таким образом, терапия будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора приводит к более быстрому достижению текущего контроля астмы и снижению «будущих рисков».

Сравнение достижения контроля над астмой при использовании режима единого ингалятора и «лучшей традиционной практики»

Очень важным и интересным является недавно выполненное многонациональное исследование CHAMPION, в рамках которого проводилось сравнение эффективности терапии Симбикортом в режиме

единого ингалятора и терапии в соответствии с «лучшей традиционной практикой» (conventional best practice), т.е. терапии, которую лечащий врач считал наиболее подходящей для пациента и которая состояла из ИГКС или ИГКС/ДДБА, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, теofilлинов, антихолинергических препаратов в любой одобренной для лечения дозе. В ходе исследования разрешалось менять дозу и/или добавлять препараты в группе «лучшей практики» [33]. В обобщенном анализе 6 открытых РКИ у больных БА ($n=7855$, возраст старше 12 лет) с наличием симптомов на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА оценивали общий контроль БА путем сравнения частоты обострений и уровней текущего контроля с помощью ACQ-5 [33]. Все больные были разделены на две группы терапии: либо будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора (160/4,5 мкг 2 раза в сутки плюс по потребности), либо терапия в соответствии с «лучшей традиционной практикой». Общий контроль БА оценивался путем сравнения частоты обострений и уровней текущего контроля БА с помощью ACQ-5.

Вероятность сохранения хорошего контроля (ACQ менее 0,75) в течение 6 мес. была выше при использовании будесонида/формотерола в режиме единого ингалятора

по сравнению с «лучшей практикой» (45% против 41%, отношение шансов – ОШ 1,29; $p < 0,01$), в то время как риск сохранения неконтролируемого течения БА снижался (25% против 29%, ОШ 0,81; $p < 0,01$) (рис. 5). Однако у больных в группе терапии единого ингалятора возникало на 15% меньше обострений (0,20 против 0,24 на 1 пациента в год; $p = 0,021$), они использовали на 27% меньше ИГКС (732 мкг в сутки против 1007 мкг в сутки в перерасчете на бекламетазон, $p < 0,0001$). Таким образом, терапия Симбикортом в режиме единого ингалятора по сравнению с режимом «лучшей терапии», выбранной врачом, улучшала текущий контроль БА и снижала риск будущих обострений.

Влияние терапии в режиме единого ингалятора на контроль воспаления дыхательных путей

Вопрос о способности гибких режимов терапии адекватно контролировать воспаление дыхательных путей у больных БА заслуживает самого пристального внимания. Теоретически существует риск субклинического усиления эозинофильного воспаления дыхательных путей при снижении дозы ИГКС или ИГКС/ДДБА, даже при стабильном клиническом течении астмы, что было продемонстрировано в одном из исследований [34]. Более того, даже использование высоких

фиксированных доз ИГКС (например, флутиказона 1000 мкг в сутки в течение 4 нед.) не всегда приводит к уменьшению эозинофильного воспаления дыхательных путей [35].

Эффективность терапии в режиме единого ингалятора в отношении контроля воспаления дыхательных путей была изучена в недавно проведенном исследовании SOLO (Канадская часть исследования CHAMPION) [36]. В ходе данного 6-месячного исследования 1538 больных астмой были рандомизированы в две группы терапии: 1) терапия будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора; 2) «лучшая практика», с точки зрения лечащего врача. Цитология адекватных образцов мокроты была проведена у 88 пациентов данного исследования в начале исследования и через 26 нед. терапии. Среднее число эозинофилов находилось в пределах контролируемого воспаления, характерного для больных астмой, как в начале, так и в конце исследования. Среднее геометрическое число эозинофилов мокроты снизилось на фоне терапии будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора [от 0,99 (0,125–26,0) до 0,73 (0,125–19,75); $p = 0,050$] и на фоне «лучшей терапии» [от 1,22 (0,125–51,5) до 1,16 (0,125–57,5); $p = 0,97$] (рис. 6). Можно констатировать, что достоверное уменьшение выраженности воспаления дыхательных путей было достигнуто только на фоне

терапии будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора. Интересно отметить, что у больных группы будесонида/формотерола в ходе исследования было отмечено существенное снижение числа визитов в отделения неотложной терапии и госпитализаций (4,4 против 7,5 события на 100 пациентов в год, т.е. снижение на 41%). Кроме того, у больных, получавших терапию в режиме единого ингалятора, средняя доза ИГКС, число ингаляций КДБА по потребности, стоимость лекарственной терапии и общая стоимость лечения астмы были существенно ниже по сравнению с больными группы сравнения.

Заключение

Достижение общего контроля над астмой является главной целью лечения больных БА.

Терапия будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора обеспечивает аналогичный или лучший уровень текущего контроля над астмой по сравнению с другими общепринятыми схемами лечения, но дополнительным преимуществом данной стратегии является снижение «будущих рисков», т.е. уменьшение риска развития обострений в будущем.

Терапия будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора приводит к достоверному уменьшению выраженности эозинофильного воспаления дыхательных путей. ■

Список литературы

1. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–78.
2. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–78.
3. Weiss K.B., Sullivan S.D., Lyttle C.S. Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985–1994. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 493–9.
4. Asthma insight and management. 2009. Available at: <http://www.takingaimatasthma.com/surveyresults.html>. Accessed March 9, 2010.
5. Fuhlbrigge A.L., Adams R.J., Guilbert T.W. et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1044–9.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from: www.ginasthma.org. Date last updated, 2009.
7. Gibson P.G., Powell H., Ducharme F.M. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 344–50.
8. Lai C.K., De Guia T.S., Kim Y.Y. et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 263–8.
9. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802–7.

10. 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; 170: 836–44.
11. Barnes P.J. Using a combination inhaler (budesonide/formoterol) as rescue medication improves asthma control. *BMJ* 2007; 335:513.
12. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1403–18.
13. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P., et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129–36.
14. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819–28.
15. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744–53.
16. Kuna P., Peters M.J., Manjra A.I. et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 725–36.
17. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J., et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007; 101: 2437–46.
18. Bateman E.D., Reddel H.K., Ericksson G. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600–8.
19. Agarwal R., Khan A., Aggarwal A.N., Gupta D. Is the SMART approach better than other treatment approaches for prevention of asthma exacerbations? A meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009; 71: 161–9.
20. Edwards S.J., Gruffydd-Jones K., Ryan D.P. Systematic review and meta-analysis of budesonide/formoterol in a single inhaler. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1809–20.
21. Chapman K.R. SMART isn't. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 609–10.
22. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59–99.
23. Asthma in America: a landmark survey. GlaxoSmithKline, 1998. Available at: <http://www.asthmainamerica.com>.
24. Kuehni C.E., Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J* 2002; 20: 880–9.
25. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902–7.
26. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65.
27. Vollmer W.M., Markson L.E., O'Connor E. et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1647–52.
28. Boulet L.-P., Boulet V., Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122: 2217–23.
29. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Roberts J.N. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue b_2 -agonist use? *Respir Med* 2001; 95: 319–23.
30. Svensson K., Mork A.C., Juniper E.F. ACQ – is five out of seven items acceptable in large clinical studies? *Qual Life Res* 2003; 12:771.
31. Juniper E.F., Svensson K., Mork A.C. et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99: 553–8.
32. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. et al. Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100: 616–21.
33. Demoly P., Louis R., Snes-Petersen U. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med* 2009; 103: 1623–32.
34. McIvor R.A., Pizzichini E., Turner M.O. et al. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 924–30.
35. A multicenter, randomised, double-blind, parallel group study of the efficacy of fluticasone propionate (FP) diskus 100 mcg/bid or 500 mcg/bid to induce variations of eosinophils and of Eosinophil Cationic Protein (ECP) in serum and in sputum and to induce variations of exhaled nitric oxide (NO) in subjects with mild to moderate asthma Study No.: FLIC15. Data on file: www.gsk-clinicalstudyregister.com.
36. Sears M.R., Boulet L.-P., Laviolette M. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: impact on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 982–9.

Индекс лекарственных препаратов: Комбинированный препарат: будесонид + формотерол: Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека)

Впервые опубликовано в журнале «Consilium medicum», Том 13, №3, стр. 51–56.



Л.В. Морозова¹, О.В. Ермилов¹, М.А. Бочарова², Е.М. Волочаева²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

² Городская больница №2, г. Белгород

Липоидная пневмония: клинический случай

Среди патологии органов дыхания острая экзогенная липоидная пневмония имеет свои клинико-рентгенологические особенности. Встречаясь достаточно редко, она вызывает определенные трудности как диагностические, так и в плане тактики ведения больных данного контингента. Ниже представлен случай острой экзогенной липоидной пневмонии у больного М., 21 года, поступившего в стационар одной из районных клиник Белгородской области.

Относясь к редким заболеваниям легких, липоидная пневмония (ЛП) встречается в популяции в пределах 1–2,5% случаев. В структуре заболевших отдельно можно выделить лиц, занятых в производстве и использовании продукции нефтехимической промышленности; лиц с врожденной патологией верхних дыхательных путей (дети) и приобретенной (травмы, оперативные вмешательства на гортани, трахее), пользующихся лекарственными препаратами на маслянистой основе, больных, страдающих цереброваскулярной патологией [Volk B.W. et al. 1951]. Среди данного контингента лиц частота встречаемости ЛП существенно увеличена. Имеются данные о некоторых особенностях распространенности ЛП в индустриально развитых странах [Gondouin A, et al. 1996, Lifshitz M. et al. 2003]. Описаны случаи ЛП у детей грудного возраста ряда стран Африки и Азии, где традиционно используется топленое и оливковое масла [Annobil S.H. et al. 1997, Armah G.E., et al. 2000].

Как известно, выделяют экзогенную ЛП при ингаляции или аспирации жирового вещества и эндогенную (при некрозе клеток, депонирующих липиды, холестерин). Выраженность и протяженность патологического процесса определяется видом, количеством и экспозицией воздействия патологического агента. В частности, животные жиры

оказывают большее провоспалительное воздействие, чем растительные [Чикина С.Ю. 2012].

Патофизиологические изменения легочной ткани при экзогенной ЛП представлены местной реакцией на инородное тело (в данном случае – на заполняющую просвет альвеол и мелких бронхов жировую субстанцию). Каскад реакций воспалительного ответа в конечном итоге приводит к перестройке архитектоники легочной ткани и формированию фиброза с развитием клиники дыхательной недостаточности разной степени выраженности. Что касается эндогенной ЛП, или холестериновой, то она представляет собой обструктивный пневмонит с обтурацией дистальных отделов бронхиального дерева и консолидацией пораженного участка легочной ткани клетками, депонирующими липиды; нередко к данному патологическому процессу присоединяется инфекционное начало.

Течение и исход ЛП варьируют, что вместе с недостаточным объемом статистического материала затрудняют разработку клинических рекомендаций по ведению данной категории больных.

В клинической практике те редкие случаи ЛП вызывают серьезные трудности, как в диагностическом, так и в тактическом плане, тем более что на данный момент нет единого мнения о подходах к лечению

данной патологии. В большинстве случаев авторы склоняются к приему пероральных глюкокортикостероидов [Hussein Al-Kindi, et al. 2008]. Однако эффективность их остается под вопросом [Чикина С.Ю. и др. 2012]. Имеются данные о применении лечебного бронхоальвеолярного лаважа [Venkatnarayan K. et al. 2014], однако он может быть эффективным в основном при острой и массивной аспирации, а также при его проведении в ранние сроки [Ciravegna B. et al. 1997].

Описание клинического случая преследует цель повысить бдительность практикующих врачей в отношении ЛП, пополнить базу данных этой патологии.

Клинический случай

Больной М., 21 год, поступил в отделение реанимации 09.06.15 одной из районных клиник с жалобами на одышку в покое, боли в грудной клетке, непродуктивный кашель.

Из анамнеза известно, что заболел остро. Накануне 08.06.15 употреблял алкоголь (около трех литров пива). За 4–5 часов до настоящей госпитализации употребил около полулитра моторного масла. Во время его приема (как потом смог указать сам больной) отмечал неоднократные поперхивания. Состояние ухудшилось за 1 час до госпитализации: проснулся ночью от внезапного чувства нехватки воздуха, более да-

вящего характера в грудной клетке, эпигастргии, тошноты.

В анамнезе жизни: курение со стажем 7 пачек/лет.

При поступлении 09.06.15 состояние тяжелое. Сознание на уровне легкого оглушения. Конституция: нормостеник. Кожные покровы и видимые слизистые: цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Температура тела 36,7°C. Отеков нет. Лимфатические узлы, мышечно-суставная система без особенностей. Грудная клетка правильной формы. При перкуссии над легкими легочный звук, дыхание жесткое, с обеих сторон по всем полям множественные разнокалиберные влажные хрипы и крепитация. Частота дыхательных движений – 32–35 в 1 мин., SpO₂ 82–84% с подачей увлажненного кислорода. Границы сердца в пределах нормы, сердечные тоны приглушены, пульс – 116 ударов в 1 мин., ритм правильный. Артериальное давление – 110/60 мм рт.ст. Живот участвует в акте дыхания мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Область почек при пальпации: безболезненная. Стул, диурез в норме.

При поступлении в реанимационное отделение районной больницы в клиническом анализе крови лейкоцитоз 21,4×10⁹/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные 19%; сегментоядерные 67%), в общем анализе мочи белок 0,132 г/л, клеточный осадок без особенностей. В биохимическом анализе крови изменений не было. По ЭКГ – синусовая тахикардия 120 в мин.

Данная клиника не располагала диагностическими возможностями проведения КТ органов грудной

полости, поэтому патологические изменения представлены на рентгенограммах. На рентгенограмме грудной полости усиление легочного рисунка в прикорневой области, множественные мелкоочаговые тени сливного характера по всем легочным полям. Состояние больного было расценено как острое отравление техническим маслом с развитием РДС-синдрома. Проводилась дезинтоксикационная и патогенетическая терапия, в том числе с применением кортикостероидов. В связи с наличием алкогольного эксцесса была предложена аспирационная пневмония, и назначена антибактериальная терапия: ванкомицин 2000 мг/сут., пefлоксацин 800 мг/сут. На фоне лечения состояние с отрицательной динамикой в виде нарастания явлений дыхательной недостаточности на фоне сохраняющейся клиники отека легких.

В связи с ухудшением состояния больной был переведен в реанимационное отделение региональной клиники. При поступлении в клиническом анализе крови лейкоцитоз 17,6×10⁹/л (палочкоядерные 4%; сегментоядерные 81%), в общем анализе мочи белок 0,342 г/л, клеточный осадок без особенностей. В биохимическом анализе крови изменений не было. По ЭКГ – синусовая тахикардия 110 в мин. Общий анализ мокроты не показал существенных изменений. Газовый анализ крови: рН 7,422; рО₂ 17,8 мм рт.ст., рСО₂ 47,1 мм рт.ст. По данным КТ от 11.06.15 (рис. 1) в обоих легких отмечается диффузное полиморфное интерстициально-альвеолярное поражение в виде зон уплотнения по типу «матового стекла», утолщения междолькового интерстиция, участ-

ки консолидации, выраженные больше в передних отделах.

В биохимическом анализе крови изменений, указывающих на поражение почек, печени, не было. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, сердца, органов малого таза не выявило существенных нарушений. При проведении фиброгастродуоденоскопии выявлены эрозивно-геморрагический эзофагит, эрозивный гастрит, по поводу которых больной также получал лечение.

С момента поступления больной получал дезинтоксикационную, патогенетическую терапию, в том числе с применением кортикостероидов, антибактериальную – цефоперазон/сульбактам 1000 мг/1000 мг по 6000 мг/сут. в расчете на цефоперазон и левофлоксацин 1000 мг/сут. С 14.06.15 на фоне проводимой антибактериальной терапии у больного повысилась температура тела до 38,8°C с ознобом, сохранялся лейкоцитоз. Больной жаловался на кашель с мокротой желтого цвета, одышку. Это заставило изменить схему антибактериальной терапии на меропенем 6000 мг/сут., ванкомицин 2000 мг/сут. При этом на серии снимков КТ органов грудной полости отмечалась положительная динамика (рис. 2).

На фоне лечения сохранялась гипертермия, однако субъективная симптоматика не соответствовала указанным изменениям: у больного нормализовались показатели функции внешнего дыхания, перестали беспокоить одышка, кашель. Это заставило предположить неинфекционное начало в данной клинической ситуации. С учетом анамнеза, клинико-лабораторных данных принято



Рисунок 1. Компьютерная томография легких: в обоих легких отмечается диффузное полиморфное интерстициально-альвеолярное поражение в виде зон уплотнения по типу «матового стекла», утолщения междолькового интерстиция, участки консолидации, выраженные больше в передних отделах



Рисунок 2. Компьютерная томография легких: диффузное полиморфное интерстициально-альвеолярное поражение в виде зон уплотнения по типу «матового стекла» уменьшилось, сохраняются утолщения междолькового интерстиция, участки консолидации, выраженные больше в передних отделах



Рисунок 3. Компьютерная томография легких: положительная динамика, сохраняются утолщения междолькового интерстиция, участки консолидации, выраженные больше в передних отделах

решение о том, что состояние больного обусловлено аспирацией углеводородной субстанции с развитием липоидной пневмонии. Была отменена антибактериальная терапия, больной переведен на пероральный прием преднизолона в дозе 30 мг/сут. На фоне проведенной коррекции лечения нормализовалась температура тела, лабораторные показатели, несколько изменились в положительную сторону данные КТ (рис. 3)

От проведения трансбронхиальной биопсии с целью морфологической верификации диагноза больной отказался.

Данные анамнеза, КТ-изменения в легких были расценены как достаточное основание для постановки клинического диагноза острой экзогенной липоидной пневмонии.

Основное заболевание. Острая экзогенная двусторонняя липоидная пневмония вследствие аспирации технического масла.

Осложнение. Острая дыхательная недостаточность II степени. Отек легких.

Сопутствующие заболевания. Эрозивно-геморрагический эзофагит, эрозивный гастрит.

Больному на амбулаторный прием назначено медикаментозное лечение: преднизолон 30 мг в сутки, омепразол. Выписан в удовлетворительном состоянии. ■

Список литературы

1. Чикина С.Ю. и др. 2012. Липоидная пневмония: клинические случаи. Пульмонология 4. С. 116–121.
2. Чикина С.Ю. 2012. Экзогенная липоидная пневмония. Практическая пульмонология (ранее – «Атмосфера. Пульмонология и аллергология»): ISSN 2409-756X (Online), ISSN 2409-6636 (Print). N 2.
3. Annobil S.H. et al. 1997. Live oil aspiration pneumonia (lipoid) in children. Trop Med Int Health; 2: 383–8.
4. Armah G.E., et al. 2000. Ultrastructural changes in animal fat associated lipoid pneumonia: report of two cases. East Afr Med J; 77: 340–2.
5. Ciravegna B. et al. 1997. Mineral oil lipoid pneumonia in a child with anoxic encephalopathy: treatment by whole lung lavage. Pediatr Pulmonol; 23: 233–7.
6. Gondouin A., et al. 1996. Exogenous lipid pneumonia: a retrospective multicentre study of 44 cases in France. Eur Respir J; 9: 1463–9.
7. Hussein Al-Kindi, et al. 2008. Lipoid pneumonia following aspiration of Ghee (animal fat) in an omani infant. Oman Medical Journal, Volume 23, Issue 2, April 2008.
8. Lifshitz M. et al. 2003. Hydrocarbon poisoning in children: a 5-year retrospective study. Wilderness Environ Med; 14: 78–82.
9. Venkatnarayan K. et al. 2014. «Diesel siphoner's lung»: Exogenous lipoid pneumonia following hydrocarbon aspiration. Lung India. Jan; 31 (1): 63–6. Doi: 10.4103/0970-2113.125986.
10. Volk B.W. et al. 1951. Incidence of lipoid pneumonia in a survey of 389 chronically ill patients. Am J Med; 10: 316–24.

Впервые опубликовано в журнале «Серия Медицина. Фармация», №16 (213), Выпуск 31, 2015 г., стр. 272–276.

Инструкция по медицинскому применению

лекарственного средства

РОВАМИЦИН®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28.05.2015 г. № 374

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 прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза низкосамощенная, натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая
состав оболочки: титана диоксид (Е 171), макрогол 6000, гипромеллоза

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ – круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне

Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ – круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. 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 максимальные концентрации в плазме составляют 3.3 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.

Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание белков 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 лекарственного вещества остается в селезенке, печени и почках.

Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах).

В организме человека концентрации лекарственного вещества в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие макролида 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 штаммы от резистентных штаммов, представлены ниже:

S ≤ 1 мг/л и R > 4 мг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых 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 бактериальных штаммов во Франции указаны в таблице ниже:

Категория	Частота приобретенной резистентности во Франции (>10%) (диапазон)
ВОСПРИИМЧИВЫЕ ВИДЫ	
Грамположительные аэробные микроорганизмы	
Bacillus cereus	
Corynebacterium diphtheriae	
Enterococci	50-70%
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	
Bacteroides	30-60%
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	30-40%
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
Разное	
Borellia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospires	
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 asteroides	
Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
Acinetobacter	
Enterobacteria	
Haemophilus	
Pseudomonas	
Аэробные микроорганизмы	
Fusobacterium	
Разное	
Mycoplasma hominis	

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Toxoplasma gondii in vitro* и *in vivo*.

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

Показания к применению

Терапевтические показания основаны на антибактериальной активности и фармакокинетических свойствах спирамицина. Показания представлены с учетом как клинических иссле-

дований, выполненных по данному лекарственному препарату, так и его места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к лекарственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, 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
- внебольничная пневмония у субъектов:
 - без факторов риска
 - без тяжелых клинических симптомов
 - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию
 - при наличии подозрения на атипичную пневмонию независимо от тяжести заболевания и анамнеза
- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, эктима, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспаление), эриотраза
- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихорадки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации в отношении надлежащего использования антибактериальных 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 течение 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 целиком, запивая стаканом воды.

Побочные действия

- боль в желудке, тошнота, рвота, диарея
- высыпания, 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 компонентам препарата
- период лактации

Лекарственные взаимодействия

Комбинации, которые необходимо принимать во внимание:

- Леводопа (в сочетании с карбидопой): ингибирование абсорбции карбидопы с пониженными концентрациями леводопы в плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования леводопы.

Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (международное нормализованное отношение)

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной активности перорального антикоагулянтного средства у пациентов, проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, по-видимому, являются факторами риска. При данных обстоятельствах, 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: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникает генерализованная эритема и пустулы, 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 монотерапии или в комбинации противопоказано.

Использование лекарственной формы в виде таблеток для лечения детей младше 6 лет противопоказано.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет необходимости 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 данных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

Беременность и период лактации

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

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

Грудное вскармливание в период применения препарата не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

Симптомы: не известно ни о каких токсичных дозах для спирамицина.

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 внутривенного введения спирамицина у пациентов с риском удлинения интервала QT.

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

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают 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



С.Н. Авдеев

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Схемы терапии Беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период

Обсуждаются проблемы медикаментозной терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в частности особое место бронхорасширяющих препаратов. Рассмотрены достоинства фиксированной комбинации короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и короткодействующего антихолинергического препарата ипратропия бромид (Беродуал). Подробно описано применение Беродуала (ингаляции с помощью дозированного аэрозольного ингалятора или небулайзера) при лечении ХОБЛ стабильного течения и обострений ХОБЛ.

Введение

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 воздействие повреждающих частиц или газов [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире среди лиц старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% среди мужчин и 8,5% среди женщин) [3].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов, повышения толерантности к физическим нагрузкам, повышения качества жизни, уменьшения частоты и тяжести обострений и улучшения прогноза заболевания [1]. Особое место среди лекарственных средств (ЛС), используемых для терапии ХОБЛ, занимают бронхорасширяющие препараты. При ХОБЛ широко используются бронхорасширяющие препараты трех основных классов: антихолинергические препараты (АХП), β_2 -агонисты, теофиллины и их комбинации.

Безусловно, при ХОБЛ, в условиях

«не полностью обратимой бронхиальной обструкции», ответ на бронходилататоры не так выражен, как при бронхиальной астме, однако и в этом случае часто можно ожидать умеренного бронхорасширяющего эффекта препаратов. Например, в исследовании N.R. Anthonisen et al., включавшем 985 больных ХОБЛ, средний прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в ответ на β_2 -агонист составил примерно 15%, а у $\frac{1}{3}$ больных был выше 20% [4]. Кроме того, у 70% больных, исходно имевших низкий прирост ОФВ₁ в дальнейшем, после ингаляции β_2 -агониста, прирост ОФВ₁ составил как минимум 15%. В исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) прирост ОФВ₁ более 15% после пробы с бронхолитиками наблюдался у 66% больных ХОБЛ [5].

В настоящее время большое внимание уделяется не только способности бронхолитической терапии улучшать показатели спирометрии, но и влиянию бронхолитических препаратов на выраженность гиперинфляции легких (повышенная воздушность), так как именно с легочными объемами наиболее тесно связаны кардинальные симптомы ХОБЛ – одышка и толерантность к физическим на-

грузкам [6]. У больных ХОБЛ даже в отсутствие увеличения ОФВ₁ бронходилататоры могут способствовать уменьшению гиперинфляции легких, а, следовательно, и снижению одышки, увеличению физической работоспособности и повышению качества жизни [7].

Особое место среди ЛС, используемых для терапии стабильной ХОБЛ, занимают длительнодействующие бронходилататоры (ДДБД). Согласно руководству GOLD 2014 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2014), ДДБД более эффективны и удобны в использовании, чем короткодействующие бронходилататоры (КДБД) (уровень доказательности А) [1]. К ДДБД относятся длительнодействующие АХП (тиотропия бромид, гликопиррония бромид) и длительнодействующие β_2 -агонисты (формотерол, индакатерол, олодатерол). В ближайшей перспективе ожидается появление фиксированных комбинаций длительнодействующих АХП и длительнодействующих β_2 -агонистов (тиотропия бромид/олодатерол, гликопиррония бромид/индакатерол, умеклидиния бромид/вилантерол и др.). Однако, несмотря на значительный прогресс в области создания новых ЛС для терапии ХОБЛ, в клинической практике оста-



ются и «старые», хорошо изученные КДБД, среди которых в нашей стране чаще всего используется комбинированный препарат фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал). В настоящем обзоре рассматриваются основные положения, обосновывающие такую роль Беродуала при ведении больных ХОБЛ.

Достоинства Беродуала

Беродуал является фиксированной комбинацией короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и короткодействующего АХП ипратропия бромида. Основным достоинством фенотерола является быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект, ипратропия бромида – более длительный эффект и минимальное число нежелательных явлений (таблица).

Преимуществами комбинированной терапии являются:

- синергичное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов). Использование комбинации АХП и β_2 -агониста может приводить к большему бронхорасширяющему эффекту в сравнении с терапией монокомпонентами, так как влияние на тонус гладких мышц дыхательных путей реализуется с помощью разных механизмов [8];
- препараты действуют на различные отделы дыхательных путей. В дыхательных путях человека мускариновые рецепторы имеют наибольшую плотность на уровне крупных бронхов, в то время как β_2 -адренергические рецепторы расположены более дистально. В ряде исследований было выявлено, что АХП способствуют преимущественной дилатации центральных бронхов, а β_2 -агонисты – дилатации периферических дыхательных путей [9];
- фенотерол и ипратропия бромид имеют различную продолжитель-

ность действия. Важным преимуществом β_2 -агонистов является быстрый бронхорасширяющий эффект (начало действия через 3–5 мин., длительность действия варьирует от 3 до 6 ч.). Ипратропия бромид обладает более длительным действием, чем β_2 -агонисты (общая продолжительность его действия составляет примерно 4–8 ч., начало действия наблюдается уже через 15 мин., а пик действия наступает через 1,5 ч.). Таким образом, достоинством Беродуала является сочетание скорости наступления эффекта и его продолжительности (см. таблицу);

- при использовании Беродуала наблюдается меньшее количество нежелательных явлений, чем при применении монокомпонентов, так как для достижения того же бронхорасширяющего эффекта используется меньшая доза;
- при использовании фиксированных комбинаций возможен лучший комплайнс пациентов. У больных, получающих ингаляционную терапию, к наиболее значимым детерминантам комплайнса относятся такие факторы, как число ЛС, кратность их приема и длительность терапии. Использование фиксированных комбинаций препаратов («два в одном») позволяет значительно улучшить комплайнс больных, а, следовательно, и эффективность терапии [10, 11].

Еще одним важным достоинством Беродуала является его доступность в виде различных устройств доставки: **Беродуал Н** – в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и **Беродуал раствор для ингаляций** – раствор для небулайзерной терапии во флаконах. Такая гибкость в использовании разных устройств доставки делает возможным назначение Беродуала как в стабильный период течения

ХОБЛ, так и при развитии обострений.

Использование Беродуала при обострениях ХОБЛ

Многие международные и национальные руководства (в том числе руководство Российского респираторного общества) рекомендуют при обострении ХОБЛ использование комбинированной терапии АХП/ β_2 -агонист – либо в виде фиксированных комбинаций (Беродуал), либо в виде комбинации отдельных препаратов [12]. Многие эксперты также рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию при обострениях ХОБЛ, особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [12, 13].

Действительно, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с обострением ХОБЛ продемонстрировано превосходство комбинации β_2 -агонист/ипратропий над монотерапией данными препаратами [14, 15].

При терапии тяжелых обострений ХОБЛ более предпочтительно использование ингаляционных препаратов при помощи небулайзера. Небулайзеры решают проблему координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, т.е. обеспечивают гарантированное поступление достаточной дозы препарата [16]. Небулайзерная терапия Беродуалом может проводиться даже у самых тяжелых категорий больных ХОБЛ – с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), требующей респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких). Преимущество терапии Беродуалом при ОДН у больных ХОБЛ, получающих респираторную поддержку, показано в работе А. Fernandez et al.: комбинация фенотерола и ипратропия оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уров-

Таблица. Свойства фенотерола, ипратропия бромида и Беродуала

Препарат	Разовая доза		Начало действия, мин.	Пик действия, мин.	Длительность действия, ч.
	ДАИ, мкг	небулайзер, мг (мл)			
Фенотерол	100	1,0 (1)	5–15	30–60	4–6
Ипратропия бромид	20	0,5 (2)	5–30	60–120	4–8
Фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал)	50/20	1,0/0,5 (2)	5–15	30–60	6–8

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

ни давлений в дыхательных путях, «внутреннее» положительное давление в конце выдоха, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропием ($p < 0,05$) [15].

В проведенном нами сравнительном РКИ, включавшем больных с тяжелым обострением ХОБЛ, небулайзерная терапия Беродуалом приводила к уменьшению выраженности одышки, улучшению функциональных легочных показателей и газового состава артериальной крови. Терапия Беродуалом была более эффективной, чем монотерапия ипратропием, о чем свидетельствовали более выраженные положительные изменения одышки и функциональных показателей: ОФВ₁ форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и емкости вдоха [17].

При более легких обострениях ХОБЛ (без нарушений газообмена, в отсутствие потребности в кислородотерапии или респираторной поддержке) возможно использование Беродуала Н в виде ДАИ со спейсером. Спейсеры позволяют решать проблему координации вдоха пациента и высвобождения ЛС, а также уменьшать орофарингеальную депозицию препарата и связанные с ней местные побочные эффекты [18]. Так, в исследовании, проведенном в НИИ пульмонологии (Москва), было показано, что у больных с нетяжелыми обострениями ХОБЛ использование Беродуала Н при помощи ДАИ в комбинации со спейсером малого объема является более эффективной ингаляционной техникой в сравнении с применением только ДАИ. Ингаляция Беродуала Н через ДАИ со спейсером приводила к более значимым положительным изменениям легочных объемов (ФЖЕЛ и емкости вдоха) и уменьшению диспноэ в течение 30–60 мин., чем ингаляция Беродуала с помощью ДАИ [17].

Использование Беродуала при стабильном течении ХОБЛ

Какое место сегодня занимают КДБД в схемах терапии ХОБЛ вне обострения? Согласно рекомендациям GOLD 2014, «регулярное применение короткодействующих бронходилататоров и их использование по потребности улучшают показатель ОФВ₁ и уменьшают выраженность симптомов (уровень доказательности В)» [1].

Несмотря на прием эффективных ДДБД, большинству больных ХОБЛ (независимо от стадии ХОБЛ и принадлежности к категории А–D) в определенных ситуациях (физическая нагрузка, стресс, бронхоспазм и др.) требуется дополнительная бронхорасширяющая терапия, и выбором врача в таких случаях чаще всего становится Беродуал Н в виде ДАИ.

Получены данные о возможности использования Беродуала по потребности у больных ХОБЛ, регулярно принимающих длительнодействующие АХП. Мы провели специальное исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность Беродуала и ипратропия бромида у пациентов с ХОБЛ, регулярно принимающих тиотропий [17]. Оказалось, что терапия Беродуалом и ипратропием (проводимая как с помощью небулайзера, так и с помощью ДАИ) способствовала клинически значимому приросту ОФВ₁, ФЖЕЛ и емкости вдоха через 1 и 4 ч. после ингаляции ($p < 0,01$). Эффективность Беродуала была несколько выше, чем монотерапия ипратропием. При ингаляционной терапии Беродуалом на фоне терапии тиотропием не было отмечено серьезных нежелательных явлений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальное

давление, показатели ЭКГ и длительность интервала QTc). Таким образом, у больных ХОБЛ, принимающих длительнодействующие АХП, назначение Беродуала приводит к достоверному бронхорасширяющему эффекту, не повышая риска нежелательных явлений.

Регулярная терапия КДБД показана больным ХОБЛ категории А (невыраженная симптоматика и низкий риск обострений) [1]. Для этих пациентов препаратами первой линии являются КДБД – благодаря их положительному воздействию на функцию легких и одышку.

Обоснованием большей эффективности комбинированной терапии АХП/ β_2 -агонист в сравнении с монотерапией АХП или β_2 -агонистами служат результаты нескольких РКИ [19, 20]. Важное значение комбинированной терапии у больных ХОБЛ было показано в мета-анализе двух крупных РКИ (суммарно более 1000 больных) [20]. Было установлено, что в период лечения у больных, получавших монотерапию β_2 -агонистами, частота обострений ХОБЛ (18%) и их суммарная длительность (770 человеко-дней) были достоверно выше, чем в группе больных, получавших комбинированную терапию (12% и 554 человеко-дня со-



Рисунок. Беродуал: терапия во время обострений и в стабильный период ХОБЛ с помощью различных устройств доставки. ДПИ – дозированный порошковый ингалятор



ответственно, $p < 0,05$). Доказано преимущество Беродуала в достижении большего бронхолитического эффекта в сравнении с фенотеролом и ипратропием, при доставке как с помощью ДАИ, так и с помощью небулайзера [21]. Кроме того, терапия Беродуалом характеризуется более низким риском сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с терапией β_2 -агонистами [22].

Эффективность длительной регулярной терапии Беродуалом при ХОБЛ может быть сравнима с эффективностью регулярной терапии длительнодействующими β_2 -агонистами. В многоцентровом РКИ М. Konermann et al., включавшем 101 пациента с ХОБЛ, сравнивали клинические и функциональные эффекты Беродуала в дозе 20/50 мкг 3 раза в сутки и формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки. Оба препарата в равной степени улучшали функциональные показатели (бронхиальное сопротивление, ОФВ₁ и пиковую скорость выдоха), а также уменьшали выраженность симптомов ХОБЛ (одышка, ночные пробуждения, кашель, продукция мокроты) и снижали потребность в КДБД [23].

Наконец, еще одна группа пациентов с ХОБЛ, у которой КДБД назначаются в виде регулярной терапии, –

больные, не способные использовать портативные устройства доставки (ДАИ или дозированные порошковые ингаляторы). В руководстве GOLD 2014 в рубрике «другие препараты» предлагается использование короткодействующих β_2 -агонистов и/или АХП у пациентов категорий В, С и D [1]. Речь идет, как правило, о больных старческого возраста, с когнитивными нарушениями или резко выраженными функциональными нарушениями. Единственным эффективным способом доставки бронхорасширяющих препаратов в подобной ситуации является небулайзер, и опять же на первое место здесь выходит небулайзерная терапия Беродуалом. В исследовании DART (DuoNeb Answering for Respiratory Therapy) у больных ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией (средний ОФВ₁ 1,2 л) небулайзерная терапия фиксированной комбинацией β_2 -агонист/ипратропий приводила к повышению качества жизни (снижение числа баллов в домене «симптомы» респираторного вопросника клиники святого Георгия) и улучшению симптомов (по данным самоконтроля) [24].

Заключение

Беродуал является фиксированной комбинацией короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и ко-

роткодействующего АХП ипратропия бромидом. Основными достоинствами компонентов Беродуала являются: фенотерола – быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект, ипратропия – более длительный эффект и минимальный риск нежелательных явлений. Важным преимуществом Беродуала является возможность его использования как в виде ДАИ (Беродуал Н), так и с помощью небулайзера (Беродуал раствор для ингаляций). Такая гибкость в использовании разных форм препарата делает возможным назначение Беродуала как при обострении ХОБЛ, так и в стабильный период (рисунок).

При обострении ХОБЛ Беродуал назначается при помощи небулайзера наиболее тяжелым больным (например, при развитии ОДН) и при помощи ДАИ со спейсером – в более легких случаях (например, при лечении обострений в амбулаторных условиях).

Вне обострений Беродуал может использоваться как по потребности (в виде ДАИ практически у всех больных ХОБЛ), так и в качестве регулярной терапии (в виде ДАИ – у пациентов категории А и в виде небулайзерной терапии – у пациентов категорий В, С и D, не способных правильно использовать портативные ингаляторы). ■

Список литературы

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2014 // <http://www.goldcopd.org>.
2. Celli B.R. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 932.
3. Buist A.S. et al.; GOLD Collaborative Research Group // Lancet. 2007. V. 370. №9589. P. 741.
4. Anthonisen N.R. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1986. V. 133. №1. P. 14.
5. Hanania N.A. et al. // Respir. Res. 2011. V. 12. P. 6.
6. Авдеев С.Н. // Лечебное дело. 2004. №3. С. 48.
7. O'Donnell D.E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. №5. P. 663.
8. Mazzei J.A., Torres J. // Respiration. 1986. V. 50. Suppl. 2. P. 313.
9. Ohri T. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 146. №1. P. 88.
10. Cochrane G.M. // Eur. Respir. Rev. 1998. V. 8. №56. P. 239.
11. Chrischilles E. et al. // Am. J. Manag. Care. 2002. V. 8. P. 902.
12. Guerin C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. №4. Pt. 1. P. 1036.
13. Willaert W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. №5. P. 928.
14. Shrestha M. et al. // Ann. Emerg. Med. 1991. V. 20. P. 1206.
15. Fernandez A. et al. // Intensive Care Med. 1994. V. 20. №3. P. 199.
16. Boe J. et al.; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. №1. P. 228.
17. Авдеев С.Н. и др. // Пульмонология. 2012. №1. С. 40.
18. Zanon P. // Monaldi Arch. Chest Dis. 1994. V. 49. №3. P. 258.
19. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group // Chest. 1994. V. 105. №5. P. 1411.
20. Friedman M. et al. // Chest. 1999. V. 115. №3. P. 635.
21. Wesseling G. et al. // Chest. 1992. V. 101. №1. P. 166.
22. Viegas C.A. et al. // Chest. 1996. V. 110. №1. P. 71.
23. Konermann M. et al. // Clin. Drug Invest. 2001. V. 21. №4. P. 235.
24. Tashkin D.P. et al. // Am. J. Med. 2007. V. 120. №5. P. 435.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая пульмонология», №3, 2014 г., стр. 20–24.

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мБХ в Республике Казахстан



М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок, О.В. Селюк
Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Эффективная терапия внебольничных пневмоний в свете современных рекомендаций

В обзоре представлен современный взгляд на проблему инфекций нижних дыхательных путей. Проанализированы новые подходы к диагностике и лечению внебольничных пневмоний. Рассмотрены вопросы антибиотикорезистентности. Отмечены новые возможности современных антибактериальных препаратов.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) занимает ведущее место во всем мире [1].

При этом легочные инфекции остаются единственной ведущей инфекционной причиной не только смерти, но и временной потери трудоспособности. Согласно современным представлениям ИНДП – это остро развившееся (не более 21 дня) заболевание, основным проявлением которого является кашель в сочетании, по меньшей мере, с одним из симптомов поражения дыхательных путей (одышка, продукция мокроты, хрипы, боль в грудной клетке) при отсутствии очевидной диагностической альтернативы (синусит, бронхиальная астма и т.д.). В структуру ИНДП входят инфекции слизистой оболочки дыхательных путей, острый бронхит, обострение хронического бронхита, грипп, внебольничная пневмония (ВП), обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострение бронхоэктазии. При этом одной из самых распространенных нозологий является ВП. В Украине, по данным официальной статистики в 2010 году, заболеваемость взрослого населения пневмонией состави-

ла 519,7 на 100 тыс. населения, а смертность – 10,3 на 100 тыс. населения, что составило практически 2% от заболевших.

Клиническими признаками ВП является остро возникший кашель и появление одного из следующих признаков: одышка, тахипноэ, лихорадка продолжительностью более 4 дней, физические данные (локальная крепитация и/или мелкопузырчатые хрипы, участок бронхиального дыхания, укорочение перкуторного звука) [5].

Согласно результатам современных бактериологических исследований, основными возбудителями пневмонии являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*. *Mycoplasma pneumoniae* встречается в 4,7–37% случаев [4]. Реже выявляют *Legionella spp.* и *Chlamydia spp.* Но необходимо помнить о высокой распространенности микст-инфекций. Частота выделения двух и более микроорганизмов (в том числе вне- и внутриклеточных возбудителей, бактерий и вирусов) у госпитализированных иммунокомпетентных пациентов с ВП составляет от 6% до 26%. Также следует помнить о распространении во внебольничной среде такого исходно нозокомиального возбудителя, как метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), по-

лучившего название «внебольничный MRSA» (communityacquired MRSA – CA-MRSA). Отличительным признаком CA-MRSA служит продукция лейкоцидина Пантона-Валентайна (Panton-Valentine leukocidin – PVL) – экзотоксина, который разрушает лейкоциты. Именно поэтому инфицирование CA-MRSA сопровождается развитием тяжелых некротизирующих пневмоний, пневмоторакса, эмпиемы и септицемии.

У пациентов старше 65 лет более часто выявляют энтеробактерии, анаэробы, *S. Aureus*, а у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, доминируют *Legionella pneumophila* и энтеробактерии. Наличие бронхоэктазов, особенно в сочетании с нарушением вентилиционной функции легких, в большинстве случаев ассоциируют с колонизацией бронхиального дерева *Pseudomonas spp.* Вклад респираторных вирусов в развитие ИНДП достигает 60% [5].

Летальность при ВП зависит от возбудителя, вызвавшего заболевание (табл. 1) [6].

Диагноз ВП верифицируют при наличии следующих признаков:

остро возникший кашель и, как минимум, один из перечисленных симптомов: одышка, тахипноэ, тахикардия >100 уд./мин., лихорадка >4 дней; физические признаки (ло-

Таблица 1. Показатели летальности при ВП [6]

Возбудитель	Летальность, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	7,4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	31,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35,7
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	9,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61,1
<i>Legionella pneumoniae</i>	14,7

Таблица 2. Рентгенологические признаки различных видов пневмонии

Возбудитель	Характер инфильтрации	Деструкция ткани легкого	Плеврит
<i>S. pneumoniae</i>	Инфильтрация различного размера с неоднородной внутренней структурой, размытым наружным контуром. Пораженные доля или сегмент увеличены, корень легкого уплотнен, «дорожка» лимфангиита. Типичная картина формируется к 3-м суткам болезни	Редко	Редко
<i>S. pyogenus</i>	Обычно наблюдается сегментарная инфильтрация в нижних долях. Может отмечаться абсцедирование	К 5–7-у дню заболевания могут формироваться очаги распада с образованием полостей (абсцессы или воздушные кисты)	Часто (высокий – в 40% случаев риск развития эмпиемы)
Аденовирус	Обычно инфильтрация в нижних долях легких	Нетипично	Нетипично
<i>Clamidia pp.</i>	Рентгенологическая картина вариабельна, в 30% случаев может не отмечаться инфильтрация в легких. В остальных случаях отмечается инфильтрация различной протяженности, которая может иметь очаговый (сегментарный) и даже милиарный характер. Чаще поражаются нижние доли	Нетипично	Нетипично
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Мелкоочаговая (менее 1–4 см) инфильтрация на фоне	Крайне редко	Нет
Вирусы, другие внутриклеточно расположенные микроорганизмы	Усиление легочного рисунка за счет перибронхиальных интерстициальных уплотнений	Нет	Незначительный выпот
<i>K. pneumoniae</i>	То же, затемнение обычно занимает всю долю или легкое. Чаще поражаются верхние доли	Образование крупных полостей на 2–3-е сутки заболевания	Очень часто (высокий риск развития эмпиемы)

кальная крепитация и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука).

Для верификации диагноза ВП необходимо проведение рентгенографии грудной клетки. Но надо учитывать, что не всегда удается получить подтверждение пневмонии при проведении данного ис-

следования. Причиной отсутствия изменений на рентгенограмме могут быть: обезвоживание организма, ранние стадии заболевания (стетоакустические данные могут опережать рентгенологическую симптоматику (≈24 ч.), выраженная нейтропения. Чувствительность рентгенографии в диагностике очагово-инфильтративных

изменений в легких – 56–87%. Частота ложноотрицательной рентгенологической диагностики пневмонии (при сравнении с КТ) – 31%. Рентгенологическая картина имеет особенности в зависимости от возбудителя (табл. 2).

Дифференцировать ВП необходимо с застойной сердечной недостаточностью, тромбозом

легочной артерии (ТЭЛА) и хроническим заболеванием дыхательных путей (табл. 3) [5].

После верификации диагноза ВП решают вопрос о лечении. Патогенетическим лечением ВП является антимикробная терапия. И от того, насколько правильный будет выбор препарата, зависит результат проводимой терапии. Лечение проводят дифференцированно, с учетом критериев тяжести. Для оценки степени тяжести и/или прогноза ВП и выбора места лечения пациента используют ряд оценочных шкал. Наибольшее распространение получила шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), базирующаяся на 20 клинических и лабораторных параметрах, на основании которых устанавливают индекс тяжести пневмонии PSI (Pneumonia Severity Index), прогнозируют риск летального исхода и дают рекомендации по выбору места лечения. Для широкого использования, особенно в амбулаторной практике, рекомендована шкала CURB 65, предполагающая оценку таких параметров, как возраст (до 65 лет или ≥ 65 лет), сознание пациента (Confusion), азот мочевины крови (Urea > 7 ммоль/л), частота дыхания (Respiratory rate ≥ 30 /мин.) и артериальное давление (Blood pressure; систолическое < 90 или диастолическое ≤ 60 мм рт. ст.). Пациенты IV и V классов риска согласно шкале PORT и/или набравшие ≥ 2 баллов по шкале CURB требуют лечения в условиях стационара.

Целью антибактериальной терапии ВП являются:

- эрадикация патогена;
- купирование клинической симптоматики.

К принципам разумного применения антибиотиков относят:

- учет локальных и региональных данных о резистентности возбудителей;
- адекватное дозирование;
- разовую дозу;
- кратность применения;
- учет фармакокинетических/фармакодинамических па-

Таблица 3. Критерии дифференциации ВП

Заболевание	Критерии
Сердечная недостаточность	Возраст старше 65 лет в сочетании с ортопноэ. В анамнезе инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия. Смещение верхушечного толчка, наличие систолического шума на верхушке. Высокий уровень предсердного и мозгового натрийуретических пептидов подтверждает диагноз
ТЭЛА	Злокачественное новообразование в анамнезе, иммобилизация в течение последних 4 нед., эпизоды ТЭЛА в анамнезе
Хронические бронхолегочные заболевания	Длительный кашель и, как минимум, два из следующих признаков: курение в анамнезе, предшествующие обращения к врачу по поводу кашля, одышки, при аускультации – наличие хрипов, удлиненного выдоха. Наличие атопии. Для верификации диагноза необходимо выполнить исследование функции внешнего дыхания. Сочетание пожилого возраста, курения и кашля ассоциируют с наличием у пациента ХОБЛ

раметров и дополнительных эффектов антибиотика;

- предварительную оценку стартовой антибактериальной терапии через 48–72 ч. от начала лечения.

В современных документах по лечению ВП отсутствуют конкретные рекомендации по длительности антибактериальной терапии. Но отмечают, что в большинстве случаев продолжительность лечения не должна превышать 8 дней.

Основными критериями прекращения антибактериальной терапии является стойкая апирексия (3–4 дня). Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков заболевания не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии либо ее модификации.

С каждым годом вносят определенные коррективы в вопросы лечения ВП. Это обусловлено рядом причин, а именно:

- Появлением и распространением устойчивости среди наиболее актуальных респираторных патогенов.
- Развитием новых микробиологических диагностических тестов.
- Новым пониманием в оценке прогноза/степени тяжести внебольничной пневмонии.

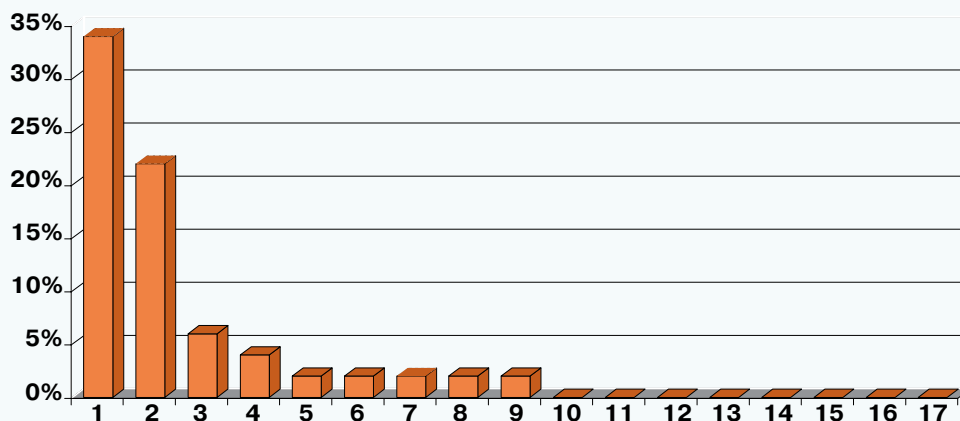
- Появлением новых антибиотиков, новых лекарственных форм.

Именно поэтому медики периодически обновляют рекомендации, учитывая последние данные по эффективности тех или других антимикробных препаратов (АМП).

Ключевым вопросом является резистентность к антибиотикам. Постоянное изучение вопроса резистентности основных возбудителей к АМП значительно упрощает работу клиницистов. Одно из крупнейших исследований проведено в Лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России» (рис.) [4].

Оптимальный антибактериальный препарат должен обладать следующими свойствами:

- Быстрым и адекватным проникновением в ткани, слизистые оболочки, бронхи, паренхиму и биологические жидкости респираторного тракта. Для внутриклеточных возбудителей – высокой концентрацией внутри клетки.
- Созданием высоких концентраций в локусе инфекции.
- Накоплением антибиотика в респираторном тракте в концентрациях, превышающих его концентрацию в сыворот-



1 – Ко-тримаксозол, 2 – Ципрофлоксацин, 3 – Тетрациклин, 4 – Кларитромицин, 5 – Пенициллин, 6 – Цефиксим, 7 – Цефтибутен, 8 – Азитромицин, 9 – Хлорамфеникол, 10 – Амоксициллин, 11 – Амоксиклав, 12 – Цефтриаксон, 13 – Левофлоксацин, 14 – Эритромицин, 15 – Мидекамицин, 16 – Спирамицин, 17 – Джозамицин

Рисунок. Результаты исследований резистентности основных возбудителей к АМП

ке крови.

- Длительным периодом полувыведения из организма, что позволяет уменьшить кратность приема.
- Длительным периодом полувыведения из тканей и биологических жидкостей респираторного тракта, существенно превышающим период полужизни в сыворотке крови.
- Широким терапевтическим спектром концентраций.

Несмотря на огромное разнообразие антибактериальных препаратов, только незначительное их количество может быть использовано в лечении больных ВП.

Адекватным «ответом» на антибактериальную терапию лиц без предшествующих заболеваний считают:

- нормализацию температуры тела: 2–4 дня (быстрее при инфекции *S. pneumoniae*);
- разрешение инспираторной крепитации/влажных хрипов (сохраняется >7 дней у 20–40% больных);
- рентгенографическую динамику (у лиц моложе 50 лет разрешение пневмококковой пневмонии наблюдают в течение 4 нед. в 60% случаев).

Для назначения адекватной терапии при наличии показаний (неразрешающаяся ВП, пациенты, находящиеся на ИВЛ) и возможности получить гнойную мокроту у пациента целесообразно выполнить микробиологическое исследование. Интерпретацию результатов микробиологического исследования нужно проводить с учетом данных, полученных при бактериоскопии (идентичный морфотип возбудителя подтверждает достоверность исследования). При этом в современных рекомендациях по лечению

Таблица 4. Рекомендации по антибактериальной терапии ВП с установленным возбудителем

Возбудитель	Рекомендуемая терапия
Пенициллинрезистентный <i>S. pneumoniae</i> (МПК >8 мг/л)	Левофлоксацин, Моксифлоксацин Ванкомицин, Тейкопланин Линезолид
Метициллинчувствительный <i>S. aureus</i>	Цефалоспорины II поколения Клиндамицин, Левофлоксацин Моксифлоксацин
Метициллинрезистентный <i>S. aureus</i>	Ванкомицин Тейкопланин ± рифампицин, Линезолид
Ампициллинрезистентные штаммы <i>H. Influenzae</i>	Ингибиторзащищенный Аминопенициллин Левофлоксацин, Моксифлоксацин
<i>M. pneumoniae, C. pneumoniae</i>	Доксициклин, Макролид Левофлоксацин, Моксифлоксацин
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин (больше доказательная база) Моксифлоксацин Макролид (предпочтительнее азитромицин) ± рифампицин
<i>Coxiella burnetii</i>	Доксициклин, Левофлоксацин Моксифлоксацин
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Цефалоспорины III поколения + аминогликозид Ампициллин/сульбактам

ИНДП подчеркивается, что инвазивные методы получения неконтаминированного материала не показаны абсолютному большинству больных ВП (табл. 4).

К сожалению, по ряду причин не всегда есть возможность определить возбудитель ВП.

И назначение АМП проводят эмпирическим путем

с учетом рекомендаций мировых экспертов (табл. 5). В последних документах подчеркивается, что антибактериальную терапию должны начинать сразу после верификации диагноза.

Современную АМТ назначают с учетом следующих критериев:

группа А:

- возраст пациента (≥65 лет);
- общая оценка прогноза заболевания (ВП как проявление терминальной стадии тяжелого сопутствующего заболевания требует проведения симптоматической терапии);

группа В:

- предшествующие госпитализации и повторные курсы антибактериальной терапии (пневмонию после недавних повторных курсов АМП, а

также пневмонию, возникшую менее чем через 3 мес. после выписки из стационара, следует рассматривать как нозокомиальную);

- факторы риска тяжелой иммуносупрессии (повышается этиологическая значимость оппортунистических патогенов, терапия определяется соответствующими рекомендациями);

группа С:

- тяжесть течения ВП;
- сопутствующие заболевания;
- место жительства пациента;
- вероятность аспирации;
- локальные данные о резистентности микроорганизмов к АМП;
- индивидуальная переносимость антибиотиков.

В новых рекомендациях ERS/ESCMID (European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) по лечению ИНДП эксперты уделяют особое внимание левофлоксацину как препарату, который сохраняет высокую эффективность к основным возбудителям и при этом имеет хорошую переносимость. В современных исследованиях продемонстрировано, что левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении *Streptococcus pneumoniae*, причем как чувствительных, так и устойчивых (резистентных) к пенициллину штаммов. При этом большинство штаммов *Staphylococcus aureus*, чувствительных к метициллину/оксациллину (MSSA), чувствительны и к левофлоксацину.

Таблица 5. Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов [5]

ВП нетяжелого течения у госпитализированных пациентов	Антибактериальная терапия ВП тяжелого течения без факторов риска инфекции <i>P. aeruginosa</i>	Антибактериальная терапия ВП тяжелого течения при наличии факторов риска инфекции <i>P. aeruginosa</i>
Аминопенициллин ± макролид, Ингибиторозащищенный аминопенициллин ± макролид Цефотаксим или цефтриаксон ± макролид Левофлоксацин Моксифлоксацин, Бензилпенициллин ± макролид	Цефалоспорины III поколения (без антисинегнойной активности) + макролид или моксифлоксацин или левофлоксацин ± цефалоспорины III поколения (без антисинегнойной активности)	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью или ингибиторозащищенный ацилуридопенициллин или карбапенем (предпочтительнее назначение меропенема в дозе до 6,0 г/сут.) + ципрофлоксацин или + макролид + аминогликозид (гентамицин, тобрамицин или амикацин)

Таблица 6. Чувствительность некоторых штаммов к антибиотикам

Микроорганизмы	Цефтриаксон	Эритромицин, кларитромицин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+/-	+/-	++	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	0	+	+
<i>Legionella pneumoniae</i>	0	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	+/-	0

Примечание: + – высокая активность, +/- – умеренная активность, 0 – отсутствие активности

Таблица 7. Сравнительная эффективность левофлоксацина и цефтриаксона в лечении тяжелой ВП [3]

Эффективность	Левофлоксацин, %	Цефтриаксон, %
Клиническая эффективность	87	86
Микробиологическая эффективность	87	86

ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

Таблетки 250 и 500 мг №10, раствор для инфузий 100 мг/500 мг




ЛЕВОЛЕТ
левофлоксацин

Таблетки 250 и 500 мг №10, раствор для инфузий 100 мг/500 мг

- Биодоступность – 99%
- Хорошо проникает в органы и ткани
- Широкий спектр действия
- Применяется 1 раз в сутки



Показания к применению

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
 - воспаления нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония
 - неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатит
 - инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
 - септицемия, связанная с перечисленными выше показаниями
- 

ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

Таблетки 250 и 500 мг №10, раствор для инфузий 100 мл 500 мг



DR. REDDY'S

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой 250 и 500 мг, раствор для инфузий 100 мл 500 мг

Показания к применению

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
- воспаления нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатит
- инфекции половых органов (в т.ч. уrogenитальный хламидиоз)
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
- септицемия, связанная с перечисленными выше показаниями

Способ применения и дозы

Леволет в таблетках принимают внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. При синусите - по 500 мг 1 раз в сутки; при обострении хронического бронхита - по 250 - 500 мг 1 раз в сутки. При пневмонии - по 250 - 500 мг 1 - 2 раза в сутки (500 - 1000 мг/сутки). При инфекциях мочевыводящих путей - 250 мг 1 раз в сутки. При инфекциях кожи и мягких тканей - по 250 - 500 мг внутрь 1 - 2 раза в сутки. При заболеваниях почек дозу снижают в соответствии со степенью нарушения функции: при клиренсе креатинина 20 - 50 мл/мин - по 125 - 250 мг 1 - 2 раза в сутки; при 10 - 19 мл/мин - 125 мг 1 раз в 12 - 48 часов; меньше 10 мл/мин - 125 мг через 24 или 48 часов. Длительность лечения - 7 - 10 (до 14) дней.

Леволет в виде раствора для инфузий вводят один или два раза в день, внутривенно капельно медленно. Продолжительность вливания 500 мг (100 мл инфузионного раствора с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 минут. Больным с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/минуту) можно рекомендовать следующий режим дозирования Леволета для инфузий: - воспаление легких: по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в день; - инфекции мочевых путей: по 250 мг левофлоксацина 1 раз в день (при тяжелых инфекциях возможно увеличение дозы); - инфекции кожи и мягких тканей: по 500 мг левофлоксацина 2 раза в день. В зависимости от состояния больного через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного капельного введения на прием той же дозы препарата в форме, предназначенной для введения внутрь. Длительность лечения - 7 - 10 (до 14) дней.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам
- эпилепсия
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Побочные действия

Часто - тошнота, рвота, потеря аппетита, повышение активности ферментов печени (АлАТ, АсАТ), повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови, печеночные реакции, эозинофилия, лейкопения.

В некоторых случаях - головная боль, головокружение, оцепенение, сонливость, нарушение сна, боли в животе, диарея, нарушение пищеварения, гемолитическая анемия, панцитопения, поражения мышц (рабдомиолиз), зуд, покраснение кожи, повышение чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению, (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная многоформная эритема.

Редко - колит, в том числе псевдомембранозный (проявляется гемморагической диареей), парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство, состояния страха, приступы судорог, спутанность сознания, тахикардия, падение артериального давления, сосудистый коллапс, поражения сухожилий (включая тендинит), мышечная слабость, суставные и мышечные боли, разрыв сухожилий, нейтропения, тромбоцитопения (склонность к кровоизлияниям или кровотечениям).

Очень редко - анафилактические и анафилактоидные реакции, (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке), агранулоцитоз, гемолитическая анемия (учитывать при сахарном диабете), нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, расстройства движений, в том числе при ходьбе, обострение порфирии, ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности.

В единичных случаях - астенция, очень редко - лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

Лекарственные взаимодействия

Действие Леволета снижают препараты, угнетающие моторику кишечника, сульфат магния- и алюминийсодержащие антацидные средства и соли железа, препарат следует принимать не менее, чем за 2 часа до или после приема этих средств. Совместный прием Леволета и нестероидных противовоспалительных препаратов, теофиллина повышает судорожную готовность. Циметидин и препараты, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение Леволета. Леволет увеличивает период полувыведения циклоспорина. При сочетании Леволета с антагонистами витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови. Глюкокортикоиды повышают риск разрыва сухожилий. Алкоголь может усиливать побочные эффекты со стороны ЦНС (головокружение или оцепенение, сонливость, расстройства зрения), ухудшая реакционную способность и способность к концентрации внимания.

Особые указания

Во время лечения необходимо избегать сильного солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения во избежание фотосенсибилизации. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Леволет и начать соответствующее лечение. При появлении признаков тендинита Леволет немедленно отменяют. У больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - риск развития гемолиза. При назначении Леволета больным сахарным диабетом необходимо учитывать возможность развития гипогликемии.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции почек, поскольку у таких больных увеличивается период полувыведения Леволета.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.



Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

Отпускается по рецепту врача.

PK-ЛС-5-№016574 от 31.08.10г, PK-ЛС-5-№016575 от 31.08.10г, PK-ЛС-5-№017575 от 19.01.11г

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК 050012 г. Алматы, ул. Джандосова, 21, абонентский ящик №7, тел/факс: +7 727 3941294, 3941305. Разрешение №3495 от 26.06.2012г.



По-прежнему высокую чувствительность к левофлоксацину сохраняют *Streptococcus pyogenes* (99,9% штаммов) и β-гемолитические стрептококки группы А – 99,1–100% штаммов (табл. 6) [5].

Высокую активность левофлоксацин проявляет в отношении *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, хотя практически не действует на анаэробов [3, 7].

Левофлоксацин обладает высокой клинической и микробиологической активностью к основным возбудителям ВП (табл. 7).

Быстрый бактерицидный эффект левофлоксацина объясняется блокадой не только внутриклеточной ДНК-гиразы, но и топоизомеразы IV, что более активно нарушает процесс образования бактериальной ДНК. Считают, что именно воздействием на этот фермент и объясняется высокая антипневмококковая и антистафилококковая активность левофлоксацина. Левофлоксацин – фторхинолон с повышенной активностью в отношении пневмококков, который рекомендуется для лечения инфекций дыхательных путей. Препарат обладает улучшенной фармакокинетикой (в связи с чем эффективен при назначении 1 раз в сутки). При проведении субанализа применения левофлоксацина у больных с ВП, вызванной атипичными микроорганизмами, по-

лучены почти одинаковые результаты клинической эффективности как короткого высокодозового курса левофлоксацина (95,5%), так и традиционного (96,5%). Внедрение в клиническую практику коротких высокодозовых курсов левофлоксацина при инфекциях дыхательных путей способствует более высокому удобству применения и повышению эффективности лечения и снижению риска развития резистентности к АМП.

Левофлоксацин обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом, достоверно более длительным по сравнению с ципрофлоксацином, а также длительным (2–3 ч.) субингибирующим действием. На фармацевтическом рынке Украины левофлоксацин компании Др. Реддис представлен под торговым названием Леволет®.

Препарат левофлоксацин имеет высокий профиль безопасности, что выгодно отличает его от других фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью (в 2008 г. в США прекращено использование гатифлоксацина, а Европейское медицинское агентство рекомендовало не применять моксифлоксацин в таблетированной форме).

В связи с этим в последние годы для лечения ряда инфекций рекомендованы короткие курсы лечения левофлоксацином в высокой дозе. Они были предложены для

повышения бактерицидной активности антибиотика (которая зависит от его концентрации) и снижения риска возникновения резистентности. В США такие курсы (прием левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных ≥18 лет с ВП, острым бактериальным синуситом, а также с осложненными инфекциями мочевых путей и острым пиелонефритом у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥50 мл/мин.) [2].

Препарат почти не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменном виде. У больных со сниженной функцией почек необходима корректировка дозы. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Выводы

Таким образом, основываясь на данных современных публикаций, можно констатировать, что монотерапия левофлоксацином внебольничной пневмонии (ВП), в том числе тяжелой ВП, эффективна и, по крайней мере, не уступает стандартным комбинированным режимам антибактериальной терапии цефалоспорином и макролидом, а в некоторых клинических ситуациях (например, у пациентов, которым требуется проведение ИВЛ, при легионеллезной пневмонии) может их превосходить [3]. ■

Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ №310, Июнь 2011 г., Женева.
2. Березняков И.Г. Левофлоксацин: новые возможности терапевтического использования // Журнал «Болезни и антибиотики», 2 (2), 2009.
3. Синопальников А.И., Дуганов В.К. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых // Здоровье Украины. – 2003. – №63.
4. Фещенко Ю.І., Голубовська О.А., Гончаров К.А., Дзюблик О.Я., Дзюблик Я.О., Дмитриченко В.В., Капітан Г.Б., Клягін В.Я., Мостовий Ю.М., Мухін О.О., Недлінська Н.М., Обертинська О.В., Перцева Т.О., Пилипенко М.М., Сімонов С.С., Сухін Р.Є., Шлапак І.П., Юдіна Л.В. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №4–17.
5. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J.M. Joint Taskforce of European Respiratory Society и European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Clinical Microbiology and Infection. Volume 17, Issue Supplement s6, pages 1–24, November 2011.
6. Fine M.T., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. JAMA 1996; 275: 134–42.
7. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infections. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA, 2001.

Впервые опубликовано в журнале «Семейная медицина», №3 (53), 2014 г., стр. 133–137.



Ю.В. Марушко, Е.Ю. Марушко
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Применение экстракта листьев плюща в педиатрической практике

Симптоматическая и патогенетическая терапия кашля у детей с острыми респираторными заболеваниями занимает важное место в лечении данной группы заболеваний. Применение экспекторантов растительного происхождения, в частности экстракта листьев плюща, является эффективным способом симптоматической и патогенетической терапии кашля.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского и взрослого населения. Их частота на одного ребенка составляет в среднем 6–10 случаев в год [1]. Именно поэтому при обращении родителей ребенка к педиатру или семейному врачу наиболее частыми являются жалобы, связанные с катаральными проявлениями. Одной из основных жалоб при воспалительных заболеваниях трахеобронхиальной системы является кашель. Кашель часто является причиной иногда продолжительного нарушения качества жизни ребенка, поскольку может иметь высокую частоту, навязчивый, изнуряющий характер и приносить больному болезненные ощущения. Данный симптом может достаточно долго продолжаться даже после исчезновения других проявлений ОРЗ. Так, по результатам исследования Нау et al. (2003), на 10-й день от начала острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) кашель персистирует у 40% детей, а на 25-й день – у 10% [6]. Это значит, что параллельная с этиологической терапией ОРЗ симптоматическая терапия кашля направлена также и на улучшение течения заболевания и качества жизни ребенка, переносящего ОРЗ с выраженными катаральными проявлениями.

Цель работы – обобщить данные литературы по использованию экс-

тракта плюща при ОРЗ в педиатрической практике.

Кашель является защитным рефлексом, направленным на восстановление проходимости дыхательных путей с помощью удаления излишка бронхиального секрета и мокроты. Он возникает вследствие активации кашлевого рефлекса, который активируется при влиянии механических или химических раздражителей на ирритативные рецепторы миелинизированных нервных волокон с «быстрым» проведением, кроме того – под влиянием медиаторов воспаления на С-рецепторы немиелинизированных нервных волокон с «медленным» проведением. Сам по себе кашлевой рефлекс является важным неспецифическим механизмом защиты слизистой оболочки респираторного тракта от инфекционных агентов, дополняет работу мукоцилиарного клиренса по очищению дыхательных путей от секрета трахеобронхиального дерева.

Кашель классифицируется по различным признакам [4]:

- по характеру: непродуктивный (сухой), продуктивный (влажный);
- по интенсивности: покашливание, легкий и выраженный;
- по длительности: эпизодический (кратковременный, приступообразный) и постоянный;
- по течению: острый (до 3 не-

дель), подострый (от 3 до 8 недель), хронический (больше 8 недель).

Одиночные кашлевые толчки являются физиологическими. Так, дети, не имеющие какой-либо респираторной патологии, могут «покашливать» от 10 до 15 раз в день, больше утром, что не является признаком патологии. Даже во время респираторного заболевания кашель, являясь симптомом, остается защитным механизмом, способствуя элиминации возбудителя и удалению повышенного количества секрета из дыхательных путей, что очень важно, поскольку в основном при ОРЗ через некоторое время от начала болезни включается еще один неспецифический защитный механизм – гиперпродукция слизи.

Само по себе образование бронхиального секрета является одним из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева. Бронхиальный секрет комплексный по своему составу и является суммарным продуктом секреции бокаловидных клеток, трансудации плазменных компонентов, метаболизма подвижных клеток и вегетирующих микроорганизмов, а также легочного сурфактанта. Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом, вследствие содержания иммуноглобулинов и неспецифических факторов защиты

(лизоцим, трансферрин, опсонины и др.). Нарушение дренажной функции бронхиального дерева является мощным стимулятором кашлевого рефлекса, направленного на очищение просвета дыхательных путей, а в тяжелых случаях может привести к синдрому «заболачивания» бронхов и дыхательной недостаточности.

В большинстве случаев непродуктивный кашель появляется при слишком густой мокроте, которая не может эвакуироваться и раздражает кашлевые рецепторы дыхательных путей. При этом, часто для борьбы с непродуктивным кашлем достаточно улучшить реологические свойства слизи, что улучшит ее отхождение и сделает кашель эффективным. Клинически это проявляется переходом непродуктивного кашля в продуктивный. Учитывая вышеизложенное, мукоактивная терапия является важным патогенетическим и симптоматическим компонентом лечения больных ОРЗ. Так как выраженность кашля, а значит и его влияние на состояние ребенка, тесно связана с нарушением реологических свойств трахеобронхиальной слизи и изменением интенсивности его продукции, патогенетическое влияние на мукоцилиарный клиренс и физические качества секрета дыхательного эпителия будет иметь одновременно симптоматическое влияние на интенсивность и частоту активации кашлевого рефлекса у пациента. Для этого используют мукоактивные препараты, влияющие на характеристики секрета слизистой дыхательных путей. К данному классу лекарств относятся несколько групп медикаментов:

Отхаркивающие – как правило, растительные препараты, которые стимулируют гастропульмональный рефлекс (экстракт листьев плюща, корень алтея, трава термопсиса, корень солодки и другие). Данная группа увеличивает количество секрета и уменьшает его вязкость.

Мукогидратанты – препараты, способствующие увеличению водной фракции в слое «золь» секрета. К ним относятся солевые и щелочные растворы, йодсодержащие препараты (натрия и калия йодид).

Протеолитические ферментные препараты – ферментируют составляющие элементы слизи (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза). В детской практике их не рекомендуется использовать в связи с возможным повреждением легочного матрикса и риском бронхоспазма.

Тиолсодержащие муколитики – способны расщеплять дисульфидные связи гликопротеинов слизи за счет наличия в их структуре молекулы свободной сульфгидрильной группы (ацетилцистеин, цистеин). Препараты этой группы особенно хорошо разжижают гнойную мокроту, но при этом не улучшают ее выведение. Поэтому их следует применять с осторожностью при наличии большого количества секрета.

Поверхностно активные вещества – производные вазидиноидов (бромгексин, амброксол). Данные препараты усиливают синтез сурфактанта, часть которого в составе секрета становится большей, что приводит к разжижению слизи и улучшению мукоцилиарного клиренса.

Мукорегуляторы – улучшают мукоцилиарный клиренс за счет нормализации вязкости секрета при отсутствии значительного увеличения его количества (карбоцистеин).

Среди перечисленных групп средств, отхаркивающие препараты растительного происхождения занимают особенное место, так как содержат природные вещества и используются в том числе в народной медицине на протяжении столетий. Они принадлежат к так называемым секретомоторным средствам с рефлекторным типом действия. Собственно, действующими веществами являются алкалоиды, сапонины и эфирные масла. Механизм действия заключается в раздражении рецепторов слизистой оболочки желудка, что активирует парасимпатическую нервную систему. В ответ, со стороны респираторной системы увеличивается секреция бронхиальных желез, повышается активность мерцающего эпителия и частота перистальтических сокращений бронхиальных мышц.

Отхаркивающие средства растительного происхождения имеют мягкое действие и могут использоваться в комплексном лечении патологических процессов верхних дыхательных путей даже у детей раннего возраста. Важным предостережением является то, что, имея рефлекторное раздражающее действие, отхаркивающие средства растительного происхождения должны с осторожностью использоваться при гастритах и язвенной болезни желудка.

Среди отхаркивающих средств растительного происхождения привлекает внимание экстракт листьев плюща, который оказывает муколитическое, мукокинетическое, умеренное спазмолитическое действие, обусловленное присутствующими в нем гликозидами (сапонидами). Секретолитический эффект экстракта объясняется действием сапониновых гликозидов, входящих в состав листьев плюща. Спазмолитические свойства его проявляются благодаря парасимпатолитическим эффектам определенных гликозидов, которые входят в состав препарата. Активация β_2 -рецепторов в клетках мышц бронхов и эпителия легких стимулирует адренергические эффекты. Это приводит к снижению состава внутриклеточного Ca^{2+} в мышцах бронхов и расслаблению бронхов. Одновременно с этим процессом вследствие стимуляции β_2 -активности эпителиальные альвеолярные клетки легких II типа продуцируют большее количество сурфактанта. Экстракт листьев плюща не приводит к ухудшению центральной регуляции дыхания [2].

На украинском фармацевтическом рынке одним из представителей препаратов экстракта листьев плюща является Пектолван Плющ. Средство доступно в виде сиропа по 100 мл, в котором 5 мл сиропа содержат плюща обыкновенного листьев экстракта сухого 35 мг. Показания к назначению – в качестве симптоматического средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких, сопровождающихся кашлем.

Препарат применяют детям с рождения (в Республике Казахстан Пектолван Плющ разрешен детям с 1 года). Детям в возрасте от 1 до 6 лет – по 2,5 мл 3 раза в сутки. Детям в возрасте от 6 до 10 лет – по 5 мл 3 раза в сутки. Взрослым и детям с 10 лет – по 5–7,5 мл 3 раза в сутки. Сироп следует применять утром, днем и вечером. Длительность лечения определяется врачом индивидуально. В легких случаях длительность лечения составляет 1 неделю. Для достижения стойкого терапевтического эффекта рекомендуется продолжить терапию еще 2–3 суток после улучшения состояния пациента. Препарат обычно хорошо переносится, но иногда могут развиваться диарея, тошнота, рвота, боль в животе, аллергические реакции [2].

Эффективность препарата Пектолван Плющ была показана отечественными авторами. В исследовании Е.И. Юлиша и соавт. [6] под наблюдением находилось 30 детей с острой респираторной вирусной инфекцией и острым бронхитом, которым в комплексной терапии назначался препарат Пектолван Плющ. На 2–3 сутки у всех больных отмечалось усиление влажного кашля и отхождение слизистой мокроты. На 4–5 сутки количество мокроты уменьшалось, но ее характер не менялся, что указывало на мукорегулирующий эффект препарата, за счет которого снижалась интенсивность кашля. На 10 сутки лечения у 76,6% пациентов кашель полностью исчезал, а у 23,3% детей наблюдались одиночные кашлевые толчки с небольшим количеством мокроты. Положительная динамика отмечалась уже на 4–5 сутки лечения и характеризовалась улучшением общего состояния и самочувствия, нормализацией температуры тела, уменьшением интенсивности катаральных проявлений. У 86,7% детей на 10 сутки болезни на фоне комплексного лечения с использованием препарата Пектолван Плющ наблюдалась нормализация параклинических показателей – количества лимфоцитов и нейтрофилов.

Таким образом, в приведенном исследовании Е.И. Юлиш и соавт.

показали, что комплексное лечение с включением препарата Пектолван Плющ было эффективным у абсолютного большинства больных. Препарат значительно снижал выраженность кашлевого синдрома, улучшал дренажную функцию трахеобронхиального дерева и способствовал отхождению мокроты. Исследователи также отмечали хорошую переносимость детьми препарата Пектолван Плющ. Опыт применения показал, что лекарство обладает приятным вкусом и поэтому, как правило, не вызывает стресса и отказа от приема у детей. Форма сиропа удобна для применения в детском возрасте. Авторы сделали вывод, что, учитывая хорошую переносимость и безопасность препарата, Пектолван Плющ может быть рекомендован для назначения в комплексной терапии как противокашлевое и отхаркивающее лекарственное средство при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы у детей.

Важным вопросом в педиатрии является безопасность применения препаратов. Среди некоторых педиатров и семейных врачей существует стереотипная уверенность, что растительные препараты являются высокоаллергенными, а их назначение при респираторных аллергиях опасно из-за возможности обострения аллергического процесса, например, провоцирование приступа у пациентов с бронхиальной астмой. Для того чтобы определиться в данном вопросе по препаратам экстракта листьев плюща, необходимо обратиться к фармакодинамике его составляющих и к данным доказательной медицины.

Известно, что препараты из листьев плюща уже давно используются в качестве отхаркивающих средств, в том числе и у пациентов с бронхообструктивным синдромом. Вещества, содержащиеся в плюще, обладают не только выраженным отхаркивающим, но и спазмолитическим терапевтическим эффектом. Важным компонентом экстракта листьев плюща являются сапонины олеанолового типа. Сапонины

площа рефлекторно стимулируют секрецию бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, тем самым увеличивают объем секрета и улучшают его реологические свойства. Сапонины способствуют увлажнению слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшают вязкость секрета и облегчают кинетику ресничек дыхательного эпителия. Однако, только рефлекторным действием сапонинов невозможно обосновать секретолитический и бронхолитический эффект экстракта листьев плюща, который был продемонстрирован в клинических исследованиях. Greunke et al (2014) [4] было показано, что составляющие экстракта листьев плюща усиливают чувствительность β_2 -адренорецепторов и адреномиметиков, в том числе эндогенного происхождения. Таким образом, экстракт листьев плюща оказывает опосредованное адреномиметическое влияние.

Кроме того, альфа-гедерин, который происходит из сапонинов листьев плюща, предотвращает блокирование β_2 -адренорецепторов, облегчая их полноценное функционирование. Приведенный механизм дополнительно обуславливает бронхолитический и спазмолитический эффект экстракта листьев плюща. Так, в систематическом обзоре 5 рандомизированных исследований при участии детей, больных бронхиальной астмой, Hofmann et al (2003) [5] показали, что экстракт плюща обладает свойствами, подобными свойствам β_2 -симпатомиметиков.

Также α -гедерин способствует выработке сурфактанта клетками альвеолярного эпителия 2-го типа. Сурфактант обеспечивает оптимальные реологические свойства трахеобронхиального секрета. В экспериментальных исследованиях доказано также противовоспалительное, бактерицидное и противогрибковое действие экстракта листьев плюща.

Таким образом, фармакодинамические свойства компонентов экстракта листьев плюща позволяют предположить положительный эффект от его применения при

ПЕКТОЛВАН ПЛЮЩ



- ❧ разжижает мокроту и облегчает ее отхождение с кашлем
- ❧ снимает спазм бронхов
- ❧ оказывает мягкое противокашлевое действие



МУКОКИНЕ- ТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пектолван плющ облегчает отхождение мокроты с кашлем.

БРОНХО- СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пектолван плющ вызывает расслабление мускулатуры бронхов, снимает бронхоспазм, способствует облегчению затрудненного дыхания.

5 ДЕЙСТВИЙ СИРОПА ПЕКТОЛВАН ПЛЮЩ

МЯГКОЕ ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пектолван плющ смягчает кашель, не блокируя кашлевой центр.

МУКОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пектолван плющ уменьшает вязкость мокроты.

ПРОТИВО- МИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пектолван плющ обладает противомикробной активностью.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. В качестве симптоматического средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Препарат применяют внутрь, используя мерную ложечку: детям от 1 до 6 лет – по 2,5 мл 3 раза в сутки; детям старше 6 лет – по 5 мл 3 раза в сутки; взрослым – по 5 - 7,5 мл 3 раза в сутки.

Продолжительность лечения должна составлять не менее 1 недели. После устранения симптомов заболевания рекомендуется продолжить лечение еще 2-3 дня.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Очень редко возможны диарея, тошнота, рвота.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 1 года.

Применение в период беременности и кормления грудью не рекомендуется (в связи с недостаточностью клинических данных).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Перед применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ. ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул.Фрунзе, 63.

Представительство ПАО «Фармак» в Республике Казахстан: 050012, г. Алматы, ул. Амангельды, 59 «А».

Тел. (+7 727) 267-64-63.

РК-ЛС-5 №019586 от 11.01.2013 г.

Разрешение №KZ82VBV00000064 от 04.03.2014 г.

бронхообструктивных заболеваний. Данное предположение было подтверждено в работе Zeil et al (2014) [3]. Для изучения эффективности экстракта листьев плюща в комплексной терапии бронхиальной астмы авторы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование при участии 30 детей (средний возраст – 9 лет, интервал 6–11 лет) с недостаточно контролируемой бронхиальной астмой. На протяжении 4 недель пациенты получали ингаляционные глюкокортикоиды с экстрактом листьев плюща, или вместе с плацебо. Через месяц исследования в группе больных, получавших экстракт листьев плюща в комплексной терапии, отмечали достоверное улучшение показателей максимальной скорости выдоха и жизненной емкости легких по сравнению с группой плацебо. Таким образом, приведенное исследование показывает, что применение экстракта листьев плюща является не только безопасным у больных с респираторной аллергией, но и улучшает течение одного из наиболее тяжелых ее проявлений – бронхиальной астмы.

Указанные данные по свойствам экстракта плюща подтверждаются данными научной работы отечественных авторов. Так, в исследовании Е.Н. Охотниковой и соавт. [8] были включены 50 детей в возрасте от 1 до 3 лет с бронхообструктивным синдромом. Дети основной группы (n=25) получали терапию согласно соответствующим протоколам лечения бронхиальной астмы и обструктивного бронхита с включением в комплексную терапию препарата Пектолван Плющ в виде сиропа в дозе 2,5 мл 3 раза в сутки на протяжении 10–14 дней. Дети группы сравнения (n=25) получали лечение согласно соответствующим протоколам. В качестве критериев клинической эффективности лечения изучали выраженность и продолжительность интоксикационного синдрома, характер кашля, хрипов, выраженность одышки, динамику показателей гемограммы, уровень IgE в сыворотке крови. Для подтверждения вирусной этиологии

бронхообструктивного синдрома определяли наличие антигенов вирусов (парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), аденовирус) по данным иммунофлуоресценции смыва слизи из носа. Безопасность препарата оценивали по наличию побочных реакций. На момент госпитализации все больные имели типичные клинические проявления, основными из которых были дыхательная недостаточность II степени за счет одышки смешанного характера с преобладанием экспираторного компонента, сухой приступообразный кашель. Одышку наблюдали у всех детей обеих групп, при этом интоксикационный синдром выявили у 56% детей основной группы и у 52% – группы сравнения. До лечения у пациентов обеих групп преобладал сухой кашель. На фоне комплексной терапии на протяжении 4 дней лечения проявления интоксикации существенно уменьшились у больных обеих групп, на 10 день интоксикационный синдром не был зафиксирован ни у одного ребенка. Вместе с тем до 5-го дня лечения достоверный ($p<0,05$; $p<0,01$) регресс проявлений дыхательной недостаточности и одышки отмечен у 84% детей основной группы, тогда как у больных группы сравнения улучшение дыхания произошло только в 68% случаев. На 5-й день терапии у детей обеих групп наблюдали достоверное ($p<0,01$) увеличение доли детей с влажным кашлем и уменьшение процента пациентов с сухим кашлем. Это объясняется уменьшением проявлений обструкции и улучшением эвакуации бронхиального секрета. Следует отметить, что у детей основной группы динамика проявлений кашля была более выраженной, и до 10-го дня лечения только у 12% пациентов, получавших Пектолван Плющ, был влажный кашель, тогда как в группе сравнения доля больных с влажным кашлем составляла 24%. Данные по динамике клинических проявлений свидетельствуют о более быстром регрессе проявлений обструктивного синдрома в основной группе, что подтверждает эффективность добавления в комплексную тера-

пию БОС у детей препарата Пектолван Плющ. Анализ гемограммы проводили на момент попадания детей в отделение и на 10-й день лечения. По данным исследования периферической крови не зафиксировано выраженных изменений уровня эозинофилов с сохранением их повышенного уровня в обеих группах.

По данным авторов уровень сывороточного IgE в основной группе составлял $138,7\pm 24,4$ МЕ/мл, а в группе сравнения – $142,4\pm 32,1$ МЕ/мл (при норме до 100 МЕ/мл). На фоне лечения до 10-го дня происходило умеренное снижение уровня сывороточного IgE до $134,4\pm 27,8$ МЕ/мл в основной группе и до $129,3\pm 23,6$ МЕ/мл у детей группы сравнения. Сохранение повышенного уровня общего сывороточного IgE в обеих группах, по мнению авторов, является отображением атопии, вместе с тем, отсутствие роста уровня IgE и появления аллергических реакций на фоне приема препарата является дополнительным свидетельством безопасности использования лекарственного средства Пектолван Плющ у детей, склонных к атопии.

Переносимость препарата Пектолван Плющ в исследовании была хорошей. Отказа от приема препарата, случаев дисфункции желудочно-кишечного тракта или аллергических реакций не зафиксировано.

Таким образом, подводя итоги приведенных выше данных, можно сделать следующие выводы.

Симптоматическая и патогенетическая терапия кашля у детей с острыми респираторными заболеваниями занимает важное место в лечении данной группы заболеваний.

Применение экспекторантов растительного происхождения, в частности, экстракта листьев плюща, является эффективным способом симптоматической и патогенетической терапии кашля. Сироп Пектолван Плющ является эффективным и безопасным средством терапии кашля, в том числе у больных с бронхообструктивным синдромом. ■

*Список литературы
находится в редакции*



К.А. Зыков, О.Ю. Агапова, В.Б. Бейлина, Е.А. Дмитриева, Е.И. Соколов
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные М-холинолитики

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к хроническим воспалительным заболеваниям легких. Подходы к ведению пациентов с БА и ХОБЛ с учетом различий в патогенезе данных заболеваний должны различаться, при этом зачастую в условиях реальной клинической практики пациентам назначается идентичная терапия. Осложняет эту ситуацию и тот факт, что у ряда больных (преимущественно пожилого возраста) сложно дифференцировать данные патологии, а у некоторых пациентов имеется комбинация 2-х заболеваний сразу, что представляет значительные сложности для клинициста в плане выбора оптимальной схемы терапии. Насколько актуальна данная проблема в реальной практике?

Как известно, БА – одна из наиболее распространенных патологий, которой страдают лица всех возрастов во всем мире, она представляет собой серьезную социальную, эпидемиологическую и медицинскую проблему. БА – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое при неэффективном лечении может значительно снижать качество и сокращать продолжительность жизни пациентов, приводить к госпитализации и в ряде случаев быть причиной смерти. В последние десятилетия в лечении БА были достигнуты несомненные успехи. Признание ведущей роли аллергического воспаления в патогенезе этого заболевания привело к созданию препаратов, уменьшающих активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Качество ведения пациентов с данной патологией повысилось после внедрения в широкую клиническую практику ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС).

Смертность от БА быстро снижалась, начало казаться, что ИГКС и являются теми средствами, которые раз и навсегда решили проблему астмы. Действительно, только с 1990 по 2010 г.

смертность от БА в мире снизилась среди мужчин с 25 до 13, а среди женщин – с 17 до 9 пациентов на 100 тыс. человек в год [5]. Однако, к сожалению, проблема БА крайне актуальна и в настоящее время. В мире около 300 млн. больных БА, ее распространенность в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [6]. Необходимо отметить, что снижение смертности не сопровождалось снижением заболеваемости БА, которая по-прежнему остается на высоком уровне [8].

Имеются сведения, что в некоторых странах произошла стабилизация уровня заболеваемости, в то время как в других странах распространенность БА продолжает увеличиваться. К сожалению, получение сопоставимых данных по разным странам затруднено из-за существенных различий медицинской статистики и особенностей проведения эпидемиологических исследований. По оценкам ВОЗ, ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн. так называемых DALY (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от болезней [7].

Проблема БА в России так же актуальна, как и в других странах Европы. На 2010 г. в России общее число больных астмой превышало 6 млн. человек. Ежегодно регистрируется до 120 тыс. новых случаев заболевания. Несмотря на современные методы диагностики и эффективные способы лечения, от астмы ежегодно умирают до 3,6 тыс. человек [8].

Что касается ХОБЛ, то она также относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимает 4-е место среди причин смерти в мире. ХОБЛ наносит значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения. Крупные эпидемиологические исследования показали, что ХОБЛ характеризуется системными проявлениями, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [10, 12]. По прогнозам ВОЗ, за период 1990–2020 гг. ХОБЛ по смертности переместится с 6-го на 2–3-е место, по заболеваемости – с 12-го на 5-е [11]. За 1 год

в мире более 36 млн. человек умирают от неинфекционных патологий, из них 12% – от хронических респираторных неинфекционных заболеваний [11]. Социальное бремя заболевания также очень велико – ХОБЛ в 1990 г. являлась 12-й ведущей причиной потери DALY в мире (2,1%), а к 2030 г., в соответствии с прогнозами, выйдет на 7-е место, что определяет высокую социальную значимость данной патологии [13–15].

В России, по данным официальной статистики, около 1 млн. больных ХОБЛ. Однако эти данные не отражают реальную ситуацию, т.к. диагностируются только тяжелые формы заболевания, а пациенты с начальными проявлениями ХОБЛ не учитываются. По данным Российского респираторного общества, в России около 11 млн. больных ХОБЛ. Эпидемиологическая часть исследования GARD (Global alliance against chronic respiratory diseases), проведенная в России, продемонстрировала, что только 20% пациентов с ХОБЛ поставлен правильный диагноз, а из тех больных, у которых заболевание диагностировано, более 90% не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [16].

Учитывая столь значительное количество пациентов с БА и ХОБЛ, логично было бы предположить, что даже при отсутствии связи между этими патологиями у достаточно большого количества пациентов может быть сочетание 2-х заболеваний одновременно. При этом уже установлено, что наличие БА является само по себе фактором риска развития ХОБЛ [18], т.е. существует патогенетическая связь между этими заболеваниями. Почему этому придается такое большое значение?

Как уже было установлено ранее в ходе большого количества исследований, БА и ХОБЛ – воспалительные заболевания, однако, несмотря на то что в ряде случаев имеется сходная клиническая картина, в большинстве случаев характер воспаления при этих заболеваниях принципиально различается. С учетом различия патогенетических характеристик воспалительного процесса при ХОБЛ и БА (преимущественно нейтрофильное и эозинофильное соответственно) лечение ХОБЛ направлено на снижение выраженности симптомов бронходилататорами, в то время как ключевой элемент лечения

БА – противовоспалительная терапия, направленная на подавление воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Вследствие этого при данных заболеваниях тактика назначения препаратов (как бронходилатирующих, так и противовоспалительных) имеет существенные различия. В результате терапия, направленная на снижение астматического воспаления, не имеет терапевтического обоснования при нейтрофильном воспалении ХОБЛ, и, например, лечение глюкокортикостероидами, являясь высокоэффективным при астме (снижает активность эозинофилов), не предотвращает прогрессирование процесса при ХОБЛ (стимуляция нейтрофилов) [20]. На рисунке 1 приведены основные отличия ХОБЛ и БА, при этом показано, что сочетание этих заболеваний встречается в значительном количестве случаев. По некоторым данным, это «перекрывание» выявляется у половины всех пациентов, однако сравнивать такие результаты между собой не имеет особого смысла, т.к. в различных работах применялись различные критерии диагностики ХОБЛ и БА, с чем и связаны большие разночтения в цифрах (от 15 до 55%). Выделение таких пациентов в отдельную группу представляется целесообразным, поскольку при сочетании этих патологий чаще наблюдаются обострения, хуже качество жизни, отмечается ускорение снижения легочной функции, зафиксирована более высокая смертность и выше экономические расходы, чем при ХОБЛ или БА по отдельности [23–25].

Как современные руководства определяют БА и ХОБЛ?

Согласно новому определению, приведенному в GINA 2014 г. (основной документ, в котором отражена стратегия диагностики и лечения данной патологии), БА – это «гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением воздухоносных путей. Оно определяется историей респираторных симптомов, таких как хрипы, затрудненное дыхание, чувство стеснения в груди и кашель, которые могут варьировать по времени и интенсивности вместе с переменным ограничением экспираторного воздушного потока» [17].

В определении ХОБЛ в 2014 г. так-

же были внесены некоторые изменения: «это частое заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, обычно прогрессирующее и ассоциированное с усиленным хроническим воспалительным ответом в воздухоносных путях и легких в ответ на раздражающие частицы или газы. Обострения и коморбидные заболевания вносят вклад в общую тяжесть состояния у отдельных пациентов» [18].

В середине 2014 г. в клиническую практику был введен новый термин, обозначающий сочетание ХОБЛ и БА, – ACOS (asthma-COPD overlap syndrome – синдром перекрывания астма – ХОБЛ). В русской литературе еще не сформировалась общепринятая аббревиатура для обозначения данного синдрома, поэтому в данной статье он будет обозначен как СПАХ (Синдром Перекрывания Астма – ХОБЛ). СПАХ посвящена отдельная глава в GINA 2014 г., которая создана совместными усилиями 2-х комитетов – GINA и GOLD. Более того, на основании данной главы выпущен отдельный документ «Диагностика заболеваний с хроническим ограничением воздушного потока: астма, ХОБЛ и СПАХ» [19].

Какое определение в рамках этого документа имеет СПАХ? «Синдром перекрывания астма – ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, рядом признаков, ассоциированных с астмой, и рядом признаков, ассоциированных с ХОБЛ. Следовательно, СПАХ определяется чертами, характерными одновременно для БА и ХОБЛ». Необходимо сразу оговориться, что авторы документа не используют определение СПАХ, а характеризуют ее лишь как «описание для клинического использования» [19].

Такое клиническое обособление СПАХ важно с точки зрения дифференцированного подхода к назначению терапии пациентам с хронической бронхообструктивной патологией. Действительно, при БА в качестве монотерапии не назначают длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) (назначение возможно только в ассоциации с ИГКС), а при ХОБЛ – в качестве монотерапии не назначают ИГКС (при этом длительно действующие М-холинолитики (ДДХЛ) и ДДБА яв-

ляются ключевыми препаратами) [17, 18]. Более того, ИГКС при ХОБЛ назначаются только пациентам с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания, которые не контролируются пролонгированными бронхолитиками. При этом необходимо учитывать, что применение ИГКС (особенно высоких доз) повышает риск развития пневмонии и туберкулеза [18, 21].

При описании роли ИГКС при ХОБЛ нельзя не упомянуть о недавно завершившемся 12-месячном двойном слепом исследовании WISDOM, в которое были включены 2485 пациентов с ХОБЛ с историей обострений заболевания, находящиеся на тройной терапии тиотропия бромидом, салметеролом и флутиказоном в течение 6 нед. Следует отметить, что пациенты страдали тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, 69,9% получали ИГКС постоянно до включения в исследование. После рандомизации пациенты 1-й группы продолжили получать тройную терапию, у пациентов 2-й группы в течение 12 нед. стали снижать дозу ИГКС вплоть до полной отмены. В итоге к 52 нед. в группе пациентов с отменой ИГКС на 43 мл было больше сокращение минимального объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), однако риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений не отличался у пациентов, продолжающих лечение ИГКС, и у тех, кто прекратил прием ИГКС [22]. То есть в ходе этого исследования было еще раз продемонстрировано, что роль ГКС в лечении ХОБЛ значительно более скромная, чем предполагали ранее, и основное значение имеет назначение бронходилататоров.

Таким образом, перед практическим врачом стоит задача проведения дифференциальной диагностики между БА и ХОБЛ для выбора оптимальной схемы терапии. В таблице 1 рассмотрены факторы, свидетельствующие о СПАХ, и показатели, на которые стоит обращать внимание.

Несмотря на наглядность представленной схемы, разделяющей БА, ХОБЛ и СПАХ, можно быть уверенным в том, что при дифференциальной диагностике этих состояний возникнет большое количество вопросов. Например, остается неясным, каким образом применять спирометрические критерии, если нет четко-



Рисунок 1. Основные отличия и «перекрывание» ХОБЛ и БА (по Barnes P.J. [9], с изменениями)

го указания, что при СПАХ должно сохраняться соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ<0,7. Однако сам факт создания отдельного документа, посвященного диагностике и лечению наиболее частых коморбидных состояний, можно только приветствовать.

Какие терапевтические подходы предполагаются при лечении пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА? Важным в данной ситуации является противоастматическая терапия с использованием ИГКС, т.к. назначение ДДБА недопустимо при БА без одновременного применения ИГКС. При этом необходимо избегать высоких доз стероидных препаратов из-за риска развития побочных эффектов. При наличии ХОБЛ в данной комбинации заболеваний у пациента обязательно следует назначить бронхолитический препарат, т.к. изолированные ИГКС при ХОБЛ не назначаются. Таким образом, при СПАХ стартовой терапией можно считать комбинацию ИГКС и пролонгированного бронхолитика.

Некоторое время назад в описанной выше ситуации не было альтернатив тому, какой пролонгированный бронхолитик выбрать для применения с ИГКС, поскольку лишь ДДБА можно было применять при БА. Действительно, фиксированные комбинации ИГКС + ДДБА – это рациональное решение в лечении БА. При этом, однако, необходимо учитывать, что одна из основных целей терапии – контроль БА достигается менее чем в половине случаев. Так, в одном из недавних европейских исследований было продемонстрировано, что, несмотря на проводимую терапию, 40,6% пациентов

имели частично контролируемую БА, а 17,8% – неконтролируемое течение заболевания [26].

Простое повышение дозировок ИГКС и ДДБА у пациентов с не полностью контролируемой астмой сопряжено с увеличением количества побочных эффектов, поэтому требовался поиск нового подхода к терапии БА, который позволил бы повысить качество лечения этих пациентов. Такой новый подход был разработан на основе использования препарата, хорошо известного по лечению ХОБЛ, – **тиотропия бромид**. Клиницистам была знакома ситуация, когда назначение тиотропия бромида пациентам с неконтролируемой (несмотря на адекватную терапию и комплаентность пациента) БА позволяло улучшить состояние пациента. Однако раньше тиотропия бромид не был зарегистрирован по показанию «бронхиальная астма», поэтому врачи зачастую добавляли к диагнозу пациента указание на ХОБЛ, чтобы иметь возможность назначить данный препарат. Исправить данную ситуацию помогли несколько крупных исследований, в которых было убедительно показано, что тиотропия бромид эффективен непосредственно при БА.

В одном из таких рандомизированных контролируемых исследований были оценены эффекты добавления тиотропия бромида, салметерола или удвоения дозы ИГКС у пациентов, у которых БА не контролировалась низкой дозой ИГКС. Первичной конечной точкой была определена утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ). Тиотропия бромид продемон-

Таблица 1. Наиболее характерные черты астмы, ХОБЛ и СПАХ

Показатель	Астма	ХОБЛ	СПАХ
Возраст начала	Обычно в детстве, но может начаться в любом возрасте	Обычно в возрасте более 40 лет	Обычно в возрасте более 40 лет, но могут быть симптомы в детском или подростковом возрасте
Характеристика респираторных симптомов	Симптомы варьируют, часто ограничивая активность. Частые триггеры: ФН, эмоциональное напряжение, пыль или контакт с аллергенами	Хронические, часто продолжительные симптомы, особенно при ФН, с днями, при которых «лучше» или «хуже»	Респираторные симптомы, включая одышку при ФН, персистируют, но может быть заметная вариабельность
Функция легких	Вариабельное ограничение воздушного потока (например, обратимость обструкции (БДТ) или гиперреактивность воздухоносных путей) в настоящее время или ранее	ОФВ ₁ может возрасти благодаря терапии, но ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,7 остается	Ограничение воздушного потока не полностью обратимо, но имеется (сейчас или ранее) вариабельность
Функция легких в межприступный период	Может быть нормальной	Персистирующее ограничение воздушного потока	Персистирующее ограничение воздушного потока
Анамнез	У многих пациентов – аллергия и история астмы в детстве и/или семейный анамнез астмы	История экспозиции раздражающих частиц или газов (в основном курение или сжигание биомассы)	Часто история диагностированной астмы (сейчас или ранее), аллергии, семейного анамнеза астмы и/или история контактов с раздражающими частицами или газами
Особенности течения	Часто улучшается спонтанно или при лечении, но может приводить к развитию фиксированного ограничения воздушного потока	Обычно медленное прогрессирование годами, несмотря на лечение	Симптомы частично, но значительно снижаются при лечении; обычно прогрессирует; высокая потребность в лечении
Рентгенологическое исследование	Обычно нормальная картина	Тяжелая гиперинфляция и другие признаки ХОБЛ	Аналогично ХОБЛ
Обострения	Бывают обострения, но риск развития может быть значительно снижен при лечении	Количество обострений может быть уменьшено при лечении; коморбидность способствует ухудшению состояния	Обострения могут быть чаще, чем при ХОБЛ, но их количество уменьшается при лечении; коморбидность способствует ухудшению состояния
Характеристика типичного воспаления в бронхиальном дереве	Эозинофилы и/или нейтрофилы	Нейтрофилы в мокроте, лимфоциты в воздухоносных путях, может быть системное воспаление	Эозинофилы и/или нейтрофилы в мокроте

Примечание: ФН – физическая нагрузка; БДТ – бронходилатационный тест; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

стрировал значимо лучший прирост ПСВ, чем при удвоении дозы ИГКС (на 25,8 л/мин.), при этом не уступив сальметеролу. Предбронходилатационный ОФВ₁ при добавлении тиотропия был также достоверно выше, чем при увеличении дозы ИГКС (на 100 мл), и выше, чем при применении сальметерола (на 110 мл). Следует отметить, что по количеству дней контроля БА или данным опросника

Asthma Control Questionnaire тиотропия бромид не уступил сальметеролу [27].

В 2 зеркальные плацебо-контролируемые исследования, проведенные в 2012 г., было включено 912 пациентов с тяжелой БА, не контролируемой при применении высоких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, перенесших как минимум одно тяжелое обострение БА в течение предшествующего года. Через

24 нед. при добавлении к исходной терапии тиотропия бромида ОФВ₁ (и пиковый, и минимальный) достоверно увеличивался. Также увеличивалось время до первого тяжелого обострения по сравнению с плацебо (282 и 226 дней соответственно) со снижением риска тяжелых обострений на 21% (p=0,03). Важно отметить, что количество нежелательных эффектов в группах не различалось [28].

Таким образом, с учетом накопленных данных для применения тиотропия бромид зарегистрировано новое показание, соответствующее утвержденному ИМП в РК – БА у пациентов, не достигших контроля при терапии ИГКС или комбинацией ИГКС/ДДБА (в России – с февраля 2014 г.)*, причем указанный препарат для лечения БА зарегистрирован только с формой доставки *Респимат*[®]. Необходимо отметить, что при лечении как ХОБЛ, так и БА большую (а в некоторых случаях и определяющую) роль играет форма доставки лекарственного препарата в легкие. Ингалятор Респимат[®] отличается от других ингаляционных устройств образованием аэрозоля из водного раствора, низкая скорость облака препарата, уменьшение орофарингеальной депозиции, простота координации активации ингалятора и вдоха, увеличение депозиции в легких, отсутствие пропеллента и влияния влажности.

Что касается эффективности тиотропия бромид при лечении ХОБЛ, то она была продемонстрирована в большом количестве исследований. Одно из самых крупных – 4-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *UPLIFT*, в которое были включены 5993 пациента с ХОБЛ. Применение тиотропия бромид не продемонстрировало снижение скорости падения ОФВ₁, при этом выявлены улучшение легочной функции, качества жизни, снижение риска обострения и связанных с этим госпитализаций. Важно, что применение тиотропия бромид при ХОБЛ приводит к снижению смертности от всех причин, в т.ч. респираторной и сердечно-сосудистой смертности, включая инфаркт миокарда [4].

Вследствие большой эффективности доставки препарата в легкие с помощью Респимата[®] появились опасения, что это может приводить к развитию побочных эффектов у пациентов, в первую очередь с нарушениями ритма сердца. Однако было продемонстрировано, что пиковая концентрация тиотропия бромид после ингаляции с помощью ХандиХалера (18 мкг) составляет в плазме крови 12,9 пкг/мл, в то время как аналогичный показатель после ингаляции этого же препа-

рата с помощью Респимата[®] (5 мкг) достигал лишь 10,5 пкг/мл [30]. Позднее проведенное исследование *TIOSPIR*, в которое были включены более 17 тыс. пациентов (в т.ч. с кардиологической патологией), продемонстрировало, что смертность среди пациентов с аритмиями и без аритмий при применении тиотропия бромид ХандиХалер и тиотропия бромид Респимат не отличалась. Также не отличалась и частота развития аритмий. В комментариях к проведенному исследованию в *New England Journal of Medicine* было отмечено: «Исследование *TIOSPIR* проясняет ситуацию относительно безопасности тиотропия бромид Респимат и, в то же время, устанавливает высокие стандарты для клинических исследований, включающих пациентов с ХОБЛ, в особенности направленных на оценку безопасности больных [29]».

В последнем документе GOLD-GINA по СПАХ указывается, что результаты оценки краткосрочной безопасности тиотропия бромид при астме также не вызывают опасения. Сухость во рту была наиболее частым побочным эффектом и развивалась у менее чем 2% пациентов. Что касается долгосрочной оценки безопасности тиотропия бромид при астме – более 1 года, то подобные опубликованные данные пока отсутствуют [19].

Таким образом, высокая эффективность и хороший профиль безопасности тиотропия бромид Респимат как при ХОБЛ, так и при БА дают возможность рекомендовать данный препарат для применения у пациентов со СПАХ. Это применение возможно, как в тройной комбинации с ИГКС + ДДБА, так и в комбинации ИГКС + тиотропия бромид в рамках ступенчатой терапии. При использовании комбинации ИГКС + тиотропия бромид необходимо напоминать пациентам о важности применения ИГКС и недопустимости использования бронхолитического препарата в качестве монотерапии. Какой из подходов окажется более эффективным, можно будет оценить только в ходе широкомасштабных клинических исследований, которые, несомненно, будут проведены, учитывая высокую актуальность данной тематики.

Вывод, к которому приходит большинство исследователей, изучающих проблему хронических бронхообструктивных заболеваний, заключается в том, что как БА, так и ХОБЛ характеризуются значительной вариабельностью, что выражается в т.ч. в различном ответе на терапию.

Насущной необходимостью в настоящее время является внедрение новых подходов к диагностике и лечению ХОБЛ и БА, основанных на фенотипировании этих заболеваний. Данная тактика будет лежать в основе персонализированного назначения терапии пациентам как с БА и ХОБЛ по отдельности, так и при СПАХ. Несомненно, что для доказательства правомерности такого подхода и определения оптимальной терапии различных фенотипов БА и ХОБЛ требуются широкие рандомизированные контролируемые сравнительные клинические исследования [1]. Одну из наиболее важных групп пациентов в этих исследованиях должны составлять именно пациенты со СПАХ. В настоящее время приходится выбирать терапию, которая подходила бы наибольшему количеству пациентов с различными фенотипами заболевания, воздействуя на патогенетические механизмы как БА, так и ХОБЛ. Одна из наиболее важных групп таких препаратов – пролонгированные М-холинолитики, единственным представителем которых, имеющим показание к применению не только при ХОБЛ, но и при БА, является тиотропия бромид Респимат.

Тиотропия бромид (Спирива) является первым и наиболее хорошо изученным М-холинолитиком длительного действия. Эффективность и безопасность Спиривы в ингаляционных устройствах ХандиХалер (при ХОБЛ) и Респимат (при ХОБЛ и БА) доказаны в ходе широкомасштабных клинических исследований, в т.ч. у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Таким образом, применение препарата *Спирива Респимат*[®] у пациентов со СПАХ является полностью обоснованным решением, которое позволит повысить качество лечения этой категории больных. ■

* В Казахстане данное показание зарегистрировано 19.02.2015 г., приказ №131 (см. приложение – Утвержденная инструкция по медицинскому применению в РК).

Список литературы

1. Montuschi P., Malerba M., Santini G., Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping // *Drug Discov Today*. 2014 Aug 23. pii: S1359-6446(14)00331-6.
2. Hochrainer D., Hlz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respi mat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. // *J Aerosol Med*. 2005 Fall. Vol. 18 (3). P. 273–282.
3. Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. et al. Efficient delivery to the lungs of aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer // *J Pharm Sci*. 1996 Sep. Vol. 85 (9). P. 960–964.
4. Tashkin D.P. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: the UPUFT trial // *Expert Rev Respir Med*. 2010 Jun. Vol. 4 (3). P. 279–289.
5. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012 Dec 15. Vol. 380 (9859). P. 2095–2128.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2009. <http://www.ginasthma.com>.
7. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Global Initiative for Asthma (GINA) Program // *Allergy*. 2004 May. Vol. 59 (5). P. 469–478.
8. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. // *Consilium Medicum*. Экстравыпуск. 2010. С. 11–12.
9. Barnes P.J. Mechanisms in COPD: differences from asthma // *Chest*. 2000 Feb. Vol. 117 (2 Suppl). P. 10–14.
10. Gan W.Q., Man S.F., Senthilvelan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. 2004. Vol. 59 (7). P. 574–580.
11. World Health Organization 2011 Reprinted 2011 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on noncommunicable diseases 2010.
12. Sin D.D., Wu L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature // *Chest*. 2005. Vol. 127 (6). P. 1952–1959.
13. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 27. P. 397–412.
14. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1498–1504.
15. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med*. 2006. Vol. 3. P. 442.
16. NMH/MND/CPM/13.1 Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD) 7th General Meeting, 9–10 July 2012, St. Petersburg, Russia <http://www.who.int/gard/publications>.
17. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available from: www.ginasthma.org.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2014.
19. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. <http://www.ginasthma.org>.
19. Leff A., Mu oz N. Future treatment to lessen exacerbations of COPD // *Proc Am Thorac Soc*. 2007. Vol. 4. P. 659–666.
20. Brassard P., Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 183. P. 675–678.
21. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD // *N Engl J Med*. 2014 Sep 8.
22. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? // *Thorax*. 2009. Vol. 64. P. 728–735.
23. Kauppi P., Kupiainen H., Lindqvist A. et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life // *J Asthma*. 2011. Vol. 48. P. 279–285.
24. Andersen H., Lampela P., Nevanlinna A., Saynajakangas O., Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD // *Clin Respir J*. 2013. Vol. 7. P. 342–346.
25. Mlncheva R., Ekerijung L., Bjerg A. et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma – results from the population-based // *West Sweden Asthma Study Respiratory Research*. 2014. Vol. 15. P. 79.
26. Peters S., Kunselman S., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363. P. 1715–1726.
27. Kerstjens H., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367. P. 1198–1207.
28. Jenkins C.R. More than just reassurance on tiotropium safety // *N Engl J Med*. 2013 Oct 17. Vol. 369 (16). P. 1555–1556.
29. A Multicenter, Randomised, Placebo- and Active-controlled, 5 Way, Crossover Trial to Characterise the Pharmacokinetics and Evaluate the Bronchodilator Efficacy and Safety of Once-daily Tiotropium Delivered (Double-blind) From the RespiMat Inhaler as Solution for Inhalation (1,25, 2,5, 5 Mcg or Placebo) and as Inhalation Powder (18 mcg) From the HandiHaler (Open Label) After 4 Week-treatment Periods in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) NCT01222533 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01222533?sect=X36015>.

Впервые опубликовано в «РМЖ», №6, 2014, стр. 1–6.

SPI.KZ.2016.05.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 20 октября 2015 года №1000

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 осаждаются в легких, оставшееся количество – в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).
Всасывание. После ингаляции около 33% ингаляционной дозы поступает в системный кровоток. Абсолютная биодоступность растворов тиотропия бромида для приема внутрь составляет 2–3%. Прием пищи не влияет на абсорбцию тиотропия бромида.
Пиковые концентрации тиотропия бромида в плазме крови наблюдаются через 5–7 мин. после ингаляции.

На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия в плазме у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) достигает 10,5 пг/мл и быстро снижается в соответствии с мультикомпонентной моделью. На стадии динамического равновесия минимальная концентрация тиотропия бромида в плазме составляет 1,60 пг/мл.

На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия в плазме, равная 5,15 пг/мл, достигается через 5 минут после применения препарата в такой же терапевтической дозе у больных с бронхиальной астмой.

Распределение. Связывание препарата с белками плазмы составляет 72%, а объем распределения равен 32 л/кг. Очаг концентрации в легких неизвествен, но способ введения позволяет предположить, что они значительно выше. 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 действуют на мускариновые рецепторы.
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 выводится меньшая часть дозы. Тиотропия бромид даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в микросомах печени человека.

Выведение. Период полураспада тиотропия бромида после ингаляционного применения варьируется между 27–45 часами у здоровых добровольцев и у пациентов с ХОБЛ, у пациентов с бронхиальной астмой составляет 34 часа. Общий клиренс после внутривенного введения составляет 880 мл/мин. При внутривенном введении тиотропий выводится преимущественно в неизменном виде с мочой (74%).

После ингаляции выведение с мочой составляет 18,6% (0,93 мкг) дозы у пациентов с ХОБЛ, 20,1–29,4% дозы – у здоровых добровольцев, у пациентов с бронхиальной астмой в течение 24 часов – 11,9% (0,595 мкг) дозы. Оставшаяся часть неабсорбируемого в кишечнике препарата выводится через ЖКТ. Почечный клиренс тиотропия бромида превышает клиренс креатинина, что указывает на выделение с мочой.

После длительного лечения пациентов с ХОБЛ с применением ингаляций один раз в день, фармакокинетическое равновесное состояние достигается на 7-й день без накопления в последующий период.

Линейность/нелинейность. Тиотропия бромид имеет линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне в зависимости от лекарственной формы.

Пациенты пожилого возраста. В пожилом возрасте отмечается снижение почечного клиренса тиотропия бромида (от 347 мл/мин. у пациентов с ХОБЛ в возрасте <65 лет и до 275 мл/мин. у пациентов с ХОБЛ в возрасте ≥65 лет). Это не привело к соответствующему увеличению значений $AUC_{0-6,55}$

или $C_{max,ss}^{6,55}$
Возрастных различий воздействия тиотропия бромида у пациентов с бронхиальной астмой не обнаружено.

Пациенты с нарушениями функции почек. Ингаляционное введение тиотропия один раз в день до достижения равновесного состояния у пациентов с ХОБЛ и легким нарушением функции почек (CL_{CR} 50–80 мл/мин.) привело к незначительному повышению $AUC_{0-6,55}$ (на 1,8–30% выше) и аналогичному повышению $C_{max,ss}$ по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (CL_{CR} >80 мл/мин.).

У пациентов с ХОБЛ с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин.) внутривенное введение разовой дозы тиотропия бромида приводило к удвоению общего воздействия (на 82% выше $AUC_{0-4ч}$ и на 52% выше C_{max}), по сравнению с пациентами с ХОБЛ с нормальной функцией почек, которое подтверждалось концентрацией в плазме после ингаляции сухого порошка.

У пациентов с бронхиальной астмой и незначительными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин.) ингаляция тиотропия бромида не приводила к существенному увеличению 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 M_1 – M_3 подтипам мускариновых рецепторов. В дыхательных путях тиотропия бромид конкурентно и обратимо связывается с M_3 -рецепторами гладкой мускулатуры бронхов, противодействуя холинергическому (брон-

хосуживающему) эффекту ацетилхолина, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Данный 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 до 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 контролируемую) к рецепторам подтипа M_3 по сравнению с M_2 -рецепторами. Высокая активность, медленная рецепторная диссоциация препарата и 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.

Функция легких

В ходе клинических исследований препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, вводимый 1 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, $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. Улучшение функции легких поддерживалось в течение 24 часов в стабильном состоянии (среднее улучшение ОФВ₁: 0,122 л; 95% ДИ: 0,106–0,138 л, $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо, фармакодинамическое равновесное состояние достигалось в течение одной недели.

Препарат значительно улучшал утреннюю и вечернюю МОСВ (максимально объемная скорость выдоха), измеряемую по ежедневным записям пациента, по сравнению с плацебо (среднее улучшение МОСВ: среднее улучшение утром 22 л/мин.; 95% ДИ: 18–55 л/мин., $p < 0,0001$; вечером 26 л/мин.; 95% ДИ: 23–30 л/мин., $p < 0,0001$), и приводил к снижению применения бронходилататоров экстренной помощи по сравнению с плацебо (среднее снижение применения средств экстренной помощи составило 0,66 раза в день, 95% ДИ: 0,51–0,81 раза в день, $p < 0,0001$).

Бронхолитическое действие СПИРИВА РЕСПИМАТ поддерживалось в течение одного года без каких-либо признаков привыкания.

Одышка, качество жизни, связанное со здоровьем, обострения ХОБЛ

Одышка

Раствор для ингаляций СПИРИВА РЕСПИМАТ значительно улучшал состояние при одышке по сравнению с плацебо (среднее улучшение 1,05 единицы; 95% ДИ: 0,73–1,38 единицы, $p < 0,0001$). Улучшение сохранялось на протяжении всего периода лечения.

Качество жизни, связанное со здоровьем

Улучшение средней общей балльной оценки качества жизни согласно оценке пациента при приеме препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ по сравнению с плацебо составило 3,5 единицы (95% ДИ: 2,1–4,9, $p < 0,0001$). Снижение на 4 единицы считается клинически значимым.

Обострения ХОБЛ

Лечение раствором для ингаляций СПИРИВА РЕСПИМАТ привело к значительному снижению риска обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо. Лечение раствором для ингаляций СПИРИВА РЕСПИМАТ привело к снижению риска госпитализации из-за обострения ХОБЛ.

Клиническая эффективность и безопасность при астме

Согласно результатам клинических исследований, у пациентов с симптомами астмы, получавших поддерживающее лечение с применением по меньшей мере интраназальных кортикостероидов (≥ 800 мкг будесонида/день или эквивалентное лечение) в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия, раствор для ингаляций СПИРИВА РЕСПИМАТ продемонстрировал клинически значимое улучшение функции легких по сравнению с плацебо при применении в качестве дополнения к фоновому лечению.

На 24-й неделе среднее улучшение пикового и минимального ОФВ₁ составило 0,110 л (95% ДИ: 0,063–0,158 л, $p < 0,0001$) и 0,093 л (95% ДИ: 0,050–0,137 л, $p < 0,0001$) соответственно. Улучшение функции легких по сравнению с плацебо сохранялось в течение 24 часов.

Лечение пациентов с симптомами астмы с применением комбинации интраназальных кортикостероидов и β_2 -агонистами длительного действия, добавление тиотропия бромида снизило риск тяжелых обострений астмы.

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), возрости при приеме тиотропия бромида, 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 две ингаляционные дозы спрея из ингалятора РЕСПИМАТ, что соответствует 5 мкг тиотропия бромида, 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 СПИРИВА 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.

Инструкция по применению препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ

Пожалуйста, прочитайте инструкцию и тщательно ей следуйте.



Ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ и картридж СПИРИВА РЕСПИМАТ

1. Установка картриджа.

Перед первым использованием ингалятора необходимо осуществить действия, приведенные ниже на рис.1-6.



1. При закрытом зеленом колпачке (А) нажмите на предохранитель (Е), выталкивая прозрачное основание (G).



2. Достаньте картридж (Н) из упаковки. Вставьте узкий конец картриджа в ингалятор до фиксации (рис. 2a). Для обеспечения нормальной установки картриджа следует осторожно надавить картриджем на твердую поверхность (рис. 2b). Картридж не до конца вставлен в ингалятор в том случае, если видно серебряное кольцо дна картриджа.



После того, как картридж вставлен в ингалятор, не вынимайте его.



3. Оденьте снова прозрачное основание (G). После этого основание не должно больше сниматься.

3

2. Подготовка ингалятора СПИРИВА РЕСПИМАТ к первому использованию.



4. Держите ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ вертикально с закрытым зеленым колпачком (A). Поверните прозрачное основание (G) в направлении черных стрелок на этикетке до щелчка (в пол-оборота).

4



5. Откройте зеленый колпачок (A) до щелчка, свидетельствующего о полном открытии.

5



6. Направьте ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ вниз. Нажмите кнопку подачи дозы (D). Закройте колпачок (A).

6

Повторите шаги 4, 5 и 6 до появления видимого облачка аэрозоля.

Повторите шаги 4, 5 и 6 еще три раза, чтобы убедиться, что ингалятор готов к использованию. Теперь ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ готов к использованию.

Вышеописанные шаги не влияют на количество доз препарата. После установки картриджа ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ позволяет высвободить 30 доз препарата (60 ингаляций).

3. Ежедневное использование ингалятора СПИРИВА РЕСПИМАТ

Необходимо использовать этот ингалятор только ОДИН РАЗ в день.

Каждый раз при использовании делайте ДВЕ ИНГАЛЯЦИИ.



I. Держите ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ вертикально при закрытом зеленом колпачке (A) во избежание случайного выброса дозы лекарства. Необходимо поворачивать прозрачное основание (G) по направлению черных стрелок на этикетке до щелчка (в пол-оборота).



II. Откройте зеленый колпачок (A) до щелчка, свидетельствующего о полном открытии. Сделайте полный медленный выдох, а затем плотно обхватите губами конец мундштука, не закрывая при этом воздушное отверстие ингалятора (C). Направьте ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ к задней стенке глотки.

Во время медленного и глубокого вдоха через рот, необходимо нажать кнопку подачи дозы (D) и продолжать медленно вдыхать как можно дольше. Задержите дыхание на 10 секунд или настолько, насколько это будет комфортно.

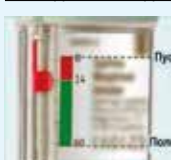
III. Повторите шаги I и II, чтобы получить полную дозу (2 ингаляции).

Необходимо использовать этот ингалятор только ОДИН РАЗ в день.

Закройте зеленый колпачок до следующего применения ингалятора СПИРИВА РЕСПИМАТ.

Если ингалятор не использовался более 7 дней, направьте его перед применением вниз и выпустите 1 ингаляцию. Если ингалятор не использовался более 21 дня, повторите шаги 4-6 до получения аэрозольного облачка. Затем трижды повторите шаги 4-6.

4. Когда необходимо приобрести новый ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ



Ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ содержит 60 ингаляций (30 терапевтических доз). Индикатор доз показывает приблизительное количество оставшегося препарата. Если индикатор указывает на красную область шкалы, то препарата осталось примерно на 7 дней (14 ингаляций). В этот промежуток времени необходимо получить новый рецепт на препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ.

Если индикатор дозы достиг конца красной области шкалы (т.е. все 30 доз использованы), значит ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ пуст. Произойдет автоматическое блокирование ингалятора. С этого момента поворот прозрачного основания будет невозможен.

Не позже чем через три месяца после первого использования ингалятор СПИРИВА РЕСПИМАТ должен быть утилизирован, даже если не все количество лекарства было использовано.

Как ухаживать за ингалятором СПИРИВА РЕСПИМАТ

Необходимо чистить мундштук и металлическую часть распылителя только влажной салфеткой или тканью не менее одного раза в неделю.

Небольшое обесцвечивание мундштука не влияет на функциональность ингалятора. При необходимости ингалятор протирают снаружи влажной тканью.

Побочные действия

Многие из нижеперечисленных нежелательных явлений могут быть следствием антихолинергических свойств титропия бромид.

Побочные действия определены со следующей частотой: очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1,000 < 1/100$; редко: $\geq 1/10,000 < 1/1,000$; очень редко: $< 1/10,000$; 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
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.

Изменений воздействия тиотропия за счет β_2 -агонистов длительного действия или ингаляционных кортикостероидов (ИКС) не обнаружено.

Не рекомендуется совместное применение СПИРИВА РЕСПИМАТ с другими антихолинергическими препаратами.

Особые указания

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, являющийся бронходилатирующим поддерживающим 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 β_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: у пациентов с недавно (менее 6 месяцев назад) перенесенным инфарктом миокарда; нестабильной или опасной для жизни сердечной аритмией или сердечной аритмией, требовавшей вмешательства или изменения медикаментозной терапии за последний год; госпитализацией по причине сердечной недостаточности (III или IV класса по NYHA) в течение последнего года. Антихолинергический механизм действия препарата может влиять на эти состояния.

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 польза превышает потенциальный риск. Длительный опыт применения СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствует.

Пациентов следует проинструктировать относительно правильного приема СПИРИВА РЕСПИМАТ и избегать 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, при длительном применении 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 обструкции, 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. Данных 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

Бронхиальная астма повышает риск возникновения аневризмы брюшной части аорты

Согласно данным из Датского национального регистра пациентов (Danish National Patient Register) и скрининговому исследованию, посвященному изучению состояния сосудов, наличие бронхиальной астмы (БА) значительно повышает риск развития аневризмы брюшной части аорты (АБА) и ее разрыва. Авторы работы отметили, что данное исследование является корреляционным, и потому полученные результаты предстоит еще подтвердить, однако в более ранних экспериментах с привлечением лабораторных животных, ученые уже отмечали, что БА может быть фактором риска развития сосудистых нарушений. Результаты работы опубликованы онлайн в журнале «Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology».



Известно, что при БА и АБА в организме пациентов наблюдается активный воспалительный процесс. При БА в плазме крови повышается уровень иммуноглобулинов Е, а в бронхах и альвеолах наблюдается кумуляция эозинофилов, макрофагов и тучных клеток. У пациентов же с АБА отмечается накопление макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов в артериальной стенке. В ходе предыдущих работ специалисты выявили при нарушении целостности АБА увеличение количества иммуноглобулина Е и тучных клеток в интиме сосудов, что может свидетельствовать о том, что в этиологии аневризмогенеза определенную роль играет реактивный тип аллергической реакции. Такой вывод подтолкнул исследователей к предположению о том, что БА и АБА имеют общие детали патогенеза.

Автор данного исследования доктор Гуо-Пинг Ши (Guo-Ping Shi) из Женского госпиталя Брайэма (Brigham and Women's Hospital), Бостон, США, отметил, что в настоящий момент специалистам уже известно, что иммуноглобулин Е, тучные клетки и их протеазы способствуют формированию АБА у лабораторных мышей. К тому же эти клетки и биологически активные соединения в большом количестве определяют в крови и в стенке аорты у пациентов с указанной сосудистой патологией. В ходе данной работы ученые проанализировали данные 16 тыс. пациентов с АБА, занесенные в Датский национальный регистр пациентов и 18 700 участников скринингового исследования с диагностированной АБА и без нее. Цель работы – изучение взаимосвязи между БА или обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей и развитием сосудистых патологий, в частности АБА. По данным Датского реестра, БА не была ассоциирована с разрывом аневризмы, но ее диагностирование дважды повышало риск разрыва АБА в течение последующих 180 дней. Использование бронходилататоров также было ассоциировано с повышенным риском разрыва АБА, особенно первое время после их назначения.

Проанализировав заболеваемость среди пациентов, участвующих в скрининговом исследовании, ученые пришли к выводу, что применение бронхолитиков на 45% повышает риск развития АБА и выявленная зависимость сохраняется после учета возраста пациентов, массы их тела, наличия гипертензии и сахарного диабета 2-го типа, а также их отношения к курению. Исследователи отметили, что у участников с АБА уровень гликопротеина YKL-40, являющегося биомаркером воспаления 2-го типа, был значительно выше, чем у представителей контрольной группы (106,6 мкг/л против 91,9 мкг/л). А у участников, применявших бронходилататоры, уровень YKL-40 был выше, чем у тех, кто не использовал препараты данной группы (122,0 мкг/л против 100,7 мкг/л).

Авторы исследования резюмировали, что лечатся врачи и пациенты должны быть осведомлены, что АБА значительно чаще возникает и повреждается на фоне БА или другой аллергической патологии. Специалистам следует помнить о необходимости контроля за размером АБА и темпами ее роста по крайней мере у пациентов с БА.

Boggs W. (2016) Asthma linked to abdominal aortic aneurysm. *Medscape*. Feb. 18 (<http://www.medscape.com/viewarticle/858993>).

Liu C-L., Wemmelund H., Wang Y. et al. (2016) Asthma associates with human abdominal aortic aneurysm and rupture. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, Feb. 11 [Epub ahead of print].

Юлия Котикова
www.umj.com.ua

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 (пиодермия, 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 (пиодермия, 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°С) 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°С), 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°С). При повышении температуры тела больше 38,0°С 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:
РК-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 «Пестек»,
117997, Москва, ул. Милухо-Мягкая, 16/10
т/ф: +7 (495) 3307466
pesteck@pesteck.ru www.pesteck.ru

«Цифровой стетоскоп» поможет диагностировать болезни легких

Японские ученые из Медицинского университета Фукусимы (Fukushima Medical University) и Университета Хиросимы (Hiroshima University) разработали «цифровой стетоскоп». Они создали компьютерную программу, с помощью которой можно анализировать шумы в легких – это помогает поставить верно поставить даже неопытным врачам.

Для того, чтобы создать программу для диагностики, ученые во главе с Шиничиро Ошимо (Shinichiro Ohshimo) предложили медикам поставить диагноз 878 людям – врачам дали прослушать шумы в легких пациентов. Учитывая характерные особенности анализируемых звуков, авторы смогли разработать компьютерную программу для распознавания и классификации шумов.

Ученые из американской компании Orlando Health разработали новый прибор, который может заменить стетоскоп. Новое устройство называется Heart Buds. Компактный прибор сделан из пластика и напоминает головку стетоскопа, присоединяемую к смартфону.

С помощью такого «цифрового стетоскопа» стало возможно быстро и довольно точно диагностировать различные заболевания легких. Результаты выводились на специальном графике, каждая из пяти осей которого соответствовала одному из пяти типов легочных шумов. Глядя на график, врач видит, для какого заболевания характерны те или иные нарушения.

Получаемые результаты можно было сохранить для дальнейшего анализа или же отправить по электронной почте – это может сделать даже сам пациент. С помощью нового программного обеспечения больные смогут самостоятельно контролировать свое состояние, например, при хронической обструктивной болезни легких или муковисцидозе.

New electronic stethoscope and computer program diagnose lung conditions

The classic stethoscope has entered the digital age. Medical researchers have created a computer program that connects to an electronic stethoscope to classify lung sounds into five common diagnostic categories.

EurekaAlert, medportal.ru

Употребление необработанного молока снижает риск развития бронхиальной астмы

Свежее молоко, не поддававшееся обработке, имеет более высокое содержание омега-3-полиненасыщенных жирных кислот по сравнению с пастеризованным, гомогенизированным и обезжиренным продуктом. Этот факт частично объясняет, почему дети, употребляющие необработанное молоко, менее склонны к развитию бронхиальной астмы.

К такому выводу пришли специалисты Мюнхенского университета Людвига-Максимилиана (Ludwig-Maximilians-Universität in Munich), Германия, в ходе исследования PASTURE. Тем не менее они не рекомендуют употреблять молоко, не прошедшее никакой обработки: риск контаминации свежего молока патогенными микроорганизмами достаточно высок. Однако специалисты говорят о необходимости создания нового метода обработки, позволяющего сохранить максимально высокий уровень полезных веществ в продукте. Результаты своего исследования ученые опубликовали на страницах журнала «Journal of Allergy and Clinical Immunology».

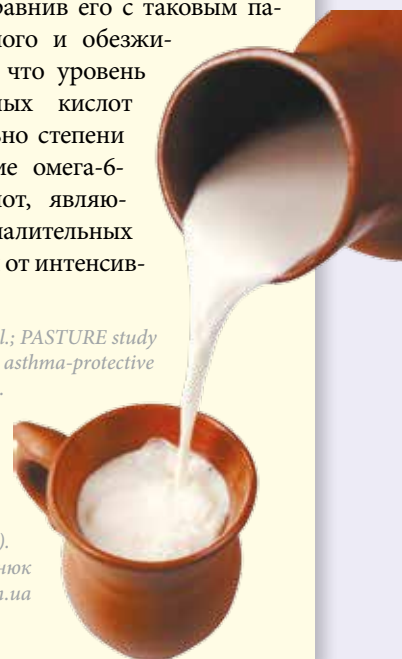
В ходе долгосрочного исследовательского проекта PASTURE специалисты проанализировали записи матерей около 1000 детей, проживающих в сельской местности. Они содержали информацию о рационе питания, а также заболеваниях детей вплоть до 6-летнего возраста. Согласно этим данным, уровень заболеваемости бронхиальной астмой был достоверно ниже у детей, регулярно употреблявших необработанное молоко, что может быть связано с большим содержанием в нем омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Последние являются предшественниками противовоспалительных медиаторов и не вырабатываются организмом человека, а поступают в него с продуктами питания.

Совместно с коллегами из Марбургского университета (Marburg University), Германия, ученые Мюнхенского университета Людвига-Максимилиана исследовали состав необработанного молока, сравнив его с таковым пастеризованного, гомогенизированного и обезжиренного молока. Они установили, что уровень омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в молоке снижался пропорционально степени его обработки. Однако содержание омега-6-полиненасыщенных жирных кислот, являющихся предшественниками провоспалительных медиаторов, практически не зависел от интенсивности обработки молока.

Brick T, Schober Y, Böcking C. et al.; PASTURE study group (2016) ω-3 fatty acids contribute to the asthma-protective effect of unprocessed cow's milk. J. Allergy Clin. Immunol., January 11 [Epub ahead of print].

Ludwig-Maximilians-Universität München (2016) Asthma, allergies: Protective factor found in farm milk. ScienceDaily, 27 January (<http://www.sciencedaily.com/releases/2016/01/160127121556.htm>).

*Анна Антонюк
www.umj.com.ua*



Зафирон

Формотерол

**Бронхолитик
длительного действия
для терапии
ХОБЛ**



- Профилактика и лечение бронхоспазма
- Начало действия в пределах 1-3 минут
- Действие сохраняется на протяжении 12 часов после ингаляции

Показания к применению:

предупреждение и лечение бронхоспазма у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой

Способ применения и дозы:

Препарат предназначен для взрослых для применения путем ингаляции.

Взрослые:

Предупреждение и лечение бронхоспазма у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) от 1 до 2 капсул для ингаляции (12 до 24 микрограмм) два раза в сутки. Максимальное количество ингаляций при постоянном применении составляет -2.

Более подробную информацию о способе применения и использования ингалятора смотрите в инструкции препарата.

Лекарственные взаимодействия:

Формотерол может усилить действие препаратов, возбуждающих адrenoрецепторы, на вестибулярный аппарат, и в связи с этим 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. Одновременно принимаемые другие симпатомиметические препараты могут усиливать побочные эффекты формотерола.

Побочные действия:

головные боли, головокружение, дрожание мышц; учащенное сердцебиение.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

Назначение препарата детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

Назначение препарата беременным и кормящим матерям противопоказано

Условия отпуска из аптек:

По рецепту

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польша» в РК, г.Алматы, пр.Абая,109В, БЦ «Глобус», офис 13-2. Тел/факс: +7(727)2776977

НЕ ЧИХАЙ ПРОШЛЫМ, ДЫШИ НАСТОЯЩИМ!



Состав:

Капли: 20 мл препарата содержат активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 0,200 г.
Таблетки: одна таблетка содержит активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 10 мг.

Показания к применению:

Купирование симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита; купирование симптомов хронической идиопатической крапивницы.

Таблетки предназначены для взрослых и детей старше 6 лет. Капли предназначены для взрослых и детей старше 2 лет.

Способ применения и дозы:

Капли 10 мг/мл, 20 мл:
Дети в возрасте 2 – 6 лет: 2,5 мг дважды в сутки (5 капель два раза в сутки).
Дети в возрасте 6 – 12 лет: 5 мг дважды в сутки (10 капель два раза в сутки).
Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (20 капель).
Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг:
Дети в возрасте 6 – 12 лет: 5 мг дважды в сутки (по полтаблетки два раза в сутки).
Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (1 таблетка).

Побочные действия:

утомляемость, головокружение, головная боль, сухость во рту, боли в животе, тошнота, диарея, сонливость, слабость, фарингит, ринит.
Редко: реакции гиперчувствительности, крапивница, агрессия, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, бессонница, судороги, нарушения движений, тахикардия, нарушение функции печени, увеличение содержания билирубина и активности печеночных ферментов (указанные побочные действия транзиторны и исчезали после отмены препарата), отек, увеличение массы тела.
Очень редко: анафилактический шок, тромбоцитопения, возбуждение, тик, нарушение вкуса, обмороки, тремор, дистония, дискинезия, парестезии, нарушение аккомодации, снижение зрения, зуд, сыпь, ангионевротический отек, стойкая лекарственная эритема, дизурия, энурез, астения.

Противопоказания:

Таблетки и капли: повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата, производным гидроксизина или пиперазина; пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); беременность, период лактации.
Таблетки: пациенты с наследственными нарушениями (непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, нарушение всасывания глюкозы-галактозы), детский возраст до 6 лет.
Капли: детский возраст до 2 лет.

Лекарственные взаимодействия:

При сочетании глилизидом, диазепамом, азитромицином, теофиллином, кетоконазолом, эритромицином и псевдоэфедрином неблагоприятных клинически значимых взаимодействий не выявили.

Особые указания

В терапевтических дозах клинически значимых взаимодействий со спиртом не продемонстрировано (при уровне спирта в крови 0,5 г/л). Тем не менее, при одновременном приеме алкоголя необходимо соблюдать осторожность. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении пациентам с эпилепсией и риском развития судорог.
Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: Рекомендуется соблюдать осторожность людям, деятельность которых связана с повышенными требованиями к вниманию и быстрым реакциям (водители, машинисты, обслуживание механизмов, работы на высоте и т.п.). Также им нельзя превышать установленную врачом дозу.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Перед назначением и применением препарата внимательно изучите инструкцию по применению

www.sanofi.kz
ООО «Санofi-авентис Казахстан»
г. Алматы, ул. Фурманова, 187Б
Тел/Факс: +7 727 244 50 96

SANOFI