

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Республиканская  
научно-практическая  
конференция  
«Инновационные  
технологии  
в респираторной  
медицине»**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
ОРВИ и грипп у взрослых**

**Фенотипы синдрома  
перекреста астма-ХОБЛ**

**Неотложная  
помощь и лечение  
при бронхиальной астме**

**Аллергический ринит –  
новое в лечении**

**Антибактериальная  
терапия тяжелой  
внебольничной пневмонии  
у взрослых**



**№12 (73), 2016**

**Пульмонология  
Аллергология**



# 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 «Пабыяницкий фармацевтический завод Польша» в РК, г.Алматы, пр.Абая, 109В, БЦ «Глобус», офис 13-2.  
Тел/факс: +7(727) 2776977

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

**Редакционный совет:**  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусупов А.К. (Алматы)  
Душанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
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

№ 12 (73), 2016

## Пульмонология. Аллергология

*Уважаемые читатели!*

*Вы открываете очередной выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором мы освещаем проблемы пульмонологии и аллергологии.*

*На страницах журнала мы предлагаем материал нашего корреспондента о прошедшей в Астане научно-практической конференции «Инновационные технологии в респираторной медицине». Задача таких форумов – создание условий для регулярного обмена опытом и медицинскими технологиями между отечественными и иностранными специалистами, что в конечном итоге влияет на повышение качества медицинской помощи населению Казахстана.*

*Осень – это время участившихся простудных заболеваний, таких как ОРВИ, грипп. Мы публикуем Клинический протокол по диагностике и лечению этих заболеваний.*

*Для врачей мы публикуем статьи, которые помогут в повседневной практике по лечению и диагностике самых распространенных заболеваний респираторной системы – бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Авторы рассматривают стратегии лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, имеющие существенные различия.*

*Также анализируется случай коклюша, выявленный в условиях поликлиники. Предложены пути решения проблемы своевременной диагностики коклюша у взрослых в амбулаторных условиях.*

*Представлена подборка материалов, в которых раскрывается опыт применения различных препаратов в лечении бронхолегочных заболеваний, кашля, внебольничной пневмонии.*

*Несомненный интерес представляет материал о диагностике синдрома обструктивного апноэ во сне как самостоятельной болезни.*

*Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).*

*Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!*

*С уважением, Дуйсеева Гульмира*



# СОДЕРЖАНИЕ

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Правильная терапия – правильному пациенту (Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в респираторной медицине») ..... 6

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: ОРВИ и грипп у взрослых ..... 8

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия. З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова ..... 20

Аспекты эффективности антибиотиков. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань ..... 30

## 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 ..... 34

Применение экстракта листьев плюща в педиатрической практике. Ю.В. Марушко, Т.В. Иовица, Т.В. Марушко ..... 44

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования. Н.В. Минаева, Д.М. Ширяева ..... 50

Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. Kimberley S. Mak, Annelotte C.M. van Bommel, Caleb Stowell, Janet L. Abraham, Matthew Baker, Clarissa S. Baldotto, David R. Baldwin, Diana Borthwick, David P. Carbone, Aileen B. Chen, Jesme Fox, Tom Haswell, Marianna Koczywas, Benjamin D. Kozower, Reza J. Mehran, Franz M. Schramel, Suresh Senan, Robert G. Stirling, Jan P. van Meerbeeck, Michel W.J.M. Wouters and Michael D. Peake on behalf of the Lung Cancer Working Group of ICHOM ..... 58

Использование небулизированного солевого раствора сухопорошкового формотерола для купирования бронхоспазма. А. Pérez Puigbó, E. Capriles Behrens, L. Giannoni Delgado ..... 66

Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне. Д.А. Галактионов, А.А. Казаченко, А.Н. Кучмин, А.Н. Куликов, М.Ю. Ярославцев, И.В. Макарова, Е.А. Потапов, К.Б. Евсюков ..... 68

## КЛУБ АЛЛЕРГОЛОГОВ: АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Биластин – новый антигистаминный препарат с оптимальным отношением «польза/риск» для безопасного вождения. И. Жарегу, Й.Г. Рамекерс, К. Яанаи, М. Фарре, Э. Редондо, Р. Валиенте, Л. Лабегга ..... 72

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии. О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова ..... 78

Циклесонид (Альвеско®) в лечении больных бронхиальной астмой. З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова ..... 84

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Проблема дифференциальной диагностики кашля у взрослого пациента с коклюшем (клиническое наблюдение). Т.Ю. Кузнецова, Ю.И. Журавлев, Т.Н. Пономаренко, В.Н. Тхорикова ..... 89

## КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Фенотипы синдрома перекреста астма-ХОБЛ. Р.И. Розенсон, А. Исакова ..... 92

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Неотложная помощь и лечение при бронхиальной астме. В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко ..... 97

Больше, чем просто муколитик ..... 102

Клиническая выгода леводропропизина через призму фармакологических свойств ..... 105

НОВОСТИ ..... 108



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

# X Международный Конгресс 2017 «Человек и Лекарство – Казахстан»

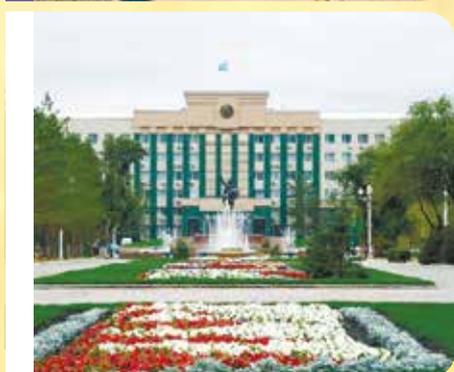


**Мастер-классы,  
круглые столы,  
симпозиумы**



**11 апреля  
г. Кызылорда**

**13–14 апреля  
г. Караганда**



**19 апреля  
г. Уральск**

**21 апреля  
г. Актобе**

**26 апреля  
г. Усть-  
Каменогорск**

**28 апреля  
г. Павлодар**

## **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,  
неврология, терапия

## **Конгресс-оператор:**



# Правильная терапия – правильному пациенту

**В течение двух дней в столице Казахстана проходила Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в респираторной медицине» с участием Ассоциации специалистов респираторной медицины, Евроазиатского респираторного общества и управления здравоохранения г. Астаны.**

Научная программа конференции включала в себя симпозиумы, школы для врачей, семинары, круглые столы, клинические разборы по наиболее актуальным вопросам респираторной медицины. Кроме того, во время конференции была развернута весьма объемная выставка фармацевтических компаний, лекарственных препаратов, медицинского оборудования и новых технологий.

За два дня было проведено множество параллельных конференций на самые злободневные и актуальные темы современной пульмонологии и респираторной медицины. Это новые возможности в лечении

хронических респираторных заболеваний и рациональная терапия респираторных инфекций, инновационные решения в области доставки ингаляционных лекарственных средств для пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, комплексная терапия при лечении внебольничных инфекций и недетские вопросы детской пульмонологии.

Рассматривались смежные вопросы пульмонологии и фтизиатрии, а также стандарты диагностики респираторных заболеваний и трансплантации легких. Пожалуй, впервые на подобном мероприятии была поднята такая тема, как «Саркоидоз: прошлое, настоящее, будущее», а вот вопросы антибиотикотерапии и проблемы антибиотикорезистентности уже обсуждались ранее, на предыдущих симпозиумах подобного толка.

Добавим, что приятной закономерностью данного мероприятия стало избрание почетным председателем конференции председателя правления АО «Национальный научный медицинский центр», исполнительного директора Евроазиатского респираторного общества Абая Байгенжина. По словам А. Байгенжина, «сегодня респираторная медицина относится к числу наиболее динамично развивающихся направлений мирового здравоохранения». При этом не стоит забывать и об отечественной респираторной медицине, которая не только активно развивается, занимая одну из лидирующих позиций в Центрально-Азиатском регионе, но и прекрасно вписывается в мировые стандарты этой сложной науки. Не последнюю роль при этом играет и ежегодное проведение данного форума в Астане, где создаются все условия для регулярного обмена опытом и медицинскими технологиями между отечественными и иностранными специалистами в области респираторной медицины, что, безусловно, отражается на повышении качества медицинской помощи населению Казахстана.

Если же говорить о более узкой специализации вопросов, о которых шла речь в ходе научно-практической конференции, то здесь упор делался на применение лекарственных средств. Причем основной мыслью, которая была высказана многими докладчиками, явилось то, что «необходимо пользоваться всем спектром лекарств, только правильно соблюдать пропорции». Особенно это касалось лечения острых респираторных заболеваний у детей, которые, несмотря на усилия медиков, сохраняют ведущие позиции в рейтинге заболеваний, присущих детскому возрасту. Так, согласно статистике, заболеваниями органов дыхания различной этиологии дети болевают в несколько раз чаще, чем взрослые. При этом в мире каждый год и без того возникает более миллиарда случаев респиратор-





ной инфекции, в большинстве случаев сопровождающейся кашлем.

С одной стороны, понятно, что кашель – это рефлекторный процесс, который играет немаловажную роль в самоочищении дыхательных путей. С другой – если этот процесс запустить, то острый респираторный кашель всегда может перейти в бронхообструкцию. И медикам, как и то, что в дальнейшем он может грозить уже более серьезными осложнениями – острой или хронической дыхательной недостаточностью, сердечной недостаточностью, легочной гипертензией, вторичной полицитемией, пневмонией, спонтанным пневмотораксом, это известно.

Однако для назначения адекватной терапии при кашле первоочередной задачей является постановка правильного диагноза.

Не случайно в ходе прошедшей конференции особое внимание в тематических докладах уделялось детальной характеристике и симптоматике кашля, наряду с уточнением анамнеза и соответствующей оценкой результатов клинического обследования. А также комплексному лечению больных с респираторными заболеваниями многообразием лекарственных средств, о чем уже говорилось выше.

Еще одной темой, практически не обсуждаемой, стало авторитетное мнение главного пульмонолога из Татарстана Александра Визеля, который более 35 лет занимается про-

блемой саркоидоза. Несмотря на то что эту болезнь часто сравнивают по внешним признакам с туберкулезом, она до сих пор считается болезнью неизвестной природы, с многообразием клинических признаков и отсутствием специальных диагностических подходов.

Однако Александр Визель полагает, что, в отличие, скажем, от того же фиброза, в большинстве случаев саркоидоз излечим. «В наши дни все стремятся повысить иммунитет. По телевизору часто рекламируют разные добавки для улучшения иммунитета. А саркоидоз – это болезнь, когда иммунная система становится настолько сильной, что начинает нападать на внутренние органы, в том числе легкие. И лечение этой болезни – наоборот, направлено на подавление реакций иммунитета», – считает врач.

В заключение хотелось бы отметить такую тему, как правильная терапия ХОБЛ, которой была посвящена едва ли не половина материалов конференции в разных вариациях. Поскольку известно, что эта болезнь, согласно статистическим данным ООН, «занимает четвертую строчку среди основных причин заболеваемости, инвалидности и смертности по всему миру». Более того, и в Казахстане число больных ХОБЛ за последний десяток лет вырос вдвое, превысив количественно даже такое заболевание, как сахарный диабет. Плохо, что сегодня так и не разработано способов полного излечения ХОБЛ, но хорошо, что уже существующие рекомендации могут хотя бы предотвратить и снизить смертность среди пациентов с этим заболеванием. Любопытно, что в ходе одного из докладов были озвучены затраты на лечение ХОБЛ, которые, как оказалось, почти в 50 раз превышают затраты, связанные с предупреждением этого заболевания.

*Подготовила Рита Климова*



# Клинический протокол диагностики и лечения: ОРВИ и грипп у взрослых

Рекомендовано  
Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр  
развития здравоохранения» Министерства здравоохранения  
и социального развития Республики Казахстан  
от 30 ноября 2015 года  
Протокол №18

## I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

**1. Название протокола:** ОРВИ и грипп у взрослых.

**2. Код протокола:**

**3. Код МКБ-10:**

**J00–J06 Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей**

J00 – Острый назофарингит (насморк)

J02.8 – Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями

J02.9 – Острый фарингит, неуточненный

J03.8 – Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями

J03.9 – Острый тонзиллит, неуточненный

J04 – Острый ларингит и трахеит

J04.0 – Острый ларингит

J04.1 – Острый трахеит

J04.2 – Острый ларинготрахеит

J06 – Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации

J06.0 – Острый ларингофарингит

J06.8 – Другие острые инфекции верхних дыхательных путей множественной локализации

J06 – Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная

**J10–J18 Грипп и пневмония**

J10 – Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа

J11 – Грипп, вирус не идентифицирован

**4. Сокращения, используемые в протоколе:**

ВОП – врач общей практики

ГПЗ – гриппоподобные заболевания

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИФА – иммуноферментный анализ

КУБ – кислотоустойчивые бактерии

МНО – международное нормализованное отношение

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОРИ – острая респираторная инфекция

ПВ – протромбиновое время

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНГА – реакция непрямой гемагглютинации

РПА – реакция пассивной гемагглютинации

РСК – реакция связывания комплемента

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТОРИ – тяжелая острая респираторная инфекция

ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

ЭКГ – электрокардиография

**5. Дата разработки протокола:** 2013 год.

Дата пересмотра протокола: 2015 год.

**6. Категория пациентов:** взрослые.

**7. Пользователи протокола:** терапевты, врачи общей практики, врачи/фельдшеры скорой медицинской помощи, инфекционисты, невропатологи, пульмонологи, анестезиологи-реаниматологи, медицинские сестры, организаторы здравоохранения.

## II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

**Классы рекомендаций:**

- Класс I – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и/или общепризнаны
- Класс II – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения
- Класс IIa – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия
- Класс IIb – польза/эффективность менее убедительны
- Класс III – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

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

## 8. Определение:

**Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)** – широко распространенные заболевания, встречающиеся у лиц всех возрастов, с различными по форме и тяжести клиническими проявлениями в зависимости от степени интоксикации и уровня поражения дыхательных путей [1].

**Грипп** – острая вирусная инфекция, характеризующаяся интоксикацией и поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей с преобладанием явлений трахеита [1].

**ТОРИ (тяжелая острая респираторная инфекция) [2]:**

Диагноз ТОРИ ставится в случае заболевания, возникшего в течение предшествующих 7 дней, потребовавшего госпитализации и характеризующегося следующими проявлениями:

- лихорадка  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  – по результатам измерения или в анамнезе;
- кашель;
- одышка или затрудненное дыхание.

**Гриппоподобное заболевание [2]:**

Острое респираторное заболевание, возникшее в течение предшествующих 7 дней и характеризующееся следующими проявлениями:

- температура тела  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (по результатам измерения), а также
- кашель.

**ОРИ [2]:**

Диагноз ОРИ ставится при развитии по крайней мере одного из четырех симптомов респираторного заболевания:

- кашель;
- боль в горле (фарингит);
- одышка;
- острый насморк, а также
- на основании клинического заключения о том, что заболевание обусловлено инфекцией.

**9. Клиническая классификация** гриппа и других острых респираторных заболеваний (ОРЗ):

По этиологии:

- грипп типа А;
- грипп типа В;
- грипп типа С;
- парагриппозная инфекция;
- аденовирусная инфекция;
- респираторно-синцитиальная инфекция;
- риновирусная инфекция;
- коронавирусная инфекция;
- микоплазменная инфекция;
- ОРЗ бактериальной этиологии;
- ОРВИ смешанной этиологии (вирусно-вирусная, вирусно-микоплазменная, вирусно-бактериальная, микоплазмо-бактериальная).

**Форма клинического течения:**

- бессимптомная;
- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая;
- крайне тяжелая.

**Осложнения:**

- пневмония;
- бронхит;
- гайморит;
- отит;
- синдром крупа;
- поражение сердечно-сосудистой системы (миокардит, ИТШ и др.);
- поражение нервной системы (менингит, энцефалит и др.).

**10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:**

**10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ОАК (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ);
- метод иммунофлюоресценции и серологическая реакция (с целью исследования для установления этиологии болезни проводятся обязательно).

**10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ИФА, вирусологическое исследование ПЦР проводятся в лабораториях департамента Госсанэпиднадзора для определения этиологии гриппа и ОРВИ;
- микрореакция (сифилис);
- микроскопия кала для обнаружения яиц гельминтов.

Методы этиологической диагностики ОРВИ и гриппа

Диагноз	Иммунофлюоресценция	РНГА РТГА	ИФА	Посев на культуру клеток эмбриона человека, почек обезьяны (вирусологическое исследование)	ПЦР
Грипп	+	+++	+	+	+
Парагрипп	+	РТГА	-	+	-
Аденовирусная инфекция	+	РТГА	-	-	-
Респираторно-синцитиальная инфекция	+	РНГА	-	+	-
Риновирусная инфекция	+	-	-	+	-
ТОРС	-	-	+	-	+

- тромбоциты, МНО, ПВ (при наличии геморрагического синдрома);
- микроскопия мокроты на КУБ (при подозрении на туберкулез);
- микроскопия толстой капли крови (для обнаружения малярийных плазмодиев – при лихорадке неясного генеза);
- рентгенография легких (при подозрении на пневмонию или бронхит);
- ЭКГ (при наличии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы);

**10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:** не проводится.

**10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- ОАК (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ);
- метод иммунофлюоресценции и серологическими реакциями;
- ИФА (исследования для установления этиологии болезни);
- вирусологическое исследование и ПЦР проводятся в лабораториях департамента Госсанэпиднадзора для определения этиологии гриппа и ОРВИ;
- микрореакция (сифилис);
- микроскопия кала (для обнаружения яиц гельминтов);
- ЭКГ.

**10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- тромбоциты, МНО, ПВ (при наличии геморрагического синдрома);
- микроскопия мокроты на КУБ (при подозрении на туберкулез);
- микроскопия толстой капли крови (для обнаружения малярийных плазмодиев – при лихорадке неясного генеза);
- пульсоксиметрия (для ранней диагностики респираторных нарушений);
- рентгенография легких (при подозрении на пневмонию или бронхит).

**10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:**

- сбор жалоб и анамнеза;

- тщательный эпидемиологический анамнез;
- физикальное обследование.

**11. Диагностические критерии постановки диагноза:**

**11.1 Жалобы и анамнез, в том числе эпидемиологический грипп [3]:**

- острое начало с развитием симптомов интоксикации в 1-е сутки, высокая лихорадка с ознобом;
- общая продолжительность лихорадочного периода 4–5 дней;
- головная боль с типичной локализацией в области лба, надбровных дуг, глазных яблок;
- слабость, адинамия;
- ноющие боли в костях, мышцах, вялость, «разбитость»;
- гиперестезия;

**Парагрипп:**

- начало болезни может быть постепенным;
- интоксикация выражена слабо;
- боли и першение в горле, заложенность носа, обильное отделяемое из носа, сухой «лающий кашель», осиплость голоса;
- в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции состояние больного ухудшается, повышается температура, нарастают явления интоксикации.

**Аденовирусная инфекция:**

- начало болезни острое;
- насморк и заложенность носа, затем присоединяются обильные слизистые выделения из носа;
- могут быть чувство першения или боли в горле, сухой кашель;
- явления конъюнктивита – боли в глазах, слезотечение.

**Респираторно-синцитиальная инфекция:**

- постепенное начало;
- субфебрильная температура;
- упорный кашель, сначала сухой, затем продуктивный, часто приступообразный;
- характерна одышка.

**Риновирусная инфекция:**

- умеренная интоксикация;
- начало острое;
- чихание, выделения из носа, затрудненное дыхание,

чувство саднения в горле, покашливание;

- недомогание, снижение аппетита, чувство тяжести в голове.

**ТОРС:**

- острое начало с ознобом, головной болью, болью в мышцах, общей слабостью, головокружением, повышением температуры тела, выделения из носа;
- боли в горле, гиперемия слизистой оболочки неба и задней стенки глотки, кашель;
- возможны тошнота, одно-двукратная рвота, боли в животе, жидкий стул;
- через 3–7 дней возможно повторное повышение температуры тела и появление упорного непродуктивного кашля, одышки, затрудненного дыхания.

**Эпидемиологический анамнез:**

- контакт с больными гриппом и ОРВИ (на работе, дома);
- сбор жалоб и анамнеза, в том числе эпидемиологического (контакт с больным и/или большим числом людей на службе, в общественном транспорте в период сезонного подъема ОРВИ и гриппа и т.п.);
- объективное обследование (визуальный осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, общая термометрия, измерение артериального давления, частоты пульса и дыхания, оценка мочевыделительной функции).

**11.2 Физикальное обследование:**

Объективные симптомы, характерные для гриппа и ОРВИ:

- повышение температуры тела;
- заложенность носа, нарушение носового дыхания, чихание, отделение слизи из носа (острый ринит);
- гиперемия слизистой ротоглотки, першение и сухость в горле, болезненность при глотании (острый фарингит);
- гиперемия и отечность миндалин, небных дужек, язычка, задней стенки глотки (острый тонзиллит);
- сухой лающий кашель, осиплость голоса (ларингит);
- саднение за грудиной, сухой кашель (трахеит);
- кашель (в начале заболевания сухой, через несколько дней влажный с увеличивающимся количеством мокроты); мокрота чаще имеет слизистый характер, на 2-й неделе может приобретать зеленоватый оттенок; кашель может сохраняться в течение 2 недель и дольше (до 1 месяца при аденовирусной и респираторно-синтициально-вирусной инфекциях).

Возбудители	Основные синдромы поражения дыхательных путей
Вирусы гриппа	Трахеит, ринофарингит, бронхит
Вирусы парагриппа	Ларингит, ринофарингит, ложный круп
Респираторно-синцитиальный вирус	Бронхит, бронхиолит
Аденовирусы	Фарингит, тонзиллит, ринит
Риновирусы	Ринит, ринофарингит
Коронавирусы человека	Ринофарингит, бронхит
Коронавирус ТОРС	Бронхит, бронхиолит, респираторный дистресс-синдром

Объективные симптомы, характерные для гриппа [3]:

- температура 38,5–39,5°C;
- частота пульса соответствует повышению температуры;
- дыхание учащено;
- умеренно выраженные катаральные явления (насморк, сухой кашель);
- гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева;
- при тяжелой форме: лихорадка, нарушение сознания, явления менингизма, одышка, геморрагическая сыпь, тахикардия, глухость сердечных тонов, слабость пульса, артериальная гипотензия, акроцианоз и цианоз;
- носовые кровотечения, геморрагическая сыпь на коже и слизистых вследствие развития ДВС-синдрома;
- признаки острой дыхательной недостаточности у больных тяжелым (особенно пандемическим) гриппом: приступообразный звонкий кашель, свистящее стридорозное дыхание, инспираторная одышка, исчезновение голоса, цианоз и акроцианоз, тахикардия, слабый пульс, ослабление тонов сердца, артериальная гипотония;
- признаки острой сосудистой недостаточности у больных тяжелым (особенно пандемическим) гриппом: снижение температуры тела, бледность кожных покровов, холодный липкий пот, адинамия с потерей сознания, цианоз и акроцианоз, тахикардия, слабый нитевидный пульс, глухость тонов сердца, артериальная гипотония, прекращение мочеотделения;
- признаки отека и набухания вещества мозга у больных тяжелым (особенно пандемическим) гриппом: психомоторное возбуждение и нарушение сознания, патологический тип дыхания, брадикардия, сменяющаяся тахикардией, гиперемия лица, рвота, не приносящая облегчения, судороги, очаговые неврологические знаки, менингеальные синдромы, лабильность артериального давления, гиперестезия, гиперкаузия;
- признаки отека легких у больных тяжелым (особенно пандемическим) гриппом: нарастание одышки и удушья, цианоз и акроцианоз, появление пенистой и кровянистой мокроты, снижение температуры тела, слабый частый пульс, множество сухих и влажных разнокалиберных хрипов в легких.

Критерии степени тяжести гриппа и ОРВИ (оцениваются по выраженности симптомов интоксикации):

Легкая степень – повышение температуры тела не более 38°C;

- умеренная головная боль; пульс менее 90 уд/мин;
- систолическое артериальное давление 115–120 мм рт.ст.;
- частота дыхания менее 24 в 1 мин.

Средняя степень – температура тела в пределах 38,1–40°C;

- выраженная головная боль;
- гиперестезия;
- пульс 90–120 уд./мин.;
- систолическое артериальное давление менее 110 мм рт.ст.;
- частота дыхания более 24 в 1 мин.

Тяжелая степень – острейшее начало, высокая температура (более 40°) с резко выраженными симптома-

ми интоксикации (сильной головной болью, ломотой во всем теле, бессонницей, бредом, анорексией, тошнотой, рвотой, менингеальными симптомами, иногда энцефалитическим синдромом);

- пульс более 120 уд./мин., слабого наполнения, нередко аритмичен;
- систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.;
- тоны сердца глухие;
- частота дыхания более 28 в 1 мин.

Очень тяжелая степень – молниеносное течение с бурно развивающимися симптомами интоксикации, с возможным развитием ОРДС, ДВС-синдрома.

### Диагностика ОДН [4]

Степень ОДН	Диагностические признаки
Первая	Жалобы на ощущение недостатка воздуха, беспокойство, эйфория. Кожа влажная, бледная, с легким акроцианозом. Нарастающая одышка (25–30 дыханий в минуту), умеренное повышение АД. РаО <sub>2</sub> снижено до 70 мм рт.ст., РаСО <sub>2</sub> повышено до 50 мм рт.ст.
Вторая	Бред, возбуждение, галлюцинации, профузный пот, цианоз, одышка (35–40 дыханий в минуту), тахикардия, артериальная гипертензия. РаО <sub>2</sub> снижено до 60 мм рт.ст., РаСО <sub>2</sub> повышено до 60 мм рт.ст.
Третья	Кома с клоническими и тоническими судорогами, зрачки широкие

### Диагностика ОРДС [4]

Период	Диагностические критерии
1. Скрытый или период действия этиологического фактора (длится около 24 часов)	Нет никаких клинических и рентгенологических проявлений. Может наблюдаться тахипноэ (число дыханий более 20 в минуту).
2. Начальных изменений (1–2 сутки)	Умеренно выраженная одышка, тахикардия. При аускультации легких выслушивается жесткое везикулярное дыхание и рассеянные сухие хрипы. На рентгенограмме легких отмечается усиление сосудистого рисунка, преимущественно в периферических отделах. Газовый состав крови без отклонений от нормы.
3. Выраженных клинических проявлений (3–10 сутки)	Выраженная одышка с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, выраженный диффузный цианоз. При аускультации сердца отмечается тахикардия и глухость сердечных тонов, значительно снижается артериальное давление. При перкуссии легких выявляется притупление перкуторного звука, аускультативно – жесткое дыхание. Появление влажных хрипов и крепитации указывает на появление жидкости в альвеолах (развитие альвеолярного отека легких). На рентгенограмме легких выявляется выраженный интерстициальный отек легких, а также двусторонние инфильтративные тени неправильной облаковидной формы, которые сливаются с корнем легких и друг с другом. Очень часто в краевых отделах средней и нижней долей на фоне усиленного сосудистого рисунка появляются очаговоподобные тени. При анализе газового состава крови отмечается значительное снижение парциального давления кислорода (менее 50 мм рт.ст. несмотря на ингаляции кислорода).
4. Терминальный (7–10 сутки и более)	Осмотр: выраженная одышка и цианоз; профузная потливость. Сердечно-сосудистая система: изменения со стороны ССС характеризуются развитием синдрома острого легочного сердца, резким падением артериального давления вплоть до коллапса. При аускультации сердца – тахикардия, глухость сердечных тонов (нередко аритмичной), расщепление и акцент 2 тона над легочной артерией. ЭКГ признаки – высокие шпилевые зубцы Р в отведениях 2, 3, aVL, V1-2, выраженное отклонение электрической оси сердца вправо. Рентгенологические признаки повышения давления в легочной артерии, выпячивание ее конуса.

Полиорганная недостаточность: характеризуется нарушением функции почек (олигоанурия, протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, повышение содержания в крови мочевины, креатинина), нарушением функции печени (желтушность кожных покровов и видимых слизистых, значительного повышения содержания в крови АЛТ, фруктозо-1-фосфатальдолазы, лактатдегидрогеназы), нарушением функций головного мозга (заторможенность, головная боль, головокружение, клинические признаки нарушения мозгового кровообращения и отека головного мозга).

#### Дифференциальная диагностика пневмоний вирусной и бактериальной этиологии [4]

Критерий	Специфическое гриппозное поражение легких	Бактериальное поражение легких
Патогенез	Поражение вирусом эндотелия сосудов	Развитие иммунодефицита
Сроки развития	Период разгара	Период разгара или реконвалесценции
Лихорадка	Одноволновая	Двухволновая
Воспаление	Распространенное	Очаговое
Клинический анализ крови	Лейкопения	Лейкоцитоз
Прогноз	Неблагоприятный	Относительно благоприятный

#### Критерии тяжелого течения пневмонии [4]

Клинико-инструментальные	Лабораторные
<p>Острая дыхательная недостаточность:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Частота дыхания &gt;30 в мин.</li> <li>СаО<sub>2</sub> &lt;90%</li> </ul> <p>Гипотензия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>систолическое АД &lt;90 мм рт.ст.</li> <li>диастолическое АД &lt;60 мм рт.ст.</li> </ul> <p>Двух- или многодолевое поражение легких</p> <p>Нарушение сознания</p> <p>Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)</p> <p>Анурия</p>	<p>Лейкопения (&lt;4×10<sup>9</sup>/л)</p> <p>Гипоксемия (РО<sub>2</sub> &lt;60 мм рт.ст.)</p> <p>Гемоглобин &lt;100 г/л</p> <p>Гематокрит &lt;30%</p> <p>Острая почечная недостаточность (креатинин крови &gt;176,7 мкмоль/л, азот мочевины &gt;7,0 ммоль/л)</p>

**Примечание:** при наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая.

#### 11.3 Лабораторные исследования:

- сбор жалоб и анамнеза, в том числе эпидемиологического (контакт с больным и/или большим числом людей на службе, в общественном транспорте в период сезонного подъема ОРВИ и гриппа и т.п.);
- объективное обследование (визуальный осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, общая термометрия, измерение артериального давления, частоты пульса и дыхания, оценка мочевыделительной функции).

#### Неспецифическая лабораторная диагностика:

Общий анализ крови:

- нормо-лейкопения (нормальные показатели лейкоцитов в крови: 4–9×10<sup>9</sup>/л);
- лимфоцитоз (нормальные показатели лимфоцитов в крови: 20–37%);
- моноцитоз (нормальные показатели моноцитов в крови: 1–11%);
- в случае присоединения бактериальной суперинфекции – лейкоцитоз и/или «сдвиг формулы влево» (нормальные показатели нейтрофилов в крови: палочкоядерные 1–6%; плазматические клетки – отсутствуют; сегментоядерные – 47–72%) [6];
- нормальные показатели эритроцитов (муж. 4,0–6,0×10<sup>12</sup>/л, жен. 3,9–4,7×10<sup>12</sup>/л), гемоглоби-

на (муж. 130–160 г/л, жен. 120–140 г/л), СОЭ (муж. 2–10 мм/ч, жен. 2–15 мм/ч.).

Специфическая лабораторная диагностика:

- положительные результаты иммунофлюоресценции и нарастание титра специфических антител в 4 и более раз в серологических реакциях (в парных сыворотках).

#### 11.4 Инструментальные исследования:

Рентгенография органов дыхания:

- признаки бронхита, пневмонии, отека легкого.

#### 11.5 Показания для консультации узких специалистов:

- невропатолога – при явлениях менингоэнцефалита;
- пульмонолога – при наличии признаков пневмонии;
- гематолога – при выраженных гематологических изменениях и геморрагическом синдроме;
- кардиолога – при присоединении симптомов миокардита, острой сердечно-сосудистой недостаточности;
- акушера-гинеколога – при развитии гриппа и ОРВИ на фоне беременности;
- консультация невролога при явлениях менингоэнцефалита;
- консультация пульмонолога при наличии признаков пневмонии;

- консультация гематолога при выраженных гематологических изменениях и геморрагическом синдроме;
- консультация акушера-гинеколога при развитии гриппа и ОРВИ на фоне беременности;
- консультация невропатолога при явлениях менингоэнцефалита;
- консультация пульмонолога при наличии признаков пневмонии;
- консультация гематолога при выраженных гематологических изменениях и геморрагическом синдроме;
- консультация акушера-гинеколога при развитии гриппа и ОРВИ на фоне беременности.

11.6 Дифференциальный диагноз [1]

Критерии дифференциальной диагностики острых респираторных вирусных инфекционных заболеваний [1]

Признаки	Пандемический грипп	Сезонный грипп	ТОРС	Парагрипп	Респираторно-синцитиальная инфекция	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция
Возбудитель	Вирус гриппа А (H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> )	Вирусы гриппа: 3 серотипа (А, В, С)	Коронавирус новой группы	Вирусы парагриппа: 5 серотипов (1–5)	Респираторно-синцитиальный вирус: 1 серотип	Аденовирусы: 49 серотипов (1–49)	Риновирусы: 114 серотипов (1–114)
Инкубационный период	1–7 сут., в среднем 3 сут.	От нескольких часов до 1,5 сут.	2–7 сут., иногда до 10 сут.	2–7 сут., чаще 3–4 сут.	3–6 сут.	4–14 сут.	23 сут.
Начало	Острое	Острое	Острое	Постепенное	Постепенное	Постепенное	Острое
Течение	Острое	Острое	Острое	Подострое	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное	Острое
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Интоксикация	Дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный, дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный
Выраженность интоксикации	Сильная	Сильная	Сильно выраженная	Слабая или умеренная	Умеренная или слабая	Умеренная	Слабая
Длительность интоксикации	7–12 сут.	2–5 сут.	5–10 сут.	1–3 сут.	2–7 сут.	8–10 сут.	1–2 сут.
Температура тела	38°C и выше	Чаще 39°C и выше, но может быть субфебрильная	38°C и выше	37–38°C, может длительно сохраняться	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная
Катаральные проявления	Отсутствуют	Умеренно выражены, присоединяются позднее	Умеренно выражены, экссудация слабая	Выражены с первого дня течения заболевания. Осиплость голоса	Выражены, постепенно нарастают	Сильно выражены с первого дня течения заболевания	Выражены с первого дня течения заболевания
Ринит	Отсутствует	Затруднение носового дыхания, заложенность носа. Серозные, слизистые или сукровичные выделения в 50% случаев	Возможен в начале заболевания	Затруднение носового дыхания, заложенность носа	Заложенность носа, необильно-серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое, резкое затруднение носового дыхания	Обильное серозное отделяемое, носовое дыхание затруднено или отсутствует

Кашель	Выраженный	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной, на 3 сут. влажный, до 7–10 сут. течения заболевания	Сухой, умеренно выраженный	Сухой, лающий может сохраняться длительное время (иногда до 12–21 сут.)	Сухой приступообразный (до 3 нед.), сопровождающийся болями за грудиной	Влажный	Сухой, першение в глотке
Изменения слизистых оболочек	Отсутствуют	Слизистая оболочка глотки и миндалин синюшная, умеренно гиперемирована; инъекция сосудов	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Слабая или умеренная гиперемия зева, мягкого неба, задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отечность, гиперплазия фолликул миндалин и задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек
Физикальные признаки поражения легких	Со 2–3-х сут. течения заболевания	Отсутствуют, при наличии бронхита – сухие рассеянные хрипы	С 3–5-х сут. течения заболевания часто выявляют признаки интерстициальной пневмонии	Отсутствуют	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырчатые хрипы, признаки пневмонии	Отсутствуют. При наличии бронхита – сухие, рассеянные хрипы	Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Нижний респираторный синдром	Трахеит	Бронхит, острый респираторный дистресс синдром	Ларингит, ложный круп выявляют крайне редко	Бронхит, бронхиолит, возможен бронхоспазм	Ринофарингоконъюнктивит или тонзиллит	Ринит
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Заднешейные, реже – подмышечные лимфатические лимфоузлы увеличены и умеренно болезненные	Отсутствует	Может быть полиаденит	Отсутствует
Увеличение печени и селезенки	Возможно	Отсутствует	Выявляют	Отсутствует	Симптомы токсического гепатита	Выражено	Отсутствует
Поражение глаз	Отсутствует	Инъекция сосудов склер	Редко	Отсутствует	Отсутствует	Конъюнктивит, кератоконъюнктивит	Инъекция сосудов склер, век, слезотечение, конъюнктивит
Поражение других органов	Диарея, возможно поражение печени, почек, лейко-, тромбоцитопения	Отсутствует	Часто в начале заболевания развивается диарея	Отсутствует	Отсутствует	Может быть экзантема, иногда диарея	Отсутствует

Примеры формулировки диагноза:  
 J11.0. Грипп, тяжелой степени тяжести. Осложнение:  
 Правосторонняя нижнедолевая пневмония.  
 J06 ОРВИ, легкой степени тяжести.  
 J04 ОРВИ. Острый ларингит и трахеит, средней степени тяжести.

**12. Показания для госпитализации:**

Экстренная госпитализация: в *инфекционный стационар* – в период эпидемического подъема заболеваемости до 4–5 дня от начала заболевания; в *профильные стационары* (в зависимости от осложнений) – после 4–5 дня от начала заболевания:

- больные с тяжелыми и осложненными формами гриппа и ОРВИ;
- пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, независимо от формы тяжести гриппа и ОРВИ;
- люди пожилого и старческого возраста со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа и ОРВИ;
- беременные, больные гриппом и ОРВИ, независимо от степени тяжести, в любом сроке беременности;
- беременные женщины сроком до 30 недель госпитализируются в инфекционный стационар;
- беременные женщины сроком более 30 недель – в роддом/перинатальный центр, а при наличии пневмонии – в пульмонологическое отделение.

**13. Цели лечения:** купирование интоксикации и катарального синдрома.

**14. Тактика лечения гриппа** [1, 7, 8, 9].

**14.1 Показания для госпитализации:**

**Показания к экстренной госпитализации:**  
 в *инфекционный стационар* – в период эпидемического подъема заболеваемости до 4–5 дня от начала заболевания;

в *профильные стационары* (в зависимости от осложнений) – после 4–5 дня от начала заболевания:

- больные с тяжелыми и осложненными формами гриппа и ОРВИ;
- пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, независимо от формы тяжести гриппа и ОРВИ;
- люди пожилого и старческого возраста со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа и ОРВИ;
- беременные, больные гриппом и ОРВИ, независимо от степени тяжести, в любом сроке беременности;
- беременные женщины сроком до 30 недель госпитализируются в инфекционный стационар;
- беременные женщины сроком более 30 недель – в роддом/перинатальный центр, а при наличии пневмонии – в пульмонологическое отделение.

**14.2 Немедикаментозное лечение:**

- режим постельный на период лихорадки с последующим расширением по мере купирования симптомов интоксикации;
- диета – легкоусвояемая пища и обильное питье.

**14.3 Медикаментозное лечение:**

**14.3.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:**

**Лечение гриппа** (назначать в первые 2–3 дня от начала заболевания):

**Противовирусные препараты, не относящиеся к ингибиторам нейраминидазы** (назначать в первые 2–3 дня от начала заболевания, один из нижеперечисленных):

- имидазол илэтанамидпептан-дионовой кислоты 90 мг в сутки в течение 5 дней;
- ремантадин – в 1 день – 100 мг × 3 раза, 2–3 день 100 мг × 2 раза, 4–5 день 100 мг × 1 раз;
- оксолиновая мазь 0,25% – смазывание носовых ходов с первых дней заболевания.

**Интерферон индукторы синтеза интерферонов** (назначать в первые 2–3 дня от начала заболевания):

- интерферон рекомбинантный альфа-2b 500 000 МЕ по 1 суппозиторию × 2 раза в сутки через 12 ч. ежедневно. Курс лечения: 5–10 дней;

Алгоритм ведения неосложненной гриппоподобной инфекции (ВОЗ, 2009)



**Примечание:** Факторы риска [5]: Для гриппа: переохлаждение, курение, контакт с больными гриппом (на работе, дома), эпидемия гриппа и других вирусов, осенне-зимняя сезонность, неблагоприятные жилищные условия (скученность, антисанитария и т.д.), воздействие неблагоприятных метеофакторов, хронические интеркуррентные заболевания сердца, сахарный диабет и др. Для ОРЗ: наличие очагов хронической инфекции (тонзиллит, ринофарингит, бронхит); простудные факторы (переохлаждение и др.).

- анаферон таблетка сублингвально 3 раза в сутки до 6 (до 5 дней).

**Лечение ОРВИ** (назначать в первые 2–3 дня от начала заболевания):

**Противовирусные препараты, не относящиеся к ингибиторам нейраминидазы:**

- имидазолил этанамидпептан-диононовой кислоты 90 мг в сутки в течение 5 дней;
- оксолиновая мазь 0,25% – смазывание носовых ходов с первых дней заболевания.

**Интерферон и индукторы синтеза интерферонов** (назначать в первые 2–3 дня от начала заболевания):

- интерферон рекомбинантный альфа-2b 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч. ежедневно. Курс лечения: 5–10 дней;
- анаферон сублингвально 3 раза в сутки до 6 дней.

**Патогенетическое и симптоматическое лечение** – по показаниям:

- дезинтоксикационная терапия: при легких и средних степенях тяжести процесса больным назначается обильное питье из расчета 20–40 мл/кг массы тела в сутки в виде чая, фруктовых и овощных соков, морсов, питьевой воды;
- жаропонижающие препараты (НПВП);
- сосудосуживающие назальные капли и спреи;
- противокашлевые и отхаркивающие средства.

**При развитии бактериальных осложнений** и невозможности госпитализации больного назначается антибактериальная терапия с включением полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов III–IV поколения, карбапенемов и фторхинолонов, при высокой вероятности стафилококковой этиологии осложнения антибиотиком выбора является ванкомицин.

**Перечень основных лекарственных средств:**

**Противовирусные препараты:**

- имидазолил этанамидпептан-диононовой кислоты 90 мг;
- ремантадин 50 мг;
- оксолиновая мазь назальная 0,25%.

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

**Интерферон и индукторы синтеза интерферонов:**

- интерферон рекомбинантный альфа-2b суппозитории ректальные 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ.
- тилорон 125 мг;
- анаферон сублингвальные.

**Нестероидные противовоспалительные препараты:**

- парацетамол 200 мг, 500 мг, 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки).

**Муколитические препараты:**

- амброксол 30 мг.

**При осложнениях (пневмония):**

- амоксициллин 500 мг, пероральная суспензия 250 мг/5 мл;
- амоксициллин + клавулановая кислота, таблетки, покрытые оболочкой 500 мг/125 мг, 875 мг/125 мг.

**14.3.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:**

Противовирусные препараты:

- осельтамивир 75 мг × 2 раза в сутки в течение 5 дней; при тяжелых формах по 150 мг × 2 раза в сутки в течение 10 дней;
- занамивир по 2 ингаляции (2×5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- имидазолил этанамидпептан-диононовой кислоты 90 мг в сутки в течение 5 дней;
- оксолиновая 0,25% – смазывание носовых ходов с первых дней заболевания.

**Интерферон и индукторы синтеза интерферонов** (назначать в первые 2–3 дня от начала заболевания):

- интерферон рекомбинантный альфа-2b 500 000 МЕ по 1 суппозиторию × 2 раза в сутки через 12 ч. ежедневно. Курс лечения: 5–10 дней;
- анаферон сублингвально 3 раза в сутки до 6 дней.

**Патогенетическое и симптоматическое лечение** – по показаниям:

- дезинтоксикационная терапия: при средних степенях тяжести процесса больным назначается обильное питье из расчета 40 мл/кг массы тела в сутки в виде чая, фруктовых и овощных соков, морсов, питьевой воды;
- при тяжелых формах – инфузионная терапия растворами: Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид, Натрия хлорида раствор сложный (Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид), Декстроза, Натрия хлорид.
- жаропонижающие препараты (НПВП);
- сосудосуживающие назальные капли и спреи;
- противокашлевые и отхаркивающие средства.

**При развитии бактериальных осложнений** назначается антибактериальная терапия с включением полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов III–IV поколения, карбапенемов и фторхинолонов, при высокой вероятности стафилококковой этиологии осложнения антибиотиком выбора является ванкомицин.

**Особые указания по противовирусной терапии у беременных** [4, 6]

Лечение должно быть начато как можно раньше: в течение 48 часов от начала заболевания.

При лечении не следует ожидать лабораторного подтверждения гриппа.

Осельтамивир – препарат выбора из группы ингибиторов нейраминидазы – 75 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 5 дней, при тяжелых/осложненных формах гриппа, доза может быть увеличена до 150 мг × 2 раза в день с продлением курса лечения до 10 дней.

Лечение противовирусными препаратами беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания при позднем их обращении необходимо проводить и в более поздние сроки.

При отсутствии осельтамивира или невозможности его применения по какой-либо причине можно использовать занамивир (порошок для ингаляций дозированный 5 мг/доза) [4] (начиная с 12-ой недели беременности) по 2 ингаляции (2×5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Применение антибактериальных препаратов у беременных возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для пло-

да. У госпитализированных пациенток выбор пути введения определяется тяжестью состояния и особенностями препарата: при нетяжелых инфекциях возможно пероральное назначение антибиотика, при тяжелом течении заболевания пациенты должны получать антибактериальный препарат внутривенно.

Рекомендуемые дозировки некоторых антибактериальных препаратов [4]:

- Амоксициллин/клавуланат – в/в по 1,2 г каждые 8 часов; внутрь по 1,0 2 раза в сутки или по 0,625 3 раза в сутки.
- Цефоперазон/сульбактам – по 1–2 г каждые 8–12 часов;
- Джозамицин по 1,0 2 раза в сутки;
- Цефтриаксон – по 1–2 г один раз в сутки в/в;
- Цефотаксим – по 1–2 г 2–3 раза в сутки в/в.

**14.3.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:** синдромная терапия угрожающих жизни состояний, оксигенотерапия.

#### 14.4 Другие виды лечения:

**14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:** не проводятся.

**14.4.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:**

##### Респираторная поддержка [4]

Лечение больных с тяжелой/осложненной формой гриппа должно включать в себя наряду с противовирусной и патогенетической терапией также назначение адекватной респираторной поддержки.

##### Ингаляции кислорода

**Показания:** больные с тяжелой/осложненной формой гриппа без выраженных респираторных нарушений или с умеренно выраженными респираторными нарушениями.

**Описание метода:** кислород ингалируют через маску или же носовой катетер со скоростью 5–7 литров в минуту, при необходимости увеличивая до 10 литров в минуту. Перед назначением ингаляции определяют  $SpO_2$  и в последующем через 10–15 минут повторно производят измерение. Положительный терапевтический эффект проявляется в повышении  $SpO_2$  на 2 и более процентов ( $PaO_2$  более 60 мм рт.ст.,  $SpO_2$  выше 92%).

##### Неинвазивная вентиляция легких

**Показания:**

- тахипноэ (более 25 движений в минуту) – не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$  мм рт.ст. либо  $PaO_2/FiO_2 < 300$ ;
- $PaCO_2 > 45$  мм рт.ст.;
- $pH < 7,35$ ; –  $Vt < 4$  мл/кг (дыхательный объем (мл)/масса тела (кг) больного); –  $SpO_2 < 92\%$ ;

**Абсолютные противопоказания:**

- отсутствие полной кооперации с больным (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.

**Описание метода:** неинвазивная масочная вентиляция легких, как правило, проводится в триггерных вспомогательных режимах, большинство из которых реализовано на многих современных аппаратах ИВЛ: Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP), Pressure Support Ventilation (PSV),

Proportional Assist Ventilation (PAV), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Рекомендуется сочетание неинвазивной вентиляции легких с назначением лекарственных средств через небулайзер. К таким лекарственным средствам можно отнести теплый физиологический раствор, ацетилцистеин, сальбутамол (2,5–5 мг в 5 мл физиологического раствора).

##### Искусственная вентиляция легких:

**Показания:**

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких;
- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики больного);
- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту) – не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$  мм рт.ст. либо  $PaO_2/FiO_2 < 200$ ;
- $PaCO_2 > 60$  мм рт.ст.;
- $pH < 7,25$ ;
- $Vt < 4$  мл/кг (дыхательный объем (мл)/масса тела (кг) больного);
- $SpO_2 < 92\%$ ;

##### Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- положение больного – с приподнятым головным концом кровати на 30°;
- удлинение фазы вдоха (Ti:e 1:1 – 1,5:1);
- инспираторная пауза («плато») не меньше 15% от длительности вдоха;
- Р пиковое  $< 35$  см вод.ст.;
- Р плато  $< 30$  см вод.ст.;
- уровень ПДКВ регулируется по величине  $SpO_2$  (минимально достаточно – 93%) и параметрам гемодинамики. Алгоритм: 5–8–10 см вод.ст.;
- возможно применение периодического раздувания легких (Sigh);
- если, несмотря на проводимые мероприятия,  $SpO_2$  ниже 93%, необходимо применение увеличенного  $FiO_2$  (до 0,6);
- если гипоксемия не поддается устранению традиционными и специальными методами ИВЛ, целесообразно использование пронального положения (прон-позиции) (до 12 ч./сут.);
- необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания при установлении минимального дыхательного объема, исключающего гипоксию (6 мл/кг идеальной массы тела).

##### Рекомендуемые значения анализируемых параметров:

- $PaO_2 (> 60$  мм рт.ст.);
- $PaCO_2 (35–45$  мм рт.ст.);
- $SpO_2 (> 93\%)$ ;
- $pH (> 7,25)$ ;
- $PvO_2 (> 30$  мм рт.ст.).

Безусловные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

- четкая положительная динамика по основному заболеванию;
- спонтанная дыхательная активность;

- достаточный мышечный тонус.

Дополнительные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

- отсутствие или значительный регресс воспалительных изменений в легких;
- отсутствие признаков SIRS (синдром системного воспалительного ответа);
- стабильная гемодинамика, ЧСС <120;
- адекватный диурез;
- компенсированные сдвиги гемостаза;
- при  $\text{FiO}_2$  не более 0,3 в течение суток  $\text{SpO}_2$  по пульсоксиметру не ниже 90%,  $\text{PaO}_2$  не ниже 80 мм рт.ст. ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  не менее 250);
- восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка.

**14.4.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи:** не проводятся.

**14.5 Хирургическое вмешательство:** не проводится.

**14.6 Профилактические мероприятия:**

Сезонная вакцинация против вируса гриппа.

Противоэпидемические мероприятия:

- изоляция больных,
- проветривание помещения, где находится больной,
- влажная уборка с использованием 0,5% раствор хлорамина,
- в медицинских учреждениях, аптеках, магазинах и других предприятиях сферы обслуживания персонал должен работать в масках,
- в палатах лечебных учреждений, врачебных кабинетах и коридорах поликлиник нужно систематически включать ультрафиолетовые лампы и осуществлять проветривание,
- для больных в поликлиниках организуются изолированные отсеки с отдельным входом с улицы и гардеробом.

**14.7 Дальнейшее ведение:** не проводится.

**15. Индикаторы эффективности лечения:**

- купирование признаков интоксикации и катарального синдрома;
- купирование симптомов осложнений (при их наличии).

### III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

**16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Кошеров Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, главный внештатный инфекционист МЗСР РК, высшая квалификационная категория.
- 2) Абуова Гульжан Наркеновна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия», и.о. профессора, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии.

3. Ким Антонина Аркадьевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии.
4. Имамбаева Гульсара Газизовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией АО «Медицинский университет Астана».
5. Колос Екатерина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии с курсом инфекционных болезней ФНПР и ДО АО «Медицинский университет Астана».
6. Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», врач – клинический фармаколог.

**17. Конфликт интересов:** отсутствует.

**18. Рецензенты:**

Баешева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук АО «Медицинский университет Астана» заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, главный внештатный детский инфекционист МЗСР РК.

**19. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список литературы**

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1056 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей. – 2011.
3. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. – Москва, изд-во НБЮ-ДИАМЕД, 2007. – С. 31–45.
4. Клинические рекомендации «Грипп у беременных». Москва, 2015 г.
5. Инфекционные и кожные заболевания / под ред. Николаса А. Буна, Ники Р. Колледжа, Брайана Р. Уолкера, Джона А.А. Хантера; пер. с англ. под ред. С.Г. Пака, А.А. Еровиченкова, Н.Г. Кочергина. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 296 с. – (Серия «Внутренние болезни по Дэвидсону» / под общ. ред. Н.А. Мухина). – Переводизд. Davidson's Principles and Practice of Medicine, 20th edition / Nicolas A. Boon, Nicki R. Colledge, Brain R. Walker, John A.A. Hunter (eds).
6. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований: Учебн. пособ. / Под ред. С.С. Вялова, С.А. Чорбинской. – 3-е изд. – М.: МЕД-пресс-информ, 2009. – 176 с.
7. Clinical management of human infection with pandemic (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) 2009: revised guidance. Geneva, World Health Organization.
8. Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. Rhinology. 2004 Dec; 42 (4): 207. Lund V.J., Grouin J.M., Eccles R. et al.
9. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Nonspecific Upper Respiratory Tract Infections in Adults: Background. Ann Intern Med. 2001; 134:490. Ralph Gonzales, John G. Bartlett, Richard E. Besser et al.

УДК 616.24-036.12-085.276

# Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия



**З.Р. Айсанов**<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, зав. отделом, Е.Н. Калманова<sup>2</sup> – к.м.н., доцент, О.Ю. Стулова<sup>1</sup> – зав. лабораторией

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) сегодня является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире (около 210 млн. больных, 3 млн. смертей (5% всех смертей) ежегодно). По некоторым прогнозам, к 2030 г. ХОБЛ займет 3-е место среди ведущих причин смертности [1–3].**

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, фенотип, ингибиторы фосфодиэстеразы-4.

Z.R. Aisanov, E.N. Kalmanova, O.Yu. Stulova

**Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations and current anti-inflammatory therapy**

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, phenotype, phosphodiesterase-4 inhibitors.

В течении ХОБЛ часто отмечают эпизоды клинической нестабильности, которые определяются как обострения. Прогрессирование заболевания в значительной степени связано с обострениями, которые в соответствии с GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) определяются как «события при естественном течении заболевания, которые характеризуются изменением базального уровня одышки, кашля и/или выделения мокроты, выходят за рамки межсубточных колебаний, возникают остро и могут потребовать изменения плановых назначений» [1].

Основными симптомами обострения являются появление или усиление одышки, кашля и/или отделения мокроты, а также изменение цвета и/или вязкости мокроты [4]. Тяжесть обострения может быть классифицирована

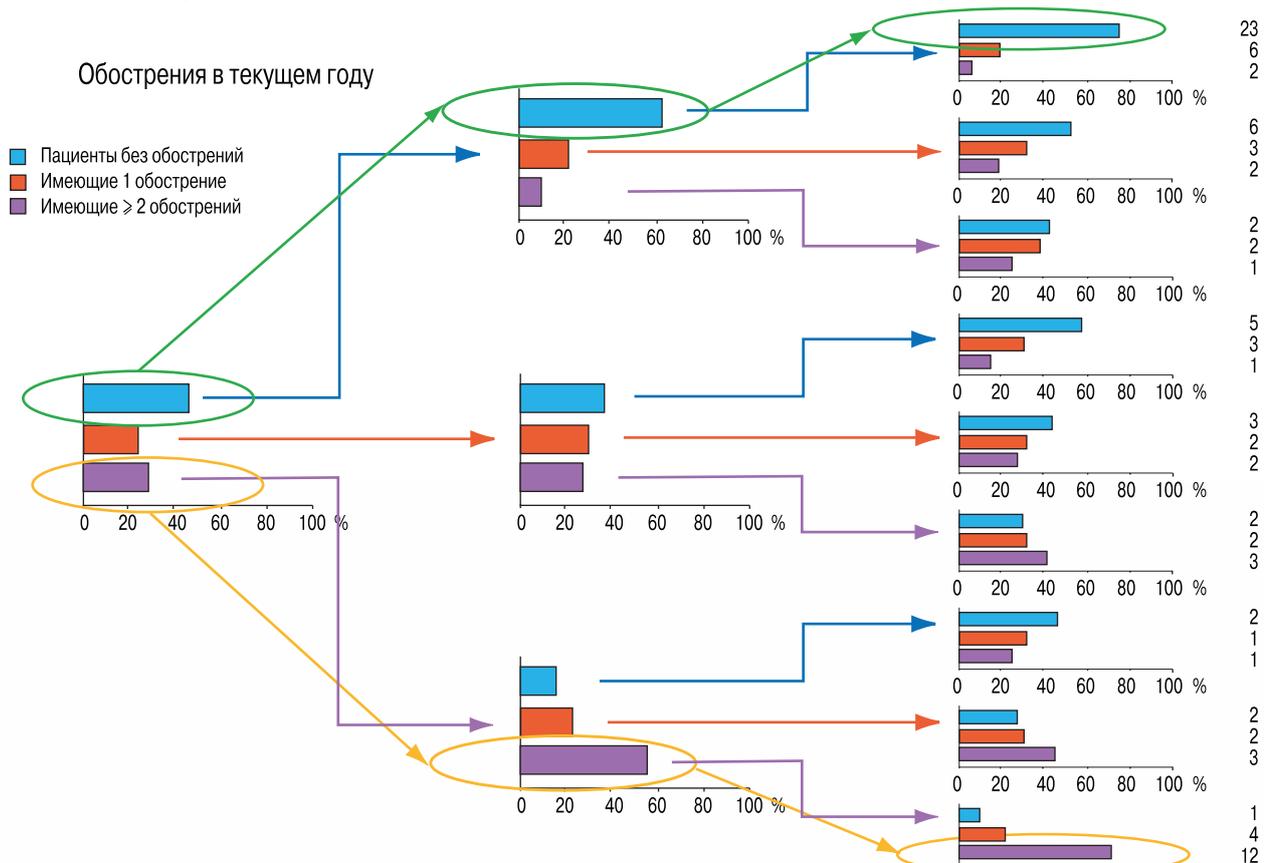
на основании изменения симптомов или применения препарата, обычно используемого для лечения обострений [5]. Обострения обычно связаны с бактериальными и/или вирусными инфекциями дыхательных путей и повышением уровня загрязненности воздуха [1] и сопровождаются увеличением уровня маркеров воспаления в дыхательных путях и системном кровотоке, а также повышением скорости падения легочной функции, которая наиболее выражена у пациентов с частыми обострениями. Процесс восстановления больного после тяжелого обострения может растянуться на период до нескольких недель [6–9].

## Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями

В соответствии с данными из различных источников считается,

что пациент, страдающий ХОБЛ, переносит в среднем от 1 до 4 обострений в год [10]. Однако среди больных ХОБЛ есть лица, которые вовсе не имеют обострений, и вместе с тем есть пациенты, течение болезни у которых характеризуется частыми обострениями.

В исследовании ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*) с участием 2138 пациентов [11], у 23% больных не отмечалось каких-либо обострений в течение 3 лет, в то время как 12% участников исследования демонстрировали  $\geq 2$  обострений в год в течение 3-летнего периода. Склонность к обострениям в течение всего периода исследования оставалась довольно стабильной характеристикой: около 60% пациентов, перенесших  $\geq 2$  обострений в 1-й год, продолжали иметь частые обо-



**Рисунок 1.** История предыдущих обострений – наиболее мощный фактор прогноза будущих эпизодов, независимо от стадии ХОБЛ (1679 пациентов завершили 3-летнее исследование). Проценты обозначают долю пациентов с отсутствием обострений, с 1 обострением, с  $\geq 2$  обострений [11]

стрения в течение 2-го года наблюдения. Из этих 60% больных ХОБЛ, которые демонстрировали частые обострения в течение 2 лет подряд, около 70% пациентов продолжали иметь частые обострения (рис. 1).

Учитывая стабильность такой характеристики, как количество перенесенных обострений в исследуемой популяции, можно было предположить, что она обусловлена индивидуальной склонностью (или восприимчивостью) к частым обострениям пациентов, формирующих эту популяцию [12, 13]. Эта особенность, а также высокий риск заболеваемости и смертности у данной группы пациентов [14–21], являются основанием для выделения отдельного фенотипа «с частыми обострениями» («*frequent exacerbator phenotype*»), или пациентов с ХОБЛ, склонных к частым обострениям. Предлагаемый условный пороговый уровень количества обострений, перенесенных в течение календарного года, который по-

зволял бы рассматривать пациента как склонного к частым обострениям, в разное время варьировался. В настоящее время к пациентам с ХОБЛ, склонным к частым обострениям, принято относить больных с  $\geq 2$  эпизодами обострений в течение календарного года [1, 11].

Важным критерием для выявления фенотипа с частыми обострениями, помимо регистрации  $\geq 2$  обострений в течение года, является то, что эти обострения должны быть разделены во времени периодом  $\geq 4$  нед. после окончания лечения предыдущего обострения или 6 нед. от начала предыдущего обострения – в тех случаях, когда его лечение не проводилось. Этот критерий используется для того, чтобы можно было разделить предыдущее обострение, лечение которого не принесло успеха, и новый эпизод ухудшения течения заболевания [12].

После окончательного выявления пациента с фенотипом частых повторных обострений необходим

поиск дополнительных факторов, влияющих на частоту эпизодов, таких как присутствие хронической бронхолегочной инфекции и/или наличие бронхоэктазов. Важным представляется использование современной противовоспалительной терапии наряду с антибактериальной в лечении этой категории пациентов.

### Факторы риска частых обострений

В настоящее время выделяются различные факторы риска, предрасполагающие к частым обострениям у больных ХОБЛ, главными среди них являются следующие [14–19]:

- возраст;
- тяжесть ХОБЛ (выраженная одышка, низкие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и парциального давления кислорода в артериальной крови – PaO<sub>2</sub>);
- история предыдущих обострений;

- выраженность воспаления (дыхательных путей и системного);
- бактериальная нагрузка (вне обострения);
- хроническая гиперсекреция;
- коморбидность и внелегочные проявления (сердечно-сосудистые заболевания, тревожные и депрессивные состояния, миопатии, рефлюксная болезнь).

Степень тяжести обструктивных нарушений (или их физиологического эквивалента – ограничения воздушного потока), несомненно, является одним из основных факторов, значимость которого хорошо известна [14, 16, 22–24]. Однако, хотя корреляционная связь между показателем ОФВ<sub>1</sub> и количеством обострений в течение года и существует, она характеризуется низким уровнем и отсутствием достоверности. Установлено, что около 40% пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (III–IV стадии) вовсе не имеют обострений, которые бы регистрировались за период наблюдения, в то время как около 20% больных со среднетяжелым течением ХОБЛ (II стадия) склонны демонстрировать частые обострения [14, 22]. Это является косвенным подтверждением того, что и другие факторы играют важную роль в возникновении частых эпизодов обострения заболевания. И среди этих факторов именно история предыдущих обострений, перенесенных пациентом, является главной и доминирующей причиной и косвенным подтверждением того, что формируется индивидуальная склонность к обострениям, которая будет определять в будущем специфику течения заболевания у конкретного пациента [14, 16, 19, 25–29].

#### Хроническая гиперсекреция

Среди различных факторов, определяющих частоту эпизодов обострения, именно наличие продуктивного кашля с выделением мокроты в наибольшей степени связано с высоким риском повтор-

ных обострений [25, 30]. Было показано, что отношение шансов (ОШ) развития обострения возрастало в 3,7 раз у пациентов с хроническим кашлем, сопровождающимся выделением мокроты. Это значительно выше, чем ОШ развития обострения для таких факторов, как табакокурение (ОШ – 1,01 на 1 ед. пачек/лет) и показатель ОФВ<sub>1</sub> (ОШ – 0,98). Была так же показана тесная взаимосвязь между хронической гиперсекрецией и наличием  $\geq 2$  обострений в предшествующий год (ОШ – 1,54) [10]. Кроме того, среди пациентов с частыми обострениями у 55% отмечался хронический кашель с мокротой, и только у 22% не было клинических проявлений гиперсекреции [25]. При этом риск госпитализаций был достоверно выше у пациентов с проявлениями хронической гиперсекреции. Связь между хронической гиперсекрецией и частыми обострениями была стабильной и не зависела от других факторов риска повторных обострений, таких как сниженный ОФВ<sub>1</sub>, возраст, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или активное табакокурение, что является подтверждением роли гиперсекреции как важнейшего среди маркеров обострения.

Одной из важных характеристик, с которыми связана гиперсекреция, является риск респираторной инфекции, и эта связь во многом объясняет появление частых обострений при гиперсекреции. То же самое можно сказать и о наличии бронхоэктазов, которые часто встречаются при различной степени тяжести течения ХОБЛ и связаны с гиперпродукцией мокроты, хронической инфекцией дыхательных путей и повторными обострениями [31, 32].

#### Частые повторные обострения

Долгое время обострения ХОБЛ рассматривались, как эпизоды клинической декомпенсации заболевания большей или меньшей продолжительности, чьи последствия ограничены продолжительностью самих эпизодов. Но сегодня извест-

но, что значительная часть пациентов не восстанавливаются после обострения полностью, и это является причиной последствий как легочного, так и системного характера. В случае частых повторных обострений эти последствия могут накапливаться и оказывать взаимный кумулятивный эффект.

Была показана тесная взаимосвязь между частотой обострений и снижением качества жизни, связанным со здоровьем (*health-related quality of life* – HRQL) [14, 16, 33–35], а также внелегочными проявлениями, такими как депрессия, миопатия, инфаркт миокарда и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [15, 29, 36]. Скорость снижения легочной функции у больных с частыми обострениями выше, чем у лиц с отсутствием повторных обострений, в среднем на 8 мл в год [37]. И наконец, как следствие всего вышеперечисленного было показано, что по мере возрастания частоты обострений повышается и риск летального исхода, независимо от исходной тяжести заболевания [16, 18].

Важным в понимании влияния частоты обострений ХОБЛ на течение заболевания и судьбу больного является недавно проведенное широкомасштабное когортное исследование в канадской провинции Квебек [38]. Исходно в него были включены 1 410 211 человек, которым в течение периода с 1990 по 2005 г. назначались какие-либо респираторные препараты. Исследуемую когорту, течение заболевания у которых анализировалось в течение 17-летнего периода, окончательно сформировали 73 106 пациентов, перенесших перед включением в исследование хотя бы 1 обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации.

Во время периода наблюдения было показано, что риск последующего обострения возрастает по мере увеличения их количества в анамнезе (рис. 2). Так, например, после 2-го тяжелого обострения риск возникновения следующего за ним (3-го) эпизода в 3 раза выше, чем после 1-го, а после 10-го эпизода риск возникновения следующего

за ним тяжелого обострения выше более чем в 25 раз, по сравнению с риском после 1-го обострения.

Вместе с тем время между следующими друг за другом тяжелыми обострениями стремительно сокращается с каждым новым эпизодом обострения (рис. 3). После 1-го обострения медиана времени до следующего эпизода составляет в среднем 5,4 года, а после 9-го этот временной показатель сокращается до уровня <4 мес. (т.е. приблизительно в 16 раз).

Риск летальности так же возрастает по мере увеличения количества перенесенных обострений (рис. 4). Так, к примеру, летальность после 2-го тяжелого обострения в 1,9 раз выше, чем после 1-го, в то время как после 10-го эпизода смертность еще более возрастает и превышает этот же показатель после 1-го тяжелого обострения в 4,5 раза. Эта тенденция прослеживалась четко, и представленные данные не зависели от других факторов, которые могли бы на них повлиять (возраст, пол, время года, наличие сопутствующих заболеваний).

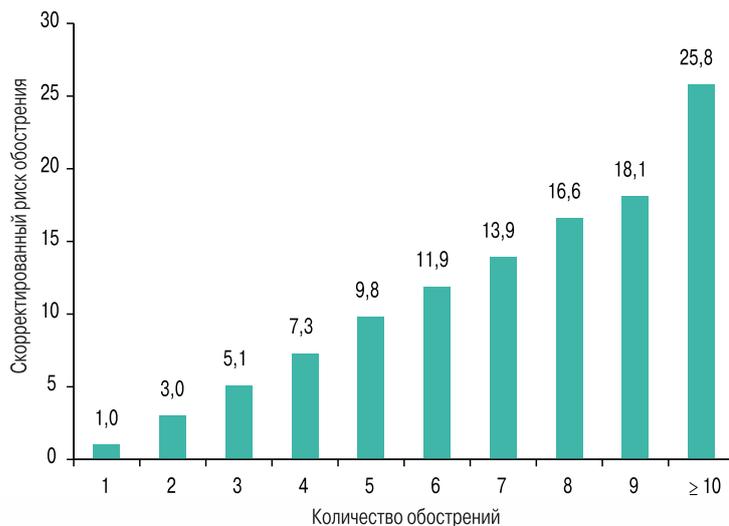
Таким образом, совершенно ясно, что больные ХОБЛ с частыми обострениями представляют собой особую группу пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности, требующих особого внимания и более интенсивного терапевтического подхода.

### Терапия пациентов с частыми обострениями и ингибиторы ФДЭ-4

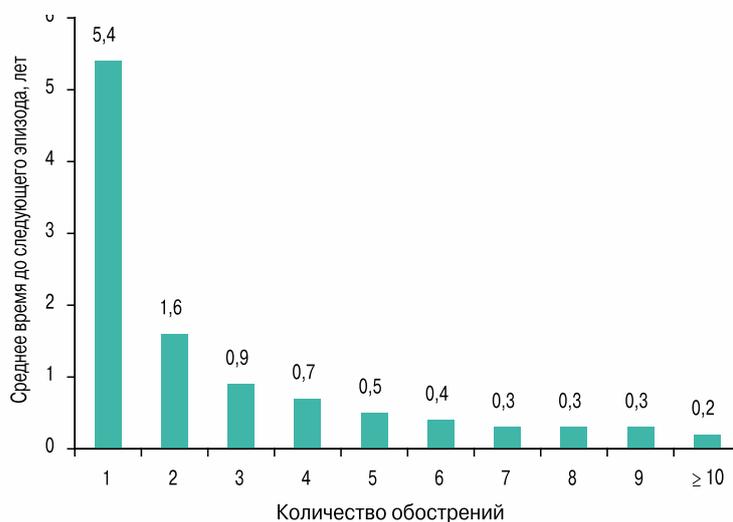
Способность влиять на частоту и выраженность обострений показали различные методы терапевтических вмешательств, такие как вакцинация против гриппа, прекращение табакокурения, фармакотерапия с использованием базисного применения длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА), длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ) и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [1].

### Влияние рофлумиласта на склонность к обострениям

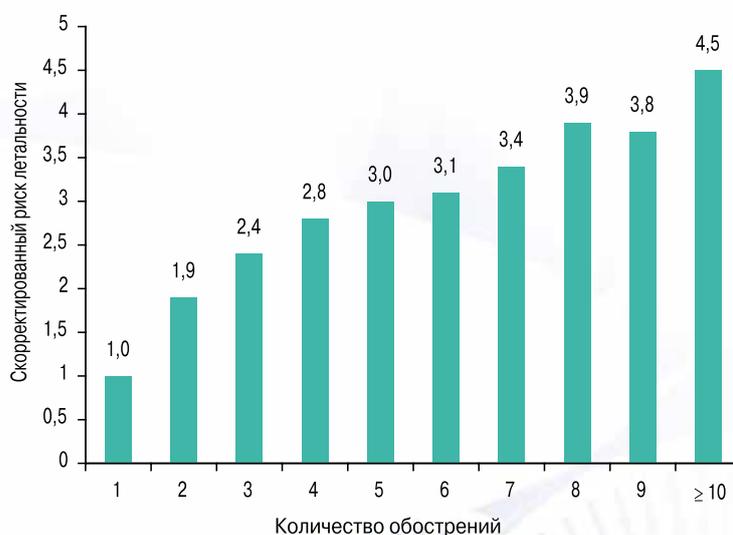
Рофлумиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа) является первым представителем принципиально нового класса препаратов, нацеленных на лечение специфичного для ХОБЛ воспаления. Анализ ранее проведенных исследований показал, что наибольшая эффективность рофлумиласта отмечается у пациентов с ХОБЛ



**Рисунок 2.** Связь между количеством перенесенных обострений и риском возникновения последующих эпизодов [38]



**Рисунок 3.** Взаимосвязь сокращения периода между обострениями и количества ранее перенесенных эпизодов обострения [38]



**Рисунок 4.** Зависимость риска летальности больных ХОБЛ от количества перенесенных обострений [38]

с клиническими проявлениями хронического бронхита и частыми обострениями. Было показано, что рофлумиласт клинически значительно снижает частоту обострений и достоверно улучшает показатели респираторной функции [39, 40]. Эффективность рофлумиласта проявлялась в большей степени у пациентов, получавших сопутствующую терапию ДДБА, ДДАХ и иГКС [41, 42].

Ключевым механизмом эффективности рофлумиласта является подавление воспаления в дыхательных путях, а также системного воспаления, что было показано как на животных моделях, так и у пациентов с ХОБЛ, и представляется наиболее важным в лечении больных с частыми обострениями [43].

В изменении представлений об эффективности рофлумила-

ста у больных ХОБЛ с фенотипом частых обострений важными представляются данные недавно опубликованного объединенного анализа 52-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований M2-124 и M2-125 с включением пациентов с ХОБЛ III и IV стадии с клиническими проявлениями хронического бронхита [44]. Основные результаты, полученные при проведении этих 2 похожих по своему дизайну исследований, были ранее подробно изложены в предшествующих публикациях [39]. Критерии включения основывались на данных ранее проведенных исследований, в которых было показано, что пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе лучше всего отвечают на терапию рофлумиластом.

### Общая характеристика пациентов

Суммарные данные пациентов, включенных в анализ, представлены в табл. 1. На основании данных анамнеза пациенты (n=3091) были рандомизированы следующим образом: 2261 (73%) – больные с нечастыми обострениями, 830 (27%) – с частыми обострениями ХОБЛ. Возраст пациентов составлял от 40 до 92 лет (в среднем – 63,8 лет); среди них мужчин было 76%. Средние показатели легочной функции в группах рофлумиласта и плацебо были сопоставимы (1,01 л (33,0%) и 1,02 л (33,4%) соответственно). Большинство (61% – в группе рофлумиласта и 64% – в группе плацебо) составляли больные ХОБЛ тяжелого течения (III степень по критериям GOLD). Сопутствующую терапию ДДБА после вступления в лечебный период в группе рофлумила-

Таблица 1. Объединенный анализ данных исследований M2-124 и M2-125 (общая характеристика пациентов)

Показатели	Объединенная популяция		Частые обострения		Нечастые обострения	
	Рофлумиласт, n=1537	Плацебо, n=1554	Рофлумиласт, n=1124	Плацебо, n=1137	Рофлумиласт, n=413	Плацебо, n=417
Возраст, лет	63,0±9,3	63,9±9,1	63,7±9,2	64,0±9,1	63,8±9,8	63,4±9,3
Мужчины, n (% курильщиков)	1150 (74,8)	1186 (76,3)	853 (75,9)	877 (77,1)	297 (71,9)	309 (74,1)
Курение, пачек/лет	48,4±25,2	46,9±23,3	49,0±25,0	47,0±23,4	46,6±25,8	46,6±23,1
Пред-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,0±0,4	1,0±0,4	1,0±0,4	1,0±0,4	1,0±0,4	1,0±0,3
Пост-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,1±0,4	1,1±0,4	1,1±0,4	1,1±0,4	1,1±0,4	1,1±0,4
Пред-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	33,0±10,3	33,4±10,6	32,7±10,3	33,8±10,3	33,9±10,4	32,1±11,1
Пост-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	42,3±11,2	42,0±10,9	41,8±11,0	42,1±10,8	43,5±11,6	41,6±11,2
Тяжесть ХОБЛ, n %						
тяжелая	943 (61,4)	989 (63,6)	697 (62,0)	750 (66,0)	246 (59,6)	239 (57,3)
очень тяжелая	463 (30,1)	440 (28,3)	336 (29,9)	289 (25,4)	127 (30,8)	151 (36,2)
Сопутствующая терапия ДДБА*	749 (48,7)	793 (51,0)	523 (46,5)	546 (48,0)	226 (54,7)	247 (59,2)
Сопутствующая терапия КДАХ**	588 (38,3)	616 (39,6)	443 (39,4)	448 (39,4)	145 (35,1)	168 (40,3)
Предшествующая терапия иГКС***	650 (42,3)	657 (42,3)	460 (40,9)	462 (40,6)	190 (46,0)	195 (46,8)

**Примечание:** ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; \* – включая терапию ДДБА и их комбинацию с иГКС; \*\* – включая терапию КДАХ и их комбинацию с КДБА; \*\*\* – включая терапию иГКС и их комбинации с ДДБА и КДБА.

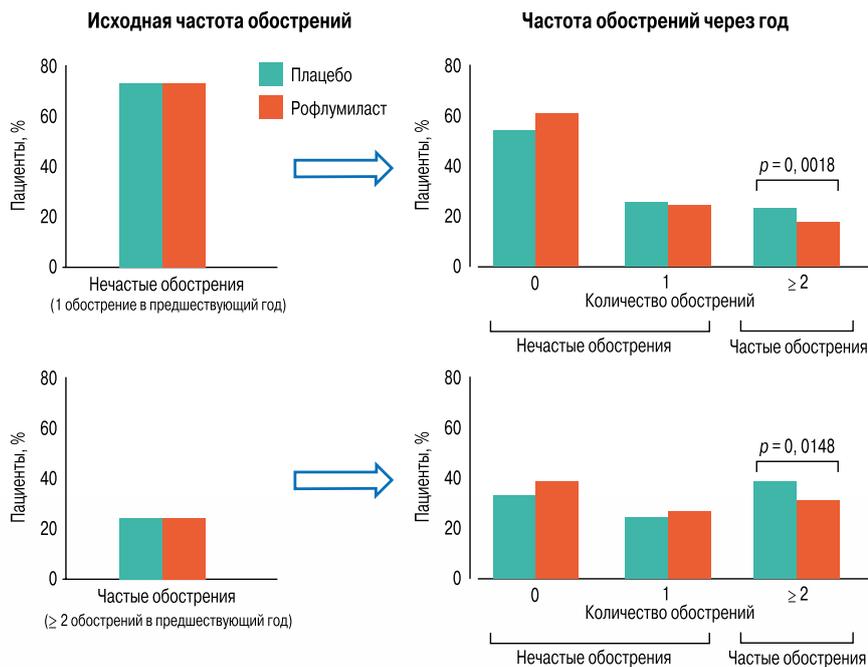
ста получали 49%, в группе плацебо – 51%, т.е. приблизительно половина больных; коротко действующие антихолинергические препараты (КДАХ) – 38% и 40% соответственно. Прием иГКС во время исследования не разрешался, но 42% в каждой из групп принимали их до включения в исследование. Следует отметить, что для пациентов с частыми обострениями в анамнезе была более характерна сопутствующая терапия ДДБА и прием иГКС до включения в исследование.

### Рофлумиласт и частота обострений

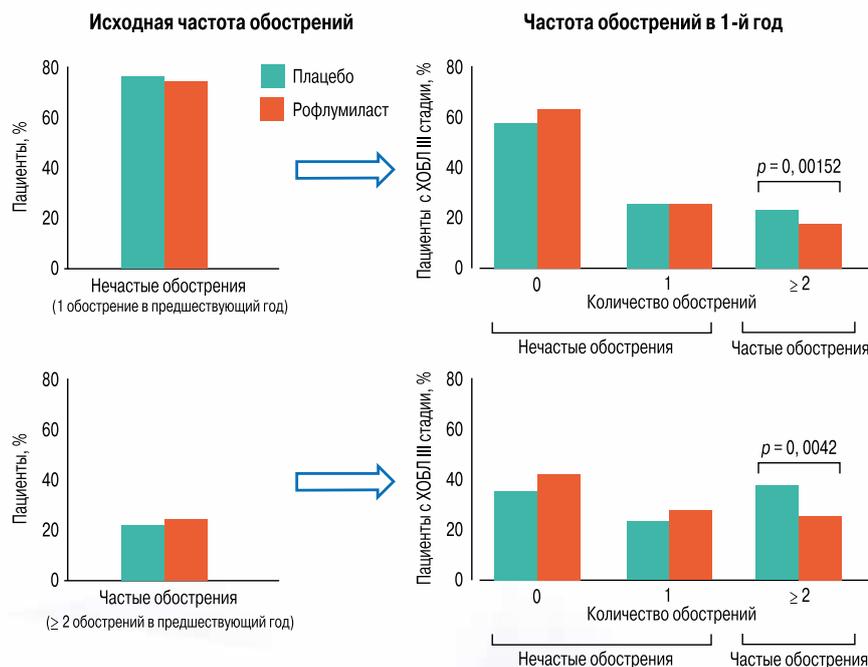
При проведении терапии рофлумиластом в течение 52 нед. у 32% пациентов с частыми обострениями в анамнезе по-прежнему сохранялись частые обострения, однако в группе плацебо процент пациентов с частыми обострениями был более высоким (40,8%). Риск сохранения частых обострений в группе рофлумиласта, по сравнению с плацебо, был достоверно ниже (относительный риск (ОР) – 0,799; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,67–0,96;  $p=0,0148$ ) (рис. 5). Среди пациентов с нечастыми обострениями в предшествующем году 17,5% и 22,9% в группах рофлумиласта и плацебо соответственно перешли в группу с частыми обострениями (ОР – 0,768, 95%-ный ДИ – 0,65–0,91;  $p=0,018$ ). Это означает, что риск перехода в группу пациентов с частыми обострениями достоверно ниже при лечении рофлумиластом.

Важным является то, что среди пациентов с исходно частыми обострениями при терапии рофлумиластом только у 3,4% в 1-й год отмечалось  $\geq 2$  тяжелых обострений (т.е. приводящих либо к госпитализации, либо к смерти), в то время как в группе плацебо таких пациентов было почти вдвое больше – 6,5% (ОР – 0,534; 95%-ный ДИ – 0,28, 1,00;  $p=0,0516$ ).

Кроме того, снижение числа пациентов с частыми обостре-



**Рисунок 5.** Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта в общей популяции больных ХОБЛ независимо от стадии

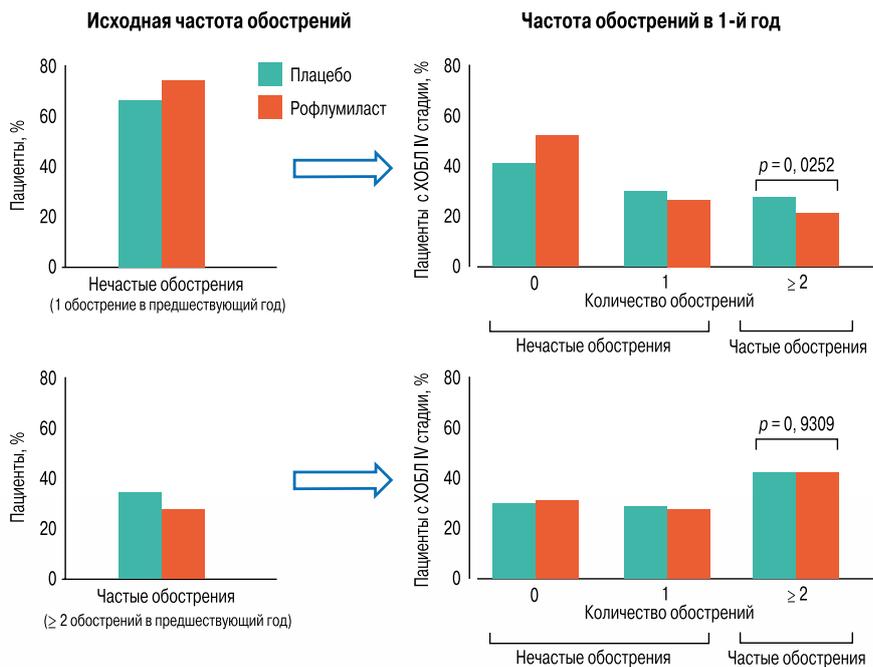


**Рисунок 6.** Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ III стадии

ниями в группе рофлумиласта не зависело от того, проводилась ли сопутствующая терапия ДДБА и предшествующее лечение иГКС (табл. 2).

При дополнительном анализе в соответствии со степенью тяжести ХОБЛ было показано, что среди больных с частыми обострениями и тяжелой обструкцией (III степень тяжести по критериям GOLD)

(группа рофлумиласта – 246 пациентов, плацебо – 239) значительно меньшее число пациентов, принимавших рофлумиласт – 65 (26,4%), по-прежнему демонстрировали частые обострения в 1-й год лечения, по сравнению с группой плацебо – 93 (38,9%) (ОР – 0,683; 95%-ный ДИ – 0,53, 0,89;  $p=0,0042$ ) (рис. 6). Среди больных с крайне тяжелой



**Рисунок 7.** Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ IV стадии

ХОБЛ (IV степень по критериям GOLD) и частыми обострениями в предшествующий год (группа рофлумиласта – 127 пациентов, плацебо – 151) количество пациентов с частыми обострениями после 1-го года лечения рофлумиластом составило 54 (42,5%), что незначительно отличалось от результатов группы пациентов, получавших в качестве терапии плацебо – 64 (42,4%) (OR – 1,012; 95%-ный ДИ – 0,77, 1,33; p=0,931) (рис. 7).

**Обсуждение результатов объединенного анализа**

В новых классификациях GOLD 2011 и 2013 гг., где впервые был реализован интегральный мультиин-

струментальный подход к оценке ХОБЛ, история предыдущих обострений служит ключевым критерием того, насколько высок риск развития новых обострений в будущем [1]. В соответствии с этой классификацией больные ХОБЛ с выраженной симптоматикой, тяжелой и крайне тяжелой обструкцией, ≥2 обострениями в анамнезе в течение предшествующего года классифицируются как пациенты с высоким риском развития обострений. Именно эта категория больных требует лечения, способного снизить частоту обострений.

Рофлумиласт ранее продемонстрировал способность снижать частоту обострений у больных с

бронхитическим типом ХОБЛ и частыми обострениями [39]. Однако результаты настоящего исследования показывают так же способность препарата изменять фенотип пациентов. Течение заболевания у больных ХОБЛ с частыми обострениями приобретает более стабильный характер. Под влиянием терапии происходит практическое переключение и модификация индивидуальных фенотипов пациентов, в результате чего они становятся менее склонными к частым эпизодам обострений.

Проведенный анализ в целом показал, что лечение рофлумиластом больных с клиническими проявлениями хронического бронхита и тяжелой степенью обструкции позволяло снижать показатель частоты обострений. Кроме того, рофлумиласт продемонстрировал способность снижать риск сохранения склонности к частым среднетяжелым и тяжелым обострениям в 1-й год на 20% по сравнению с плацебо (OR – 0,799; p=0,0148), независимо от сопутствующей терапии ДДБА и предшествующего приема иГКС.

**Различия с результатами ECLIPSE**

В то же время большинство пациентов с нечастыми обострениями, принимавших плацебо (77,1%), так и оставались не склонными к частым обострениям во время лечебного периода. Однако большинство пациентов

**Таблица 2. Частота обострений ХОБЛ в 1-й год у пациентов с частыми обострениями в анамнезе (стратификация по использованию сопутствующей терапии иГКС и ДДБА)**

Сопутствующая терапия	Частота обострений в 1-й год, %					
	Нечастые обострения (0–1 обострение)			Частые обострения (≥2 обострений)		
	Рофлумиласт	Плацебо	p	Рофлумиласт	Плацебо	p
ДДБА						
Да	66,8	58,7	0,0073*	33,2	41,3	0,0764
Нет	69,6	60,0	0,0891	30,5	40,0	0,0998
иГКС						
Да	61,1	55,9	0,0046*	38,9	44,1	0,2950
Нет	74,0	62,2	0,1032	26,0	37,8	0,0191*

**Примечание:** \* – значения статистически достоверны.

с частыми обострениями (59,2%), принимавших плацебо не демонстрировали склонности к частым эпизодам, несмотря на отсутствие активной терапии (рис. 2). Эти данные в некоторой степени похожи на результаты, недавно полученные в исследовании ECLIPSE, когда >80% пациентов с нечастыми обострениями и около 60% – с частыми не меняли свою исходную склонность к обострениям в течение 1-го года, подтверждая концепцию о стабильности этих фенотипов (особенно фенотипа больных ХОБЛ с нечастыми обострениями).

Тем не менее необходимо отметить, что в исследовании ECLIPSE около 40% пациентов с частыми обострениями перешли в группу с нечастыми обострениями в течение 1 года, что очень похоже на результаты, полученные в ходе настоящего исследования. Это подчеркивает, что на склонность к обострениям может влиять такой фактор (важность которого неоднократно подтверждалась, но он по-прежнему недооценивается), как регулярное ведение и тщательное наблюдение за пациентами в условиях клинического исследования.

Однако некоторое различие в результатах, полученных при проведении настоящего исследования и исследования ECLIPSE, могут объясняться следующими различиями в дизайне исследований:

- наличие групп активного вмешательства и плацебо в данном исследовании и отсутствие таковых в исследовании ECLIPSE;
- частое (каждые 4–8 нед.) мониторингирование пациентов в данном плацебо-контролируемом исследовании, в то время как визиты пациентов в исследовании ECLIPSE осуществлялись каждые 3–6 мес.;
- в отличие от ECLIPSE, в исследовании с рофлумиластом включались только больные ХОБЛ, перенесшие  $\geq 1$  обострения в год, предшествующий исследованию.

Все вышеперечисленное говорит о том, что различие в результатах объясняется тем, что в исследовании включались, по сути, разные популяции больных ХОБЛ.

Важность результатов настоящего анализа состоит в том, что было показано, как противовоспалительный эффект рофлумиласта, влияя на частоту обострений, стабилизирует течение заболевания, что представляется клинически значимым с точки зрения, как пациентов, так и врачей.

Лечение больных ХОБЛ в обозримом будущем должно базироваться на достижении 2 основных целей: скорейшем воздействии на симптомы заболевания и одновременном снижении будущих рисков [1, 45]. Рофлумиласт, способный оказывать влияние на частоту обострений, может также снижать будущие риски, независимо от способности влиять на текущую симптоматику.

Количество больных с IV стадией ХОБЛ и частыми обострениями, включенных в исследование, было относительно небольшим (рофлумиласт – 127, плацебо – 151), поэтому к результатам о недостаточной эффективности рофлумиласта в отношении влияния на частоту обострений у больных этой подгруппы следует подходить с осторожностью ввиду ее малочисленности. Тем не менее данные результаты в какой-то степени подтверждают тезис о необходимости вмешательства на более ранних стадиях заболевания с целью снижения будущих рисков [46].

В настоящее время установлено, что больные ХОБЛ с легкой и среднетяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции могут переносить частые обострения. И эти пациенты рассматриваются как больные с «активной», но не «тяжелой» формой ХОБЛ [47]. Пациенты с частыми обострениями выделяются в особый фенотип [48], отражающий высокий уровень активности заболевания, независимый от тяжести, базирующийся на показателе ОФВ<sub>1</sub>. В ис-

следовании ECLIPSE было показано, что 22% больных со II стадией ХОБЛ страдали частыми обострениями [48]. Это подчеркивает необходимость проведения в будущем исследований пациентов с ранними стадиями заболевания с целью изучения эффективности раннего вмешательства для предотвращения обострений.

Среди побочных эффектов, которые ранее неоднократно были описаны [39, 41], следует отметить, что частота встречаемости пневмонии не отличалась в обеих группах. Учитывая повышенный риск развития пневмонии при использовании иГКС [49], эти данные представляются значимыми при выборе противовоспалительных препаратов, особенно у больных ХОБЛ, склонных к частым обострениям.

Некоторым ограничением настоящего анализа можно считать данные по количеству обострений, перенесенных в предшествующий исследованию год, т.к. они базируются на записях в амбулаторных картах и опросах больных. В связи с этим некоторые обострения могут быть не зарегистрированы и упущены, особенно, если они не приводили к госпитализации. Однако если подобная недооценка истории обострений и имела место, то была одинаковой в сравниваемых группах. Кроме того, настоящий анализ показал, что история предшествующих исследованию обострений хорошо прогнозирует количество обострений в исследуемый период, подтверждая, что данный метод сбора информации достаточно надежен [48, 50].

В заключение необходимо отметить, что результаты объединенного анализа 2 исследований впервые показали способность противовоспалительной терапии рофлумиластом коренным образом модифицировать течение заболевания (или фенотип) больных ХОБЛ в отношении обострений, перевода пациентов, склонных к частым обострениям, в категорию пациентов с более стабильным течением заболевания. ■

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2013. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf).
2. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fact Sheet. 2012. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315).
3. Celli B.R., Macnee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 932–946.
4. Donaldson G.C., Wedzicha J.A. COPD exacerbations. 1: Epidemiology. *Thorax* 2006; 61 (2): 164–168.
5. Pauwels R., Calverley P., Buist A.S. et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir. Med.* 2004; 98 (2): 99–107.
6. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1608–1613.
7. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 71–78.
8. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796.
9. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 527–534.
10. Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C. et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495–501.
11. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
12. Soler-Cataluna J.J., Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD* 2010; 7: 276–284.
13. Tashkin D.P. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a distinct phenotype? *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1183–1184.
14. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
15. Quint J.K., Baghai-Ravary R., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 53–60.
16. Soler J.J., Sanchez L., Roman P. et al. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir. Med.* 2004; 98: 318–329.
17. Soler J.J., Sanchez L., Latorre M. et al. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch. Bronconeumol.* 2001; 37: 375–381.
18. Soler-Cataluña J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
19. Esteban C., Quintana J.M., Aburto M. et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23: 1829–1834.
20. Soler-Cataluña J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez L. et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103: 692–699.
21. Alfageme I., Reyes N., Merino M. et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2010; 7: 135–145.
22. Dewan N.A., Rafique S., Kanwar B. et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome. *Chest* 2000; 117: 662–671.
23. Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–120.
24. Miravittles M., Marin A., Monso E. et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD. *Respir. Res.* 2010; 11: 58.
25. Burchell P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975–982.
26. Patel I.S., Seemungal T.A.R., Wiks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759–764.
27. Tumkaya M., Atis S., Ozge C. et al. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 729–737.
28. Wan E.S., DeMeo D.L., Hersh C.P. et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2011; 105: 588–594.
29. Decramer M., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 417–423.
30. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2010; 137: 1091–1097.
31. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1118–1128.

32. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluña J.J., Donat Y. et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2011; 140: 1130–1137.
33. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M.A. et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 400–407.
34. Bourbeau J., Ford G., Zackon H. et al. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 907–913.
35. Doll H., Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 345–363.
36. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2010; 137: 1091–1097.
37. Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–120.
38. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67: 957–963.
39. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374 (9691): 685–694.
40. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374 (9691): 695–703.
41. Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M. et al. Roflumilast with long-acting beta-2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (3): 553–560.
42. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
43. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M. et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62 (12): 1081–1087.
44. Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Efficacy of roflumilast in the chronic obstructive pulmonary disease frequent exacerbator phenotype (e-publication on <http://journal.publications.chestnet.org>).
45. Postma D., Anzueto A., Calverley P. et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 205–209.
46. Rabe K.F., Wedzicha J.A. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378 (9795): 1038–1047.
47. Agusti A., Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 507–513.
48. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138.
49. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 219–229.
50. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 501–507.

*Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», 1/2013 г., стр. 68–76.*

# Аспекты эффективности антибиотиков



С.В. Яковлев<sup>1</sup>, Е.В. Довгань<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Смоленская областная клиническая больница, г. Смоленск

<sup>3</sup> Институт клинической фармакологии, г. Смоленск

**В связи с ростом антибиотикорезистентности, ставшей в последние годы глобальной проблемой, и отсутствием новых antimикробных 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 антибиотики 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.

С. 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.

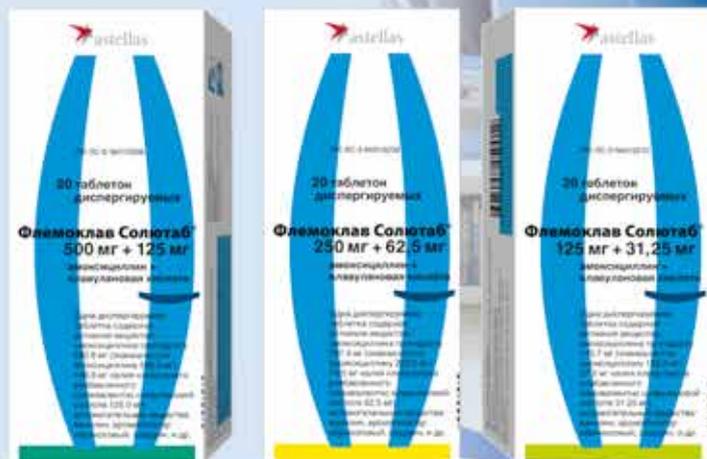
По данным обзора, подготовленного в рамках Cochrane Collaboration [4] и основанного на анализе результатов шести исследований с включением 4331 ребенка с тяжелой пневмонией без гипоксемии, не было выявлено различий при сравнении групп детей, получавших антибиотики per os (амоксициллин или ко-тримоксазол), 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 ре-

цидивов 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, краниальным невритом и радикулитом.

Эффективность антибиотиков для приема внутрь показана и при лечении ряда социально значимых заболеваний. Так, при проведении P. Flourde 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 це-

# 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. Редко: 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, холестистит; рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз), дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезно-септицемия, менингит, сепсис, профилактика эндокардита. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** 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, лимфоплейоз. Беременность и период лактации. Противопоказан детям до 3 месяцев. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Антациды, туклозамин, слабительные лекарственные средства, аминогликозиды 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 ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. 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.

фиксима составила 98% (118/121), а цефтриаксона – 100% (63/63). Терапия цефиксимом обеспечивала эрадикацию всех штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, имеющих плазмиды, обуславливающие устойчивость к тетрациклинам 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 Со-

лютаб 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 подвержена значительно меньшим индивидуальным колебаниям. 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-лактамазо-продуцирующими 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: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и диспергируемые таблетки. 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 инфекциях 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. эффективность, 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) Clin Pediatr 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.: ПРЭ100 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 амоксициллина 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 Afosamycin – das bessere Antibiotika monitor 2004; 4. [http://www.antibiotikamonitor.at/4\\_04/4\\_04\\_1him](http://www.antibiotikamonitor.at/4_04/4_04_1him).

УДК 616.24-002-085

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

С.А. Рачина<sup>1</sup>, Р.С. Козлов<sup>1,2</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>3</sup>, А.А. Бобылев<sup>1,4</sup>, О.Д. Барашко<sup>5</sup><sup>1</sup>Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, РФ<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск<sup>3</sup>Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск<sup>4</sup>Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск<sup>5</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», г. Смоленск

**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.**

**Ключевые слова:** тяжелая внебольничная пневмония, этиология, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

This article is a review of modern views on etiology of severe community-acquired pneumonia, resistance to antibiotics and key bacterial agents. We observe recommendations on antibiotic choose in different situations in adults. We provide descriptions of several clinical cases of severe pneumonia, caused by different bacterial agents.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, etiology, resistance to antibiotics, antibacterial treatment.

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  $\geq 18$  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 метициллино-резистентным 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

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

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 вирус), метапневмовирус и бокавирус человека [14]. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят 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, использовавшихся 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  $\beta$ -лактамам АМП, в первую очередь пенициллинам и рост устойчивости к макролидам [15]. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к тетрациклинам 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 аминопенициллинам 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 рези-

стентности, 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 аминопенициллинам, который чаще всего обусловлен продукцией  $\beta$ -лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАСИП, уровень устойчивости к аминопенициллинам 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 аминопенициллинам (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 ( $\leq 3$  мес.) терапия  $\beta$ -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.

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 ПеГАСИ, 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.);

### Рекомендации по АБТ тяжелой ВП

Лечение пациентов с ТВП на 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 АБТ тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа – таблица 4 [21, 22].

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей

Таблица 4. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии ТВП

#### Пациенты без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*<sup>1</sup> и аспирации

Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в  
или  
Моксифлоксацин, левифлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в

#### Пациенты с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*<sup>1</sup>

Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + цiproфлоксацин или левифлоксацин в/в<sup>2</sup>  
или  
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения<sup>3</sup> в/в + азитромицин или кларитромицин в/в  
или  
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения<sup>3</sup> в/в + моксифлоксацин или левифлоксацин в/в

#### 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<sup>4</sup> внутрь или занамивир ингаляционно

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

<sup>2</sup> левифлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки

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

<sup>4</sup> у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру

(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 ТВВП без дополнительных 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 ТВВП [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* препарата-

ми выбора являются β-лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином 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 цефалоспорины 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 ТВВП не рекомендуется ввиду ожидаемой низкой распространенности возбудителя в РФ.

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

С целью этиологической диагностики ТВВП 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 провести 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 со-

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

Возбудитель	Препараты выбора <sup>1</sup>	Альтернативные препараты <sup>1</sup>
<i>S. pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон ФХ: – Левофлоксацин – Моксифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы	ЦС: – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон ФХ: – Моксифлоксацин – Левофлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H. influenzae</i>	ИЗП: – Амоксициллин/клавуланат – Ампициллин/сульбактам ЦС: – Цефепим – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон ФХ: – Левофлоксацин – Моксифлоксацин	Карбапенемы: – Имипенем – Меропенем – Эртапенем
<i>S. aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: – Амоксициллин/клавуланат – Ампициллин/сульбактам	ФХ: – Левофлоксацин – Моксифлоксацин Линезолид
<i>S. aureus</i> метициллино-резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин <sup>2</sup>
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин ± Рифампицин Доксициклин ± Рифампицин	Азитромицин ± Рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС-)	ЦС: – Цефепим – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон	Карбапенемы: – Имипенем – Меропенем – Эртапенем ФХ: – Левофлоксацин – 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 Левофлоксацин

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

стояния 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 недо-

статочности (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-гнойной мокротой, чувство нехватки воздуха, резкую слабость.

**Анамнез заболевания.** Заболел остро, самочувствие ухудшилось вечером накануне госпитализации, когда резко повысилась температура тела до  $40^{\circ}\text{C}$ , 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 обструк-

тивной 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  $40,2^{\circ}\text{C}$  (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту,  $\text{SpO}_2$  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. Мочевыделение 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 экспрестесты 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



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

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

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, ампициллину, 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 при-

знаков 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  $39,5^{\circ}\text{C}$ , интенсивные боли в грудной клетке при кашле.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным 8 дней, когда появились слабость, утомляемость, потливость, повысилась температура тела до  $37,5^{\circ}\text{C}$ . 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 исключени-

ем 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  $39,4^{\circ}\text{C}$  (аксиллярная), ЧДД 30 в минуту,  $\text{SpO}_2$  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:  $10 \times 9 \times 8$  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 результатов обращали на себя внимание лейкоцитоз  $14 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (1%), гипопроteinемия 52 г/л с уменьшением уровня альбумина до 40% и увеличением  $\gamma$ -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 показателей общего и биохимического анализов крови, а также уменьшению инфильтрации с обеих сторон при контрольном рентгенологическом



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

исследовании, выполненном через 14 дней с момента поступления.

#### Случай №3

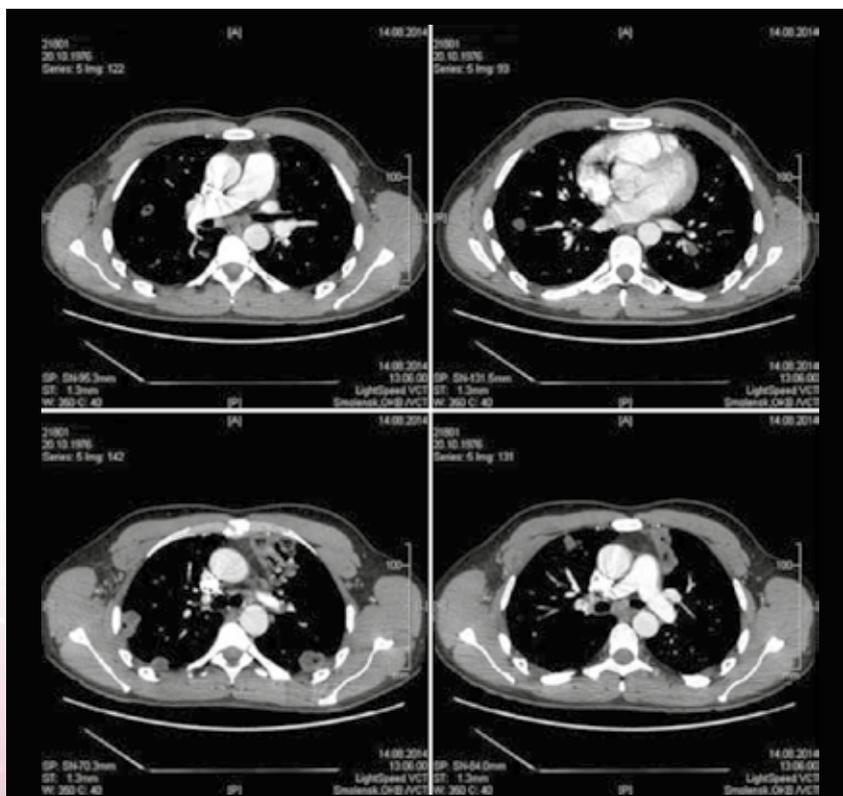
Пациент Г., 27 лет, доставлен машиной скорой помощи в приемное отделение многопрофильного стационара 07.05.2015 с жалобами на слабость, боль в животе, повышение температуры тела до  $39^{\circ}\text{C}$ , одышку при незначительной физической нагрузке, кровохарканье, боли в нижних конечностях.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным 5 дней, когда появились температура тела до  $37^{\circ}\text{C}$

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  $39^{\circ}\text{C}$  (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту,  $\text{SpO}_2$  78% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, тахикардия (ЧСС 110 в



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

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: лей-



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

копения ( $3,6 \times 10^9/\text{л}$ ), сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (миелоциты – 2%, юные – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные – 67%), тромбоцитопения ( $15 \times 10^9/\text{л}$ ), гипопроteinемия (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, азитромицин 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, некогеглируемой инфузионной терапией, начато введение дофамина, в 6<sup>05</sup> 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  $10^4$  КОЕ/мл (чувствительна к амикацину, амоксицилину/клавуланату, цефатаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, эртапимеу гентамицину, имипенему; резистентна к ампициллину) и *S. aureus*  $10^4$  КОЕ/мл (чувствительный к цефокситину, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, триметоприму/сульфаметоксазолу). При бактериологическом исследовании крови в двух флаконах выявлен рост *K. pneumoniae* с аналогичным исследованием мокроты профилем чувствительности к АМП. ■

## Список литературы

1. Заболеваемость населения России в 2012 году. Статистические материалы. Москва, 2013.
2. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Синопальникова, Р.С. Козлова. – М: Премьер МТ, Наш Город, 2007. – С. 295–333.
3. Slihl W.I., Marne T.J. Severe Community-Acquired Pneumonia. Crit Care Clin 2013; 29: 563–601.
4. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 717–23.
5. Mortensen E.M., Coley C.M., Singer D.E., et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. Arch Intern Med 2002; 162: 1059–64.
6. Tejerina E., Frutos V., Restrepo M.I., et al. Prognosis factors and outcome of community-acquired pneumonia needing mechanical ventilation. J Crit Care 2005; 20: 56–65.
7. Marrie T.J., Carriere K.C., Jin Y., et al. Factors associated with death among adults <55 years of age hospitalized for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36 (4): 413–21.
8. Ewig S., Woodhead M., Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2011; 37: 214–223.
9. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Doi: 10.1007/s10096-014-2067-1.
10. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2010; Doi: 10.1136/thx.2009.129502.
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., и соавт. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. Пульмонология 2011; 1: 5–18.

Полный список литературы находится в редакции

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

Впервые опубликовано в журнале «Архивъ внутренней медицины», №3 (23), 2015 г., стр. 63–74.

УДК 616.24-008.41:615.32

# Применение экстракта листьев плюща в педиатрической практике



**Ю.В. Марушко**, Т.В. Иовица, Т.В. Марушко  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

**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.**

**Ключевые слова:** экстракт листьев плюща, кашель, дети.

Iu. V. Marushko, T. V. Iovitsa, T. V. Marushko  
National Bogomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

## Using ivy leaf extract in pediatric patients

Symptomatic and pathogenetic therapy of cough in children with acute respiratory diseases occupies an important place in the treatment of this group of diseases. The use of herbal expectorants, including ivy leaf extract is an effective method of pathogenic therapy of cough.

**Keywords:** ivy leaf extract, cough.

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 жалобы, связанные с катаральными проявлениями, при обращении родителей ребенка к педиатру или семейному врачу являются наиболее частыми. Одной из основных жалоб при воспалительных заболеваниях трахеобронхиальной системы является кашель. Кашель часто является причиной значительного транзиторного нарушения качества жизни ребенка, поскольку может иметь высокую частоту, навязчивый, изнуряющий характер и доставлять больному мучительные ощущения. Данный симптом может достаточно долго длиться даже после исчезновения других проявлений ОРЗ. Так, по результатам исследования Найт

ал. (2003), на 10-й день от начала острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) кашель персистирует у 40% детей, а на 25-й день – в 10% [6]. Это означает, что параллельная с этиологической терапией ОРЗ симптоматическая терапия кашля направлена также и на улучшение течения заболевания и качества жизни ребенка, переносящего ОРЗ с явными катаральными проявлениями.

**Цель работы** – обобщение данных литературы по симптоматической терапии ОРЗ, сопровождающейся кашлем, путем применения экстракта плюща.

Кашель является защитным рефлексом, направленным на восстановление проходимости дыхательных путей при помощи удаления избытка бронхиального секрета и мокроты. Он возникает в результате активации кашлевого рефлекса, который активируется при воздействии 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 очистке дыхательных путей от секрета трахеобронхиального дерева.

Кашель классифицируется по различным признакам [4]:

- **по характеру:** непродуктивный (сухой), продуктивный (влажный);
- **по интенсивности:** покашливание, легкий и выразительный;
- **по продолжительности:** эпи-

зодический (кратковременный, приступообразный) и постоянный;

- **по продолжительности:** острый (до 3 недель), подострый (от 3 до 8 недель), хронический (более 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, будучи симптомом, остается защитным механизмом, способствуя элиминации возбудителя и удалению повышенного количества секрета из дыхательных путей, что очень важно, поскольку обычно при ОРЗ через некоторое время после начала болезни включается еще один неспецифический защитный механизм – гиперпродукция слизи.

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 очистку просвета дыхательных путей, что 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 и ее отхождение, что сделает кашель эффективным. Клинически это проявляется изменением непродуктивного кашля продуктивным.

Учитывая вышеизложенное, мукоактивная терапия является важным патогенетическим и симптоматическим компонентом лечения больных ОРЗ. Поскольку выраженность кашля, а, следовательно, и его влияние на состояние ребенка тесно связаны с нарушением реологических свойств трахеобронхиальной слизи и изменением интенсивности ее продукции, патогенетическое влияние на мукоцилиарный клиренс и физические качества секрета дыхательного эпителия имеют 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 принадлежат несколько групп медикаментов:

Отхаркивающие – препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс, как правило, растительные (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 педиатрической практике их рекомендуют 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, однако при этом не улучшают её вывод. Поэтому их следует применять с осторожностью при наличии большого количества секрета.

Поверхностно активные вещества – производные вазициноидов (бромгексин, амброксол). Данные препараты усиливают синтез сурфактанта, доля которого в составе секрета становится больше, что приводит к разжижению слизи и улучшению мукоцилиарного клиренса.

Мукорегуляторы – препараты, улучшающие мукоцилиарный клиренс за счет нормализации вязкости секрета при отсутствии значительного увеличения его количества (карбоцистеин).

Среди перечисленных групп средств отхаркивающие препараты растительного происхождения занимают особое место, так как содержат природные вещества и используются, в том числе в народной медицине, на протяжении веков. Они относятся 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, активизирующих парасимпатическую нервную систему. Соответственно со стороны респираторной системы увеличивается секреция бронхиальных желез, повышается активность мерцательного 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, обладая рефлекторным раздражающим действием, 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 (сапонинами). Секретолитический эффект экстракта объясняется действием сапониновых гликозидов, входящих в состав листьев плюща. Спазмолитические свойства его проявляются благодаря парасимпатолитическим эффектам определенных гликозидов, входящих в состав препарата. Активация  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -активности, эпителиальные альвеолярные клетки легких II типа продуцируют большее количество сурфактанта. Экстракт листьев плюща не вызывает ухудшения центральной регуляции дыхания [2].

На 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 35 мг экстракта сухих листьев плюща обыкновенного. Показаниями к применению препарата являются наличие острых воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем; симптоматическое лечение хронических воспалительных заболеваний бронхов.

Препарат назначают детям в возрасте от 2 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 старше 10 лет – по 5–7,5 мл 3 раза в сутки. Сироп следует применять утром, днем и вечером. Продолжительность лечения определяется врачом индивидуально. В легких случаях продолжительность лечения составляет одну неделю. Для достижения стойкого терапевтического эффекта рекомендуется продолжить терапию еще двое-трое 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» в клинической практике была показана рядом авторов. В исследовании Е.И. Юлиша и соавт. под наблюдением находились 30 детей с ОРВИ и острым бронхитом, которым в комплексной терапии назначался препарат «Пектолван Плющ» [6]. На 2–3 сутки у всех больных отмечалось усиление влажного кашля и отхождение слизистой мокроты. На 4–5 сутки количество мокроты уменьшалось, однако ее характер не менялся, что указывало на мукоурегулирующий эффект препарата, за счет чего снижалась интенсивность кашля. На 10 сутки лечения у 76,6% пациентов кашель полностью исчезал, а у 23,3% детей наблюдались единичные кашлевые толчки с небольшим количеством мокроты. В целом положительная динамика течения заболевания 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 день болезни на фоне комплексного лечения с использованием препарата «Пектолван Плющ» наблюдалась нормализация параклинических показателей – ко-

личества лимфоцитов и нейтрофилов.

Таким образом, в приведенном исследовании Е.И. Юлиш и соавт. показали, что комплексное лечение с использованием 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 препарата. Опыт применения показал, что «Пектолван Плющ» имеет приятный вкус и поэтому, как правило, не вызывает стресса и отказа от приема у детей. Форма сиропа удобная 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.

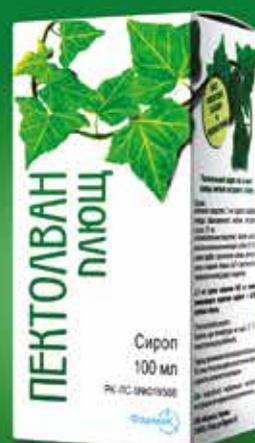
Важным вопросом в педиатрии является безопасность применения препаратов. Среди части педиатров и семейных врачей существует стереотипная уверенность, что растительные препараты являются высокоаллергенными, а их назначение при респираторных аллергиях опасно из-за возможности обострения аллергического процесса, например, провоцирование приступа у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Чтобы определиться в данном вопросе касательно препаратов 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

# ПЕКТОЛВАН ПЛЮЩ



- ❖ разжижает мокроту и облегчает ее отхождение с кашлем
- ❖ снимает спазм бронхов
- ❖ оказывает мягкое противокашлевое действие



#### 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 возможна диарея, тошнота, рвота.

**Противопоказания.** 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:** 050009 г. Алматы, ул. Абая 157, офис 5. Тел. 8 (727) 250 66 23

РК-ЛС-5 №019586 от 11.01.2013 г.

Разрешение на рекламу №4308 от 27.09.2013 г.

Фармак

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 плюща рефлекторно стимулируют секрецию бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, тем самым увеличивая объем секрета и улучшая 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 и соавт. (2014) было показано, что составляющие экстракта листьев плюща усиливают чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов к адреномиметикам, 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 блокировку  $\beta_2$ -адренорецепторов, облегчая их полноценное функционирование. Приведенный механизм дополнительно обуславливает бронхолитический и спазмолитический эффекты экстракта листьев плюща. Так, в систематическом осмотре пяти рандомизированных исследований у детей, больных бронхиальной астмой, Hofmann и соавт. (2003) показали, что экстракт плюща обладает свойствами, подобными свойствам  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

Альфа-гедерин также способствует выработке сурфактанта клетками альвеолярного эпителия второго типа. Сурфактант

обеспечивает оптимальные реологические свойства трахеобронхиального секрета. Экспериментальными исследованиями доказано также противовоспалительное, бактерицидное и противогрибковое действие экстракта листьев плюща.

Таким образом, фармакодинамические свойства компонентов экстракта листьев плюща позволяют предположить положительный эффект его применения при бронхообструктивных заболеваниях. Данное предположение было подтверждено в работе Zeil и соавт. (2014) [3]. Для изучения эффективности экстракта листьев плюща в комплексной терапии бронхиальной астмы авторы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 30 детей (средний возраст 9 лет, интервал – 6–11 лет) с недостаточно контролируемой бронхиальной астмой. В течение четырех недель пациенты получали ингаляционные глюкокортикостероиды 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 самых тяжелых ее проявлений – бронхиальной астмы.

Приведенные данные относительно свойств экстракта плюща подтверждаются и данными украинских 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 по протоколам лечения бронхи-

альной астмы и обструктивного бронхита с включением в комплексную терапию препарата «Пектолван Плющ» в виде сиропа в дозе 2,5 мл 3 раза в сутки в течение 10–14 дней. Дети группы сравнения (n=25) получали только лечение согласно протоколам. В качестве критериев клинической эффективности лечения изучали выраженность и длительность интоксикационного синдрома, характер кашля, хрипов, выразительность одышки, динамику показателей гемограммы, уровень в сыворотке крови. Для подтверждения вирусной этиологии бронхообструктивного синдрома определяли наличие антигенов вирусов (парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус (RS-вирус), аденовирус) по данным иммунофлуоресценции смывов 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 обнаружили у 56% детей основной группы и у 52% группы сравнения. До лечения у пациентов обеих групп преобладал сухой кашель.

По данным авторов, на фоне комплексной терапии на протяжении четырех дней лечения проявления интоксикации существенно уменьшились у больных обеих групп, на десятый день интоксикационный синдром не был зафиксирован ни у одного ребенка. Вместе с тем к пятому дню лечения достоверный ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) регресс проявления дыхательной недостаточности и одышки отмечен у 84% детей основной группы, тогда как у больных детей группы сравнения

улучшение дыхания произошло лишь в 68% случаев. На пятый день терапии в обеих группах наблюдали достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение доли детей с влажным кашлем и уменьшение – 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 к десятому дню лечения только 12% пациентов, получавших «Пектолван Плющ», имели 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 к комплексной терапии БОС у детей препарата «Пектолван Плющ». Анализ гемограммы проводили на момент госпитализации и на десятый день лечения. По данным ис-

следования периферической крови не зафиксировано выраженных изменений уровня эозинофилов с сохранением их повышенного уровня в обеих группах.

По результатам исследований, уровень сывороточного IgE до лечения в основной группе составил  $138,7 \pm 24,4$  МЕ/мл, а в группе сравнения –  $142,4 \pm 32,1$  МЕ/мл (при норме до 100 МЕ/мл). На фоне лечения до десятого дня происходило умеренное снижение уровня сывороточного IgE к  $134,4 \pm 27,8$  МЕ/мл у детей основной группы и до  $129,3 \pm 23,6$  МЕ/мл в группе сравнения. Сохранение повышенного уровня общего сывороточного IgE в обеих группах, по мнению авторов, является отражением атопии, наряду с этим отсутствие роста уровня IgE и появления аллергических реакций на фоне приема препарата является дополнительным свидетельством безопасности использования лекарственного средства 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:

1. Симптоматическая и патогенетическая терапия кашля у детей с ОРЗ занимает важное место в лечении данной группы заболеваний.
2. Применение экспекторантов растительного происхождения, в частности экстракта листьев плюща, является эффективным средством 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

1. Баранов А.А. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. / А.А. Баранов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Інструкція із застосування препарату «Пектолван Плющ».
3. Можливості застосування фітотерапії у дітей перших п'яти років життя, хворих на обструктивний бронхіт і бронхіальну астму / Охотнікова О.М., Руденко С.М., Гладуш Ю.І. [та ін.] // Здоровье Украины. – 2012. – Спеціальний випуск : Педіатрія. – С. 38–39.
4. Патогенетична терапія кашлю у дітей / Юліш Є.І., Чернишова О.Е., Сорока Ю.А. [та ін.] // Здоровье Украины. – 2011. – Спеціальний випуск : Педіатрія. – С. 3–4.
5. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the  $\beta_2$ -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells / Greunke C., Hage-Hulsmann A., Sorkalla T. [et al.] // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – Vol. 31. – P. 92–98.
6. Hay A.D. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study / A.D. Hay // Family Practice. – 2003. – Vol. 20. – P. 696–705.
7. Hofmann D. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma a review of randomized controlled trials / D. Hofmann, M. Hecker, A. Volp // Phytomedicine. – 2003. – Vol. 10. – P. 213–220.
8. Zeila S. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma / S. Zeila, U. Schwanebeck, C. Vogelberga // Phytomedicine. – 2014. – Vol. 21. – P. 1216–1220.

Впервые опубликовано в журнале «Современная педиатрия» 2016.1(73):100104

DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1387

# Сравнительная оценка эффективности лечения детей с сезонным аллергическим ринитом антигистаминным препаратом в комбинации с назальным спреем на основе эктоина и монотерапии антигистаминным препаратом: результаты открытого рандомизированного исследования



**ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
имени академика Е. А. Вагнера

Н.В. Минаева – д.м.н., профессор, Д.М. Ширяева  
Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера,  
г. Пермь

**Цель исследования:** оценить эффективность назального спрея на основе эктоина в лечении детей с сезонным аллергическим ринитом. **Методы:** в открытое рандомизированное исследование включили детей в возрасте 3–17 лет с обострением раннего весеннего поллиноза. Все участники получали пероральный антигистаминный препарат, а дети основной группы – дополнительно назальный спрей на основе эктоина. Анализ симптомов заболевания и объема дополнительной медикаментозной терапии выполнен на 1, 10 и 21-е сут. лечения. **Результаты:** в группе, получавшей назальный спрей на основе эктоина (n=24), отмечено значимое в сравнении с контролем (n=18) уменьшение степени выраженности всех симптомов ринита – заложенности носа с 14-х (p=0,010), выделений из носа – с 15-х (p=0,036), зуда в носу и чихания – с 17-х сут. лечения (p=0,020), а также симптомов аллергического конъюнктивита, таких как зуд в глазах – с 18-х сут. (p=0,020), гиперемия конъюнктив – с 19-х сут. терапии (p=0,040). Применение назального спрея на основе эктоина сопровождалось снижением частоты назначения медикаментозных средств для дополнительной терапии ринита. **Заключение:** назальный спрей на основе эктоина в комбинации с антигистаминным препаратом позволяет добиться более быстрого купирования основных симптомов сезонного аллергического ринита, аллергического конъюнктивита у детей, а также достигнуть снижения потребности в дополнительной медикаментозной терапии по сравнению с монотерапией антигистаминным препаратом.

**Ключевые слова:** дети, поллиноз, аллергический ринит, лечение, назальный спрей, эктоин.

N.V. Minaeva, D.M. Shiryayeva

Perm State Medical University n.a. acad. E.A. Wagner, Perm

**Comparative Evaluation of the Efficacy in Treating Children with Seasonal Allergic Rhinitis Using Antihistamine Combined with Ectoine Nasal Spray and Antihistamine Monotherapy: Results of an Open Randomized Study**

**Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy of an ectoine nasal spray in treating children with seasonal allergic rhinitis.

**Methods:** An open randomized study of children aged 3–17 with the aggravation of early spring hay fever. All participants received oral antihistamine, and the children of the treatment group – oral antihistamine plus ectoine nasal spray. The symptoms of the disease and the amount of additional drug therapy were analyzed on the 1st, 10th and 21st day of treatment. **Results:**

The group with patients who received an ectoine nasal spray (n=24) showed a significant, if compared to the control group (n=18), decrease in the severity of all symptoms of rhinitis – nasal congestion from the 14th day of treatment (p=0,010), nasal discharge – from the 15th day of treatment (p=0,036), nasal irritation and sneezing – from the 17th day of treatment (p=0,020), as well as the symptoms of allergic conjunctivitis such as itchy eyes – from the 18th day of treatment (p=0,020) and conjunctival hyperemia – from the 19th day of treatment (p=0,040). The use of an ectoine nasal spray was accompanied by a decrease in the frequency of the assignment of drugs for the additional rhinitis treatment. **Conclusion:** An ectoine nasal spray in combination with antihistamines induces a more rapid relief of major symptoms of seasonal allergic rhinitis and allergic conjunctivitis in children, as well as reduces the need for additional medical treatment of the disease, if compared to the antihistamine monotherapy.

**Keywords:** children, hay fever, allergic rhinitis, treatment, nasal spray, ectoine.

### Обоснование

По данным международных и российских исследований, аллергический ринит – это широко распространенная аллергическая патология верхних отделов респираторного тракта, частота которой имеет тенденцию к дальнейшему росту [1]. Пыльца растений лидирует среди причин сезонных форм аллергического ринита. Экспозиция аллергенной пыльцы обуславливает увеличение числа эозинофилов в слизистой оболочке носа, что может привести к развитию тяжелых симптомов болезни [2, 3].

При лечении сезонных ринитов рекомендуют ограничивать контакт детей с причинно-значимым аллергеном [4]. На практике это достигается переездом в другую климатическую зону на время обострения, использованием фильтров, защитных пленок для носа, пребыванием в закрытых помещениях, оборудованных системами очистки воздуха от пыли, использованием орошений носа растворами морской воды [5–7]. Изотонические формы растворов морской воды для элиминации и увлажнения слизистой оболочки носа наиболее близки по своему осмотическому составу к плазме крови и оптимальны с точки зрения максимального сохранения функции мукоцилиарного аппарата [8].

Для предотвращения контакта аллергена с клетками слизистой оболочки носа предложено использовать вещество эктоин, являющееся продуктом жизнедеятельности способных выжить в экстремальных условиях микроорганизмов-экстремофилов [8]. Эктоин создает комплексы из молекул воды на поверхности слизистой оболочки, образуя «гидратационный щит», защищающий клетки слизистой

оболочки от неблагоприятных условий внешней среды, в т.ч. от контактов с аллергенами. Важно, что эктоин инертен к эпителию и способен оказывать местное защитное действие без токсических, химических и метаболических воздействий. Физико-химические свойства образующейся гидропленки из эктоина и молекул воды позволяют ей продвигаться с помощью реснитчатого аппарата респираторного эпителия как «слизистому одеялу», не нарушая защитной функции слизистой оболочки.

В зарубежных исследованиях в период 2009–2011 гг. были получены данные об эффективности и безопасности использования 2% эктоина в назальном спрее и глазных каплях у детей и взрослых пациентов при аллергическом рините в сравнении с лечением кромоглициевой кислотой, азеластинном, беклометазоном [8]. В России зарегистрирован препарат Аква Марис Сенс на основе эктоина для интраназального применения (АО «Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия). Способность формировать гидропленку за счет притягивания молекул воды к эктоину позволяет рассматривать это средство как способ барьерной защиты слизистой оболочки.

Целью исследования было изучение эффективности назального спрея на основе эктоина в лечении сезонного аллергического ринита у детей.

### Методы Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты в возрасте от 3 до 17 лет с уста-

новленным диагнозом сезонного аллергического ринита (при выраженности симптомов ринита не ниже 2 баллов) и сенсibilизацией к пыльце деревьев с ранним весенним пылением (береза, ольха и/или лещина). Все дети в период обострения получали антигистаминный препарат.

**Критерии невключения:** плановый прием интраназальных глюкокортикоидов в течение 1 мес. до начала исследования.

**Критерии исключения:** прием интраназальных глюкокортикоидов в период исследования; присоединение симптомов конъюнктивита в течение основного периода наблюдения или появление признаков острой респираторной инфекции.

### Условия проведения

Включение в исследование осуществляли аллергологи 4 детских городских поликлиник: 3 на территории Перми и 1 – в г. Березники (Пермский край).

### Процедура рандомизации

Исследователь каждого из 4 центров получал случайный набор запечатанных конвертов числом, соответствующим запланированному числу пациентов (22, 18, 14 и 9). В конверте содержались сведения только об одном варианте лечения («антигистаминный препарат и назальный спрей на основе эктоина» или «только антигистаминный препарат» в соотношении 1,5:1).

При включении в исследование пациент или его законный представитель (родитель для детей младше 14 лет) получал лист самонаблюдения, в котором была представлена шкала субъективной оценки (см. разд. «Методы регистрации исходов»). Пациенту (родителю) разъясняли, что он должен проводить ежедневную оценку симптомов

ринита. Если степень выраженности симптомов достигала 2 баллов, пациенту (родителю) рекомендовалось связаться с врачом. Врач вскрывал конверт и по сведениям в нем определял вариант лечения.

#### Продолжительность исследования

Начало вводного периода – 1 апреля 2015 г.; после рандомизации период наблюдения составил 21 сут.; окончание исследования – не позднее 31 мая 2015 г. Процедура рандомизации и начало периода сравнительного исследования проведены с 10 апреля по 11 мая 2015 г. Выбор периода исследования обусловлен ожидаемыми для данного региона сроками обострения раннего весеннего поллиноза [9].

#### Описание медицинского вмешательства

Все дети получали пероральные неседативные антигистаминные препараты в возрастной дозе ежедневно в течение периода обострения. После рандомизации пациенты основной группы дополнительно применяли интраназальный спрей с 2% эктоином Аква Марис Сенс 3 или 4 раза/сут. ежедневно в течение 21 сут. Пациенты получали препарат за счет средств спонсора исследования.

#### Исходы исследования

Учитывали следующие суррогатные конечные точки:

- динамику выраженности назальных симптомов на 1, 10 и 21-е сут. лечения (после рандомизации);
- потребность в дополнительной медикаментозной терапии ринита;
- выбывание из исследования по причинам, связанным с непереносимостью лекарственных препаратов или неудовлетворенностью эффектом лечения.

#### Методы регистрации исходов

Пациенты (у детей до 14 лет – родители) ежедневно оценивали выраженность симптомов заболевания (заложенность носа, зуд, чихание, ринорея) по следующей шкале:

- 0 – отсутствие симптомов;
- 1 – слабая выраженность;

- 2 – умеренная выраженность;
- 3 балла – наличие выраженных симптомов.

Диапазон возможных значений составлял от 0 до 12 баллов. Таким же образом оценивали выраженность неназальных симптомов (кашель, глазные проявления). Данные регистрировали в дневнике самонаблюдения.

Пациенты ежедневно учитывали все принятые лекарства: как назначенные врачом, так и эпизодически использованные при необходимости купирования острых симптомов. Сведения заносили в лист учета медикаментов.

Врач контролировал правильность и регулярность заполнения листов самонаблюдения и учета медикаментов, наличие симптомов острых заболевания или возникновения нежелательных явлений при личном осмотре или по телефону не реже 1 раза в 10 дней.

#### Этическая экспертиза

От каждого пациента или его законного представителя было получено письменное информированное согласие на наблюдение; у пациентов, рандомизированных в основную группу, – дополнительное согласие на применение спрея назального с эктоином. Протокол исследования (№3 от 25.03.2015 г.) получил одобрение Локального этического комитета при Пермском государственном медицинском университете им. акад. Е.А. Вагнера.

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (Microsoft Office 2010). Количественные данные описаны с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения, значимость их различий в сравниваемых группах оценивали с применением t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Качественные признаки выражали в долях (%), различия между ними оценивали с помощью z-критерия. Нулевую гипотезу отклоняли при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Участники исследования

Для исследования с учетом критериев соответствия было скринировано 63 ребенка, рандомизировано – 50, в т.ч. в основную группу – 30 человек, в контрольную – 20. Досрочно прекратили участие в исследовании 4 человека, по 2 случая в основной и контрольной группе. Двое из них выбыли на основании соответствующих критериев исключения (присоединение острой респираторной инфекции на 8-е сут. и развитие симптомов конъюнктивита на 16-е сут. исследования), еще двое – в связи с отъездом в другой регион (1) и без объяснения причин на этапе сбора дневников наблюдения (1). Данные 4 пациентов были исключены из анализа в связи с нарушением выбора тактики медикаментозной терапии: детям с признаками тяжелого обострения (оценка степени выраженности симптомов более 8 баллов из 12 за 4 симптома ринита суммарно) не был назначен глюкокортикоид. Всего в обработку с учетом потерь и исключенных из анализа было включено 42 пациента, в т.ч. 24 в основную группу и 18 в группу контроля.

Характеристика пациентов основной и контрольной группы представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, частоте основных клинических признаков болезни, выраженности симптомов ринита. Концентрация общего IgE у детей также не различалась.

### Основные результаты исследования

#### Динамика клинических данных

Анализ симптомов ринита показал, что на 10-е сут. исследования они были сопоставимыми в обеих группах, а на 21-е сут. зарегистрирована положительная динамика всех симптомов в группе с использованием назального спрея на основе эктоина (табл. 2). Статистически значимые различия выраженности заложенности носа регистрировали, начиная с 14-х ( $p=0,01$ ), ринореи – с 15-х ( $p=0,036$ ), зуда в носу и чихания – с 17-х сут. лечения ( $p=0,02$ ; рис. 1–4).

Таблица 1. Характеристика пациентов в сравниваемых группах на момент проведения процедуры рандомизации

Признаки	Группы		p
	Основная (n=24)	Контрольная (n=18)	
Возраст, мес.	128±48	128±39	0,980
Клинические проявления поллиноза, абс. (%):			
аллергический ринит	24 (100)	18 (100)	–
аллергическим конъюнктивит	19 (79)	15 (83)	0,944
бронхиальная астма	0	1 (6)	0,817
Выраженность симптомов ринита, баллы	4,6±2,1	3,8±1,9	0,150
Общий IgE, МЕ/мл	413±391	459±314	0,724

Таблица 2. Клиническая оценка симптомов ринита в динамике у детей с сезонным аллергическим ринитом (в баллах)

Признаки	Основная группа (n=24)			Контрольная группа (n=18)			p		
	Дни лечения								
	1	10	21	1	10	21	1	10	21
Заложенность носа	1,3±0,9	0,9±0,8	0,1±0,3	1,2±0,6	1,3±1,1	1,1±0,9	0,486	0,261	0,001
Ринорея	1,3±0,7	0,8±0,8	0,20±0,4	1,1±0,9	1,0±1,1	1,0±1,2	0,438	0,582	0,001
Зуд	0,8±0,8	0,5±0,7	0±0,2	0,7±0,8	0,7±1,0	0,6±0,9	0,790	0,426	0,022
Чихание	1,2±0,8	0,7±0,8	0,1±0,3	0,9±0,5	0,9±1,1	0,8±0,9	0,124	0,462	0,003
Суммарно	4,6±0,2	2,9±0,2	0,4±0,1	3,9±0,2	3,9±0,3	3,5±0,2	0,324	0,123	0,003

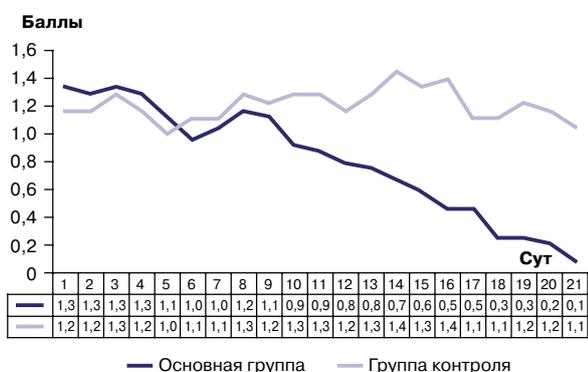


Рисунок 1. Динамика выраженности заложенности носа у детей с сезонным аллергическим ринитом

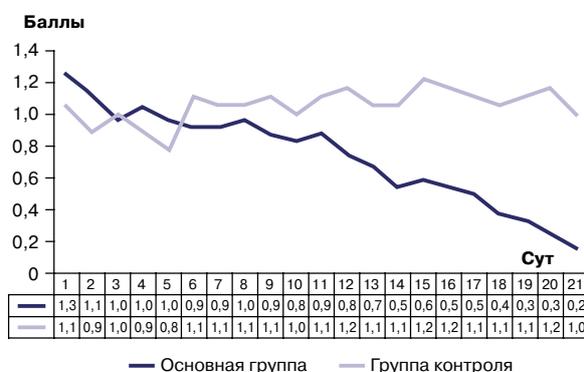


Рисунок 2. Динамика выраженности ринореи у детей с сезонным аллергическим ринитом

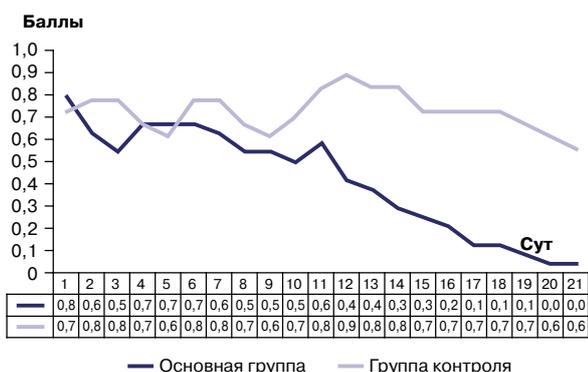


Рисунок 3. Динамика выраженности носового зуда у детей с сезонным аллергическим ринитом

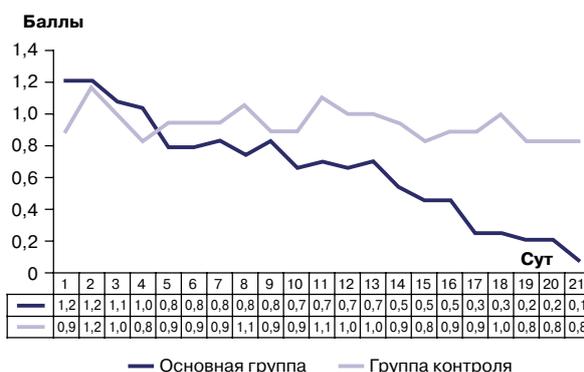


Рисунок 4. Динамика выраженности чихания у детей с сезонным аллергическим ринитом

**Дополнительные результаты исследования**

При анализе динамики выраженности сопутствующего аллергического конъюнктивита было установлено, что 2 из 4 симптомов имели более значимую положительную динамику в основной группе. Зуд в глазах к 18-м сут. лечения имел оценку  $0,08 \pm 0,28$  балла для основной группы против  $0,67 \pm 0,97$  балла для группы контроля ( $p=0,007$ ); к 21-м сут. терапии выраженность этого симптома в основной группе была существенно ниже, чем в группе контроля, составив 0 против  $0,44 \pm 0,7$  ( $p=0,016$ ).

Выраженность гиперемии конъюнктив в начале исследования была существенно выше в основной группе, чем в контрольной:  $0,95 \pm 0,8$  и  $0,5 \pm 0,51$  балла, соответственно ( $p=0,043$ ). На 10-е сут. выраженность симптома в двух группах была сопоставима ( $p=0,960$ ). С 19-х сут. лечения в основной группе она была существенно меньшей, чем в группе контроля:  $0,04 \pm 0,2$  и  $0,5 \pm 0,86$ , соответственно ( $p=0,015$ ). Это различие сохранялось к 21-м сут.: 0 и  $0,33 \pm 0,6$ , соответственно ( $p=0,030$ ).

В 1-е сут. лечения выраженность слезотечения была выше в основной группе:  $0,42 \pm 0,77$  и  $0,05 \pm 0,24$ , соответственно ( $p=0,057$ ), с 10-х сут. терапии различия уже не определялись (для всех контрольных точек  $p > 0,05$ ). Этот симптом купировался на 1 день раньше в

группе с применением назального спрея на основе эктоина.

По симптому отечности век и суммарной оценке синдрома конъюнктивита существенных различий в двух группах не отмечено.

За период исследования кашель наблюдали у 9 (38%) детей основной группы и у 6 (33%) человек группы контроля. Средняя его продолжительность составила  $4 \pm 6$  и  $3 \pm 5$  сут., соответственно. В основной группе у 1 (4%) ребенка имелись жалобы на одышку легкой степени в течение 2 дней. Кашель и одышка купировались самостоятельно, без назначения дополнительных лекарственных препаратов.

**Оценка лекарственной нагрузки**

Согласно условию протокола, антигистаминные препараты получали все дети, участвовавшие в исследовании. Применяли пероральные неседативные антигистаминные средства (дезлоратадин, цетиризин, лоратадин) в возрастных дозировках по предсезонно-сезонной схеме (начало за 2–4 нед. до предполагаемого обострения и продолжение приема на протяжении всего периода обострения) либо только в сезон обострения (начало с появлением первых симптомов и регулярный прием в течение периода обострения).

В течение всего периода исследования (21 сут.) эпизодически лекарственные средства для купирования симптомов ринита

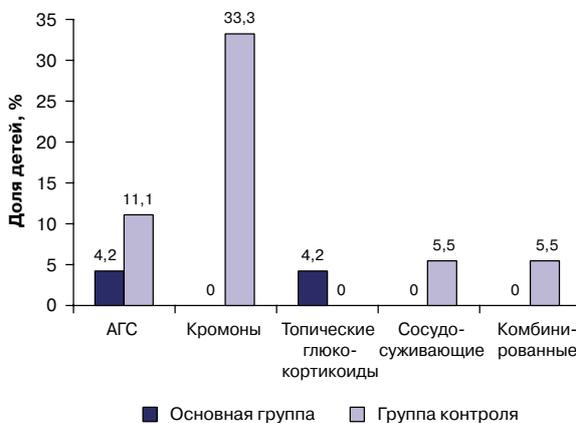
самостоятельно применили 2 (8%) пациента основной группы и 10 (56%) – контрольной ( $p=0,002$ ). Во всех случаях это были топические интраназальные формы лекарственных средств (рис. 5). Топические препараты для лечения аллергического конъюнктивита эпизодически использовали 14 (58%) пациентов основной группы и 8 (44%) – контрольной ( $p=0,557$ ; рис. 6).

**Нежелательные явления**

В ходе клинического исследования не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных реакций у пациентов либо отказа от приема препарата, либо прерывания исследования в связи с непереносимостью препарата или неудовлетворенностью терапевтическим эффектом.

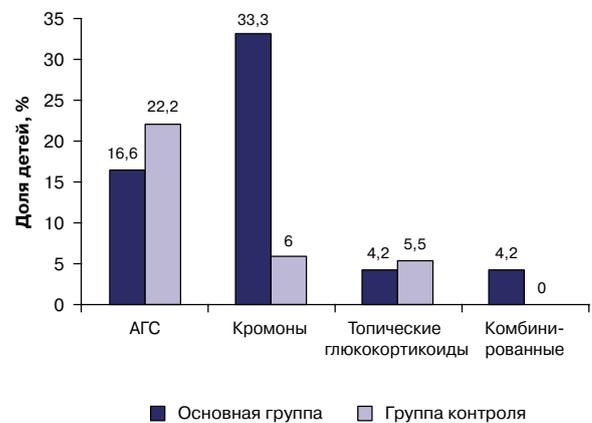
**Обсуждение**

Известно, что при концентрации пыльцы березы в воздухе в пределах 20 пыльцевых зерен в кубическом метре ( $\text{пз}/\text{м}^3$ ) у некоторых высокочувствительных людей могут развиваться клинические признаки болезни. При увеличении содержания пыльцы до  $75 \text{ пз}/\text{м}^3$  симптомы могут проявляться у большинства сенсibilизированных к этому аллергену пациентов [10]. В Пермском крае, по данным проведенных ранее наблюдений, пыление ранних весенних деревьев происходит в апреле и мае, максимальные суточные концентрации



Примечание. Здесь и на рис. 6: АГС — антигистаминные средства.

**Рисунок 5.** Дополнительная терапия пациентов с сезонным аллергическим ринитом



**Рисунок 6.** Дополнительная терапия конъюнктивита у пациентов с сезонным аллергическим ринитом

# АКВА МАРИС® ЭКТОИН

спрей назальный 20 мл

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО НАСМОРКА!

- Действует местно
- Не содержит консервантов
- Не содержит лактозу и глютен

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ



По 1-2  
впрыскивания в  
каждую ноздрю  
3-4 раза в день



Следует  
применять  
систематически  
в период  
активного  
цветения



Рекомендуется  
использовать  
за 10-15 минут  
до контакта с  
предполагаемым  
аллергеном



Рекомендуется  
повторно  
использовать  
после каждого  
очищения  
носовой полости



**ЭКТОИН®**  
**ГИДРОКОМПЛЕКС**  
**+ МОРСКАЯ СОЛЬ**

#### Состав и описание изделия

Эктоин – 2,0%  
Натрия хлорид (морская соль) – 0,9%  
Вода – до 100%

#### Область применения

- при аллергическом рините (облегчает такие симптомы аллергии, как зуд и насморк, чихание и заложенность носа);  
- для защиты носового эпителия в период повышенного воздействия пыли, домашней пыли или других содержащихся в воздухе частиц (снижает неблагоприятное воздействие аллергенов на раздраженную слизистую оболочку носа; также рекомендуется для профилактического применения).

#### Способ применения

Детям с 2-х лет и взрослым по 1-2 впрыскивания в каждую ноздрю 3-4 раза в день.  
Детям младше 10 лет применять только под контролем родителей.  
Перед первым применением снимите защитный колпачок и нажмите на распылитель 2-3 раза, чтобы удалить из него воздух. Не отрезайте наконечник. Если функция спрея нарушена (например, если спрей находился в горизонтальном положении), то, удерживая спрей в вертикальном положении, нажмите

несколько раз на распылитель.

- осторожно высморкайтесь, чтобы очистить ноздри;
- снимите защитный колпачок;
- возьмите спрей указательным и средним пальцем по обе стороны кончика спрея, большим пальцем держите дно флакона. Немного наклоните голову вперед и закройте одну ноздрю, слегка нажав на нее пальцем;
- начинайте осторожно вдыхать через открытую ноздрю;
- быстро и до упора нажмите на распылитель, чтобы жидкость попала в ноздрю. Продолжайте вдыхать через эту ноздрю;
- введите наконечник спрея в другую ноздрю;
- повторите пошагово все описанное выше для другой ноздри;
- вытрите кончик распылителя чистой нетканой салфеткой;
- закройте флакон защитным колпачком.

По гигиеническим соображениям каждый продукт должен использоваться только одним человеком. После каждого применения вытирайте насухо и закрывайте кончик распылителя.

#### Меры предосторожности (безопасности)

Не использовать при гиперчувствительности к морской воде.  
Беременность и лактация  
Беременность и кормление грудью не является противопоказанием к применению препарата.

#### Основные противопоказания:

детский возраст до 2-х лет

#### Основные побочные действия:

не выявлены.

#### Условия отпуска из аптеки

Без рецепта

РК-ИМН-5 №011887 от 17.09.2013 г.  
до 17.09.2018 г.

Представительство  
ЯДРАН – ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.  
в РК, г. Алматы, ул. Жамакаева, 126.  
тел. +7 727 271 80 44  
www.jadran.ru



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

пыльцы березы могут превышать 3500 пз/м<sup>3</sup> [10]. Основным механизмом реализации действия назального спрея на основе эктоина является элиминация аллергенов или предотвращение их контакта со слизистой оболочкой за счет эффекта гидропленки. Однако сроки купирования симптомов или стойкая положительная динамика зависят от продолжительности периода пыления (естественного выделения основного аллергена). Для региона проведения исследования (Урал, средняя полоса России) основной период пыления главного аллергенного растения – березы – известен и составляет примерно 26–45 дней с началом в последнюю декаду апреля и окончанием в первую декаду июня [10]. Основным периодом исследования был запланирован так, чтобы он совпал с календарным максимумом пыления. В связи с этим сроки купирования симптомов или их стойкая динамика к 14–19-м сут. исследования ожидаемы и подтверждают необходимость применения средств барьерной терапии (например, назального спрея на основе эктоина) в течение все-

го периода активного пыления, на протяжении не менее 3–6 нед. (для региона проведения данного исследования и вида поллиноза).

Сопоставимые с уменьшением степени выраженности симптомов аллергического ринита результаты положительной динамики глазных симптомов (зуда и гиперемии конъюнктивы) на фоне лечения, по нашему мнению, связаны не с прямым влиянием интраназального спрея с эктоином, а с опосредованным эффектом снижения интенсивности воспалительного процесса в анатомически близкой области слизистой оболочки носа [11]. Такие эффекты описаны в других исследованиях и могут иметь клиническое значение при лечении пациентов с учетом частого сочетания ринита и конъюнктивита аллергической этиологии.

#### Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие данных по объективизации полученных результатов с помощью инструментальных методик (например, риноманометрии для заложенности носа). Кроме того,

существует необходимость более строгого контроля эпизодической терапии. Не всегда самостоятельно использованные пациентом средства (кромогликат) относились к симптоматическим.

#### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение спрея назального на основе эктоина в комбинации с антигистаминным средством для лечения сезонного аллергического ринита в сравнении с монотерапией антигистаминным препаратом отличается значимым купированием основных симптомов заболевания и снижением потребности в эпизодической терапии.

#### Конфликт интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Ядран».

Н.В. Минаева – получение гонорара за выступления в качестве лектора от компании «Ядран».

Д.М. Ширяева – отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить. ■

#### Список литературы

1. Лопатин А.С., Чучуева Н.Д. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире. Российский аллергологический журнал. 2013; 2: 3–11.
2. Мокроносова М.А., Сергеев А.В., Кочетова Ю.И. Влияние экспозиции аллергенов пыльцы деревьев на содержание эозинофилов в назальном секрете больных поллинозом. Успехи современного естествознания. 2003; 2: 73–76.
3. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Курбачева О.М., Назарова Е.В., Павлова К.С. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона. Российский аллергологический журнал. 2014; 2: 25–31.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом. – М.: Союз педиатров России. – 2014. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/\\_kr\\_ar.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_ar.pdf) (дата обращения: 31.07.2015).
5. Мокроносова М.А., Желтикова Т.М., Тарасова Г.Д. Элиминационная терапия аллергического интермиттирующего ринита. Российский аллергологический журнал. 2014; 4: 74–78.
6. Минаева Н.В., Корюкина И.П., Плахина К.В. Непосредственные и отдаленные результаты силвинитовой спелеоклиматотерапии поллинозов у детей. Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2014; 2: 29–32.
7. Терехова Е.П., Ненашева Н.М. Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа. Эффективная фармакотерапия. 2014; 44: 24–31.
8. Рязанцев С.В. Барьерная терапия – новое направление в лечении аллергического ринита. Российская оториноларингология. 2014; 2: 148–153.
9. Минаева Н.В., Новоселова Л.В., Плахина К.В., Новожилова Е.Н., Ременникова М.В. Аэропаллинологические особенности пыления березы в г. Перми и их медицинское значение. Здоровье семьи XXI век. 2014; 2. URL: <http://www.fh-21.perm.ru> (дата обращения: 31.07.15).
10. Rapijko R., Lipiec A., Wojdas A., Jurkiewicz D. Threshold pollen concentration necessary to evoke allergenic symptoms. Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. 2004; 10 (3): 91–94.
11. Holmberg K., Tonnel A.-B., Dreyfus I., Olsson R., Cougnard J., Mesbah K., Devillier R. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. Allergy. 2009; 64 (11): 1663–1670.

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы современной педиатрии», Том 14, №4, 2015 г., стр. 483–488.



Республиканский  
медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

**[www.med-obuch.kz](http://www.med-obuch.kz)**

**ВАМ НЕОБХОДИМО  
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите  
ДО 54 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ  
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

DOI: 10.1183/13993003.02049-2015

## Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer

Kimberley S. Mak<sup>1,2,3,25</sup>, Annelotte C.M. van Bommel<sup>1,4,25</sup>, Caleb Stowell<sup>1</sup>, Janet L. Abraham<sup>5</sup>, Matthew Baker<sup>6</sup>, Clarissa S. Baldotto<sup>7</sup>, David R. Baldwin<sup>8</sup>, Diana Borthwick<sup>9</sup>, David P. Carbone<sup>10</sup>, Aileen B. Chen<sup>11</sup>, Jesme Fox<sup>12</sup>, Tom Haswell<sup>13</sup>, Marianna Koczywas<sup>14</sup>, Benjamin D. Kozower<sup>15</sup>, Reza J. Mehran<sup>16</sup>, Franz M. Schramel<sup>17</sup>, Suresh Senan<sup>18</sup>, Robert G. Stirling<sup>19</sup>, Jan P. van Meerbeeck<sup>20</sup>, Michel W.J.M. Wouters<sup>21,22</sup> and Michael D. Peake<sup>23,24</sup> on behalf of the Lung Cancer Working Group of ICHOM

<sup>1</sup> International Consortium for Health Outcomes Measurement, Cambridge, MA, USA

<sup>2</sup> Harvard Radiation Oncology Program, Boston, MA, USA

<sup>3</sup> Boston Medical Center, Dept of Radiation Oncology, Boston, MA, USA

<sup>4</sup> Dutch Institute for Clinical Auditing, Leiden, The Netherlands

<sup>5</sup> Dept of Psychosocial Oncology and Palliative Care, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

<sup>6</sup> Patient representative, Manchester, UK

<sup>7</sup> Dept of Medical Oncology, Clinicas Oncologicas Integradas, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>8</sup> Dept of Respiratory Medicine, Nottingham University Hospitals, Nottingham, UK

<sup>9</sup> Dept of Thoracic Oncology, Edinburgh Cancer Research Centre, Edinburgh, UK

<sup>10</sup> Dept of Medical Oncology, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, USA

<sup>11</sup> Dept of Radiation Oncology, Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center, Boston, MA, USA

<sup>12</sup> Roy Castle Lung Cancer Foundation, Liverpool, UK

<sup>13</sup> Patient representative, Glasgow, UK

<sup>14</sup> Dept of Medical Oncology and Therapeutics Research, City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA

<sup>15</sup> Dept of Thoracic Surgery, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA

<sup>16</sup> Dept of Thoracic and Cardiovascular Surgery, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

<sup>17</sup> Dept of Pulmonology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

<sup>18</sup> Dept of Radiation Oncology, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

<sup>19</sup> Dept of Allergy Immunology and Respiratory Medicine, Alfred Hospital, Monash University, Melbourne, Australia

<sup>20</sup> Dept of Thoracic Oncology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

<sup>21</sup> Dept of Surgical Oncology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

<sup>22</sup> Scientific Bureau, Dutch Institute for Clinical Auditing, Leiden, The Netherlands

<sup>23</sup> Dept of Respiratory Medicine, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK

<sup>24</sup> National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS), Public Health England, London, UK

<sup>25</sup> Both authors contributed equally

**In lung cancer, outcome measurement has been mostly limited to survival. Proper assessment of the value of lung cancer treatments, and the performance of institutions delivering care, requires more comprehensive measurement of standardised outcomes.**

**The International Consortium for Health Outcomes Measurement convened an international, multidisciplinary working group of patient representatives, medical oncologists, surgeons, radiation oncologists, pulmonologists, palliative care specialists, registry experts and specialist nurses to review existing data and practices. Using a modified Delphi method, the group developed a consensus recommendation («the set») on the outcomes most essential to track for patients with lung cancer, along with baseline demographic, clinical and tumour characteristics (case-mix variables) for risk adjustment.**

The set applies to patients diagnosed with nonsmall cell lung cancer and small cell lung cancer. Our working group recommends the collection of the following outcomes: survival, complications during or within 6 months of treatment and patient-reported domains of health-related quality of life including pain, fatigue, cough and dyspnoea. Case-mix variables were defined to improve interpretation of comparisons.

We defined an international consensus recommendation of the most important outcomes for lung cancer patients, along with relevant case-mix variables, and are working to support adoption and reporting of these measures globally.

Earn CME accreditation by answering questions about this

article. You will find these at [erj.ersjournals.com/journal/cme](http://erj.ersjournals.com/journal/cme)

This article has supplementary material available from [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

Support statement: The Lung Cancer Standard Set is made possible through the generous support of the Alliance of Dedicated Cancer Centers. Funding information for this article has been deposited with the Open Funder Registry.

**Conflict of interest:** Disclosures can be found alongside this article at [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

### Introduction

Lung cancer is the most frequently diagnosed cancer worldwide, with an estimated 1,8 million new cases in 2012, comprising 12,9% of all cancers [1]. The disease accounted

for an estimated 1,6 million deaths worldwide in 2012, representing the leading cause of cancer-related mortality (19,4%) [2]. While lung cancers are heterogeneous in histology and genetic profile [3, 4], the majority are advanced by the time of diagnosis. Survival is poor, with 5-year survival <20% [5, 6]. A variety of management approaches including surgery, radiation and systemic therapies may be used in lung cancer, depending on histology, stage at diagnosis and patient fitness. Both the disease and treatment can lead to symptoms with profound effects on patients' physical, social and emotional functioning. While survival outcomes are frequently collected in registries, the impact of the disease and its treatment on patients' quality of life is rarely assessed routinely.

The lack of routinely collected outcomes for lung cancer patients limits the development of value-based healthcare, where value is defined as the health outcomes achieved relative to the costs incurred. In the United States, the move towards value has been placed on an aggressive time schedule [7], and in other advanced economies, similar reforms are underway. The success of this transition depends on comprehensive measurement of outcomes to inform what works best for whom and at what cost. To date, no standard set of data exists by which to answer these questions. There are selected initiatives which are pioneering the integration of quality of life measures into routine practice [8], but these are rare. Establishment of an international standard to align existing and newly developing initiatives would ease implementation and unlock far greater global collaboration to deliver better health at lower cost.

To address this need, we convened an international multidisciplinary working group to define a recommended standard set of outcomes and corresponding baseline demographic, clinical and tumour characteristics (case-mix variables) for patients with lung cancer.

### Materials and methods

The working group was convened and organised by the International

Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM), a nonprofit organisation focused on the development of standard sets of outcomes and case-mix variables for multiple medical conditions. ICHOM is supported by patient advocacy groups, specialty societies, hospitals, payers and governments (online supplementary material, appendix 1). The 19 members of the working group consisted of patient representatives, specialist nurses, registry experts, surgeons, medical oncologists, pulmonologists, radiation oncologists and palliative care specialists. They were invited to participate by a smaller project team (KSM, ACMvB, CS and MDP), which coordinated and guided the group's activities. Working group members represented academic centres, large teaching hospitals, registries and patients from North America, Europe, Brazil and Australia.

The goal was to define a core set of outcomes and related case-mix variables, the Lung Cancer Standard Set, that would serve as a guide for aligning existing and newly developing outcome measurement initiatives internationally. The project team performed a literature search in MEDLINE to identify outcomes and case-mix measures to guide discussions of the working group (online supplementary material, appendices 2–4). From July to December 2014, the group convened for six structured teleconferences to share evidence and expert opinions, including scope and outcome domains; outcome definitions; outcome measures including clinical data and patient-reported outcome measures (PROMs); case-mix domains; and case-mix measures. Five surveys were sent to the working group to gather feedback and make decisions on points discussed during the teleconference calls. In the survey, a structured, consensus-driven modified-Delphi method was used to debate proposals from the project team (online supplementary material, appendix 4). Using a two-thirds (66%) majority as the threshold for inclusion, the group determined which outcomes and case-mix variables were essential, and reached consensus on their precise definitions and methods for their measurement. Outcomes and case-mix variables not meeting the

threshold of 66%, but >40% were discussed in the next call after the survey. A second round of voting was conducted during the call after an open discussion. If needed, additional discussion occurred before a third vote during the call. Most outcomes were decided in one or two rounds, and a minority required a maximum of three rounds. ICHOM had access to all the data during the project, but neither ICHOM, its funders nor the funders of this project had editorial control over the final publication.

### Results

#### *Condition scope and treatments covered*

The Lung Cancer Standard Set was designed for all patients with newly diagnosed lung cancer, including nonsmall cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC), treated with curative or palliative intent (including best supportive care). While treatment modalities and prognosis may vary with respect to NSCLC versus SCLC, we felt that both NSCLC and SCLC patients would value outcomes such as survival, degree of health and treatment toxicity. Creating a common standard set for use with both NSCLC and SCLC would also allow future analyses that could compare the relative importance of key outcomes by histology. In addition, from a practical point of view of inspiring institutions and lung cancer clinicians to adopt the set, it was deemed more practical to create one instead of multiple specific sets for each histological subtype of lung cancer. Based on epidemiological data, we expect that this scope includes 1,9 million individuals with lung cancer worldwide [1]. Treatments include surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy (table 1). For surgery and radiotherapy, treatments are specified by site, with distinctions between the primary tumour, brain metastases and metastases of other sites. Only details felt to be essential for the analysis of subgroups of patients were included.

#### *Lung Cancer Standard Set: outcomes*

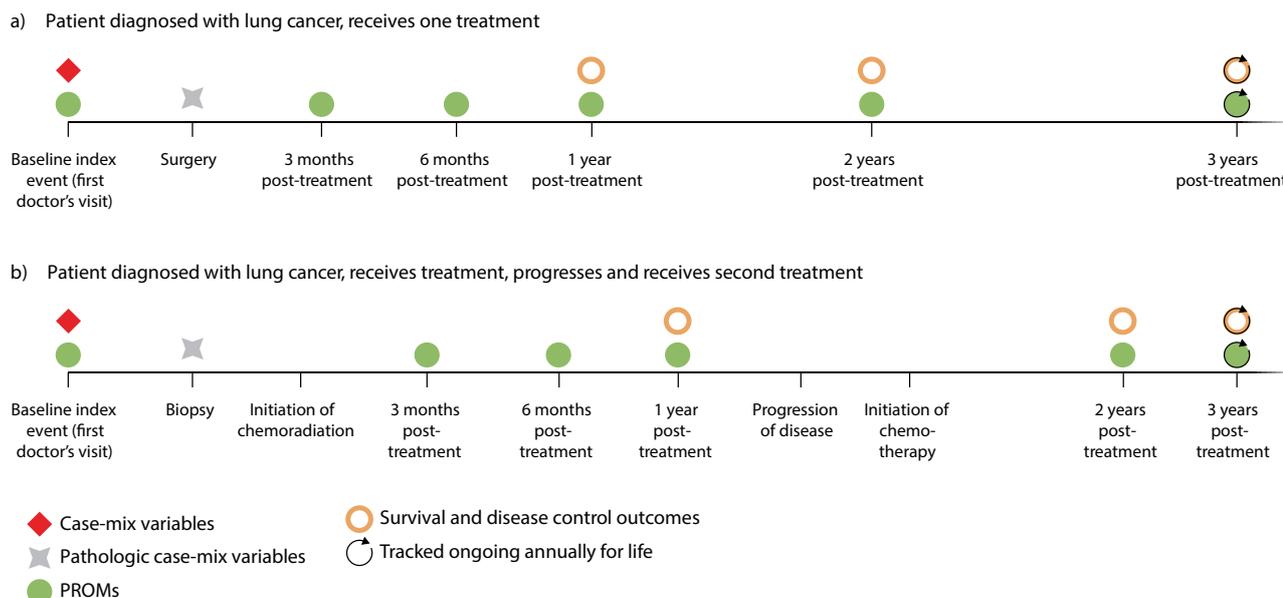
##### *Survival*

Duration of survival is crucial for patients with lung cancer, a disease with high mortality rates due to both tumour burden and morbid therapies

Table 1. Summary of International Consortium for Health Outcomes Measurement Lung Cancer Standard Set of treatment approaches and case-mix variables

	Patient population	Measure	Supporting information	Timing	Data source <sup>f</sup>
Treatment approaches included	All patients	Surgery Radiotherapy Chemotherapy Targeted therapy Immunotherapy Other		Update at least annually	
Case-mix variable					
Demographic factors	All patients	Age	Date of birth	Baseline	Clinical or patient-reported
		Sex Ethnicity Educational level	Sex at birth Determined by country Level of schooling completed <sup>g</sup>		Patient-reported
Baseline clinical factors	All patients	Weight loss Comorbidities Patient-reported health status Smoking status	Unintentional weight loss <sup>+</sup> Modified SCQ <sup>§</sup> Tracked <i>via</i> EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13 Smoking status at diagnosis <sup>f</sup> ECOG/WHO scale for performance status		Clinical
		Performance status			
	Patients undergoing surgery	Pulmonary function	Absolute and predicted FEV <sub>1</sub>		
Baseline tumour factors	All patients	Basis of diagnosis	Diagnosis by clinical, histological or cytological assessment		
		Histology	Lung cancer histology (including small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma]		
		ALK translocation EGFR mutation	Presence of ALK translocation Presence of activating <i>EGFR</i> mutation		
		Clinical stage Pathological stage	Clinical stage per UICC/IASLC/AJCC 7th edition Pathological stage per UICC/IASLC/AJCC 7th edition		
Treatment factors	All patients	Treatment intent	Curative or palliative treatment intent <sup>##</sup>	At time of treatment decision After treatment	
		Completed treatment	Completed treatment with or without dose reduction		

SCQ: Self-administered Comorbidity Questionnaire; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: core quality of life questionnaire; QLQ-LC13: lung cancer-specific quality of life questionnaire; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; ALK: anaplastic lymphoma kinase; EGFR: epidermal growth factor receptor; UICC: Union for International Cancer Control; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; AJCC: American Joint Committee on Cancer. <sup>f</sup> reflects the way case-mix variables and outcomes are collected: clinical data include data abstraction and clinician reports; patient-reported data include patient-reported outcome measures (e.g. EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13) and other relevant patient-reported questions; <sup>g</sup> level of schooling defined in each country as per the International Standard Classification of Education; <sup>+</sup> any unintentional weight loss preceding the lung cancer diagnosis; <sup>§</sup> «Have you ever been told by a doctor that you have any of the following? I have no other disease, heart disease (e.g. angina, heart attack or heart failure), high blood pressure, leg pain when walking due to poor circulation, lung disease (e.g. asthma, chronic bronchitis or emphysema), diabetes, kidney disease, liver disease, problems caused by stroke, disease of the nervous system (e.g. Parkinson's disease or multiple sclerosis), other cancer (within the last 5 years), depression, arthritis (select all that apply)»; <sup>f</sup> never-smoker (<100 cigarettes in lifetime), ex-smoker (stopped ≥1 year before diagnosis) or current smoker; <sup>##</sup> palliative treatment includes best supportive care or treatment for oligometastatic disease.



**Figure 1.** Sample timelines illustrating when case-mix variables and key outcomes should be collected for patients treated with different modalities, including a) surgery or b) multiple treatments with definitive chemoradiation followed by chemotherapy after disease progression. These timelines are intended to represent the outcome data collection points for possible treatment paths and not to advocate any particular treatment approach. PROMs: patient-reported outcome measures

[9]. Our working group reached consensus that overall survival, cause of death and treatment-related mortality were essential measures of survival for the Lung Cancer Standard Set (table 2 and online supplementary material, appendix 4). Although progression-free survival is an intermediate end-point commonly collected in the clinical trial setting as a measure of disease control, this outcome was excluded from the set as it was deemed potentially unreliable in routine practice due to ascertainment bias [10], and ultimately less important than overall survival. Ideally, survival outcomes would be routinely collected throughout the course of care, but annual querying of national death indices where available is recommended to validate local statistics (figure 1).

#### Complications

Treatment complications are a significant cause of morbidity and mortality in lung cancer, and can profoundly impact patient preferences, outcomes and costs [11]. Our working group reviewed treatment-related toxicity scales in common practice today. For patients treated with surgery, the consensus was to use the Clavien-Dindo classification [12]. We selected a simplified version of the Common Terminology Criteria for Adverse

Events version 4 for patients receiving systemic therapy and/or radiotherapy [13]. This platform was designed as a comprehensive grading system for identifying adverse effects of cancer treatment and indicating their severity, and is commonly used in clinical trials. We propose a modified version to simplify and expedite data collection, which assigns the event to a general category (constitutional, skin, bone marrow suppression, infection, cardiovascular, lung, gastrointestinal, hepatic, renal, neurological or other). We recommend collecting all grade 3 or higher toxicities that occur during or within the first 6 months following the initiation of each treatment course for lung cancer (figure 1).

#### Degree of health

Performance status is a strong independent predictor of survival in lung cancer [14]. Our working group recommends measuring performance status per the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and World Health Organization (WHO) scoring method, ranging from 0 to 5, as it provides clinician-reported data to correlate with patient-reported outcomes. Baseline, pretreatment performance status will also be captured as a case-mix variable, allowing detection of change in performance status over time.

Given the importance of health-related quality of life (HRQoL) in patients with lung cancer [15] and its prognostic impact [16], PROMs have been increasingly developed and implemented [17]. Lung cancer is associated with burdensome symptoms, and often requires treatments associated with significant toxicity. General HRQoL domains that we advocate collecting include global health status/quality of life, pain, fatigue and physical, social, emotional and cognitive function (table 2 and online supplementary material, appendix 4). Lung cancer-specific HRQoL domains deemed essential included dyspnoea and cough.

Common existing PROMs that cover these domains were reviewed by the group (online supplementary material, appendix 5). PROM selection was thoroughly deliberated, as was our goal to provide clear advice to newly developing initiatives, with the hope of ultimately aligning existing measurement efforts. Our consensus recommendation included one general and one lung cancer-specific instrument to adequately cover the prioritised domains. The heterogeneous nature of lung cancer presentations challenged us to pick from a variety of well-validated PROMs and

Table 2. Summary of International Consortium for Health Outcomes Measurement Lung Cancer Standard Set of outcomes

Outcome category	Patient population	Measure	Supporting information	Timing	Data source <sup>#</sup>
<b>Other</b>	All patients	Time from diagnosis to treatment	Diagnosed using pathology: starting first treatment	When treatment begins	Clinical
<b>Acute complications of treatment</b>	All patients receiving surgical resection	Major surgical complications	Presence or absence of grade $\geq 3$ event by Clavien-Dindo classification	Update at least annually	Clinical
	Patients with radiation therapy	Major radiation complications	Presence or absence of grade $\geq 3$ CTCAE version 4 complication, including name of the adverse event		
	Patients with systemic therapy	Major systemic therapy complications	Presence or absence of grade $\geq 3$ CTCAE version 4 complication, including name of the adverse event		
<b>Degree of health</b>	All patients	ECOG/WHO performance status	ECOG/WHO scale for performance status	1 year post-initiation of treatment; tracked annually for life	Clinical
		Global health status/ quality of life Fatigue Social functioning Physical functioning Emotional functioning Cognitive function Pain  Dyspnoea Cough	Tracked <i>via</i> EORTC QLQ-C30  Tracked <i>via</i> EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13 Tracked <i>via</i> EORTC QLQ-LC13	Baseline; 3 months post-initiation of treatment; 6 months post-initiation of treatment; 1 year post-initiation of treatment; tracked annually for life	Patient-reported
<b>Survival</b>	All patients	Cause of death	Death attributed to lung cancer on death certificate	1 year post-initiation of treatment tracked annually for life	Administrative data (death registry)
		Overall survival	Date of death		
		Treatment-related mortality	Death attributable to lung cancer treatment within 30 or 90 days		Clinical
<b>Quality of death</b>	All patients	Place of death	Where patient died	1 year post-initiation of treatment; tracked annually for life	Administrative data (death registry)
	All patients with end-stage disease	Duration of time spent in hospital at end of life	Number of days patient spent in hospital or ICU in last 30 days		Clinical

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organization; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: core quality of life questionnaire; QLQ-LC13: lung cancer-specific quality of life questionnaire; ICU: intensive care unit. # reflects the way case-mix variables and outcomes are collected: clinical data include data abstraction and clinician reports; patient-reported data include patient-reported outcome measures (e.g. EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13) and other relevant patient-reported questions.

outcome definitions, many of which captured the most important domains. Our working group ultimately selected the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) core quality of life questionnaire (QLQ-C30) [18] and its corresponding lung cancer-specific module (QLQ-LC13) [19], since these best covered the domains we considered most important. These validated instruments are internationally recognised, widely used in a variety of languages, feasible to implement and well studied, with scores that can be clinically interpreted [20, 21]. While the EORTC has a separate questionnaire assessing the HRQoL of patients in the palliative care setting (QLQ-C15-PAL) [22], the same domains are captured in the EORTC QLQ-C30 and therefore it was felt to be sufficient.

For institutions with compelling reasons to use other validated PROMs, our recommendation is to collect data on the equivalent domains at the same time points. We eagerly anticipate the development of algorithms enabling conversion of commonly used lung cancer PROMs to a standard scoring system, as has been achieved in other diseases [23].

We recommend assessing patient-reported outcomes prior to treatment as a baseline (or at diagnosis if no treatment was pursued), at 3, 6 and 12 months following initiation of treatment, and then annually (figure 1). We recognise that the burden of answering 43 items from EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13 at each interval may be significant for some patients. However, both the clinical and patient representatives in the working group felt that all these domains were essential and if used in the process of clinical care, would be accepted by patients. This position is bolstered by research suggesting that respondent satisfaction is more directly linked to the salience of questions than their length [24]. We also anticipate that in time computer-adaptive PROMs will decrease respondent burden while providing similar domain coverage [25].

The working group recognised that patient wellbeing can change rap-

idly and profoundly in this population with frequently advanced cancer. Thus, where feasible, we encourage more routine measurement of PROMs in clinical practice as regularly as possible to complement the defined time points.

#### *Other outcomes*

Previous studies have demonstrated that treatment delays are prognostic in lung cancer [26, 27]. We therefore recommend collecting the time from diagnosis of lung cancer to initiation of treatment. For consistency, we recommend defining the date of diagnosis in accordance with the hierarchy established by the European Network of Cancer Registries, with date of hospital admission or outpatient consultation being used in cases where no histological or cytological confirmation of malignancy was obtained [28].

#### *Quality measures at the end of life*

Quality of end-of-life care is an important consideration in lung cancer. Outcomes such as frequent hospitalisations and intensive care unit (ICU) admissions near the end of life have been assessed, and suggest improper use of aggressive intervention [29]. It is less clear whether any treatment near the end of life should be considered a marker of poor quality, as some procedures or therapies may be effective in palliating distressful symptoms. Appropriate palliative care has been shown to be associated with improved quality of life and a reduced likelihood of aggressive care [30]. We reviewed existing measures used to assess the quality of the death and dying process. Although we desired a patient- or caregiver-reported measure, existing options were not found to be suitable for widespread use [31]. As a proxy, our group recommends capturing place of death, i.e. in a hospital, care home, hospice or the patient's own residence as well as the duration of time spent in hospital, including in the ICU, in the last 30 days of life.

#### *Case-mix variables*

Baseline demographic, clinical and tumour factors are associated with survival and other outcomes in lung cancer. As outlined in table 1, the working group identified the baseline case-mix variables thought to be es-

sential for risk adjustment to enable meaningful comparisons between patients. Given the number of potential variables associated with clinical outcomes following treatment for lung cancer, the group focused on the most established essential demographic, clinical and tumour factors (online supplementary material, appendix 4). Where applicable, we recommend that these case-mix variables be collected prior to treatment initiation.

Specifically, we recommend collecting the following demographic factors: age, sex, ethnicity and education level. While a key determinant of health outcomes in the lung cancer population [32], socioeconomic status (SES) is difficult to capture and quantify for a variety of reasons, including patient reluctance to disclose financial details and the challenge of accurately encapsulating a complex, multifactorial determinant of health within a single metric [33]. We recommend collecting the patient-reported highest level of education as a surrogate measurement of SES [33], as patients generally feel comfortable reporting this information and it can be compared across countries using the International Standard Classification of Education [34].

The working group also recommends that ethnicity data be collected, deferring to local standards for its definition, given the variance in population characteristics globally.

We advocate the collection of the following clinical factors: baseline ECOG/WHO performance status, unintentional weight loss, smoking status (defined as never smoker (<100 cigarettes in lifetime), ex-smoker (stopped  $\geq 1$  year before diagnosis) or current smoker) and pulmonary function as measured by the absolute and predicted forced expiratory volume in 1 s, baseline patient-reported health status as measured by the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 and comorbidities (table 1). Our working group endorsed the use of the Modified Self-Administered Comorbidity Questionnaire (SCQ) [35] to collect a list of comorbid diseases. The SCQ has been shown to predict functional outcomes as well as the medical record

based Charlson Comorbidity Index, and better predict quality of life [36].

Baseline tumour factors to be recorded are clinical and pathological stage, histology, activating epidermal growth factor receptor mutation status, anaplastic lymphoma kinase translocation status and clinical *versus* pathological (histological or cytological) basis of diagnosis.

For patients undergoing treatment, our working group recommends collecting additional data on treatment intent (curative *versus* palliative, with the latter including best supportive care) and whether treatment was completed. We recognise that therapies for oligometastatic disease may not clearly constitute curative *versus* palliative treatment, and recommend that this type of treatment be classified as palliative for consistency in data collection.

#### Data collection

The long-term goal of ICHOM is to facilitate the collection and aggregation of outcomes and case-mix data across international institutions and registries to support quality improvement, cost reduction and comparative effectiveness research. To improve the consistency in which international institutions and registries collect these data, we have recommended data sources for each outcome and case-mix variable, along with data specifications (response options, coding instructions, etc.). A reference guide including sample questionnaires and a data dictionary that further describes each measure, its precise definition, inclusion and exclusion criteria, numerical and categorical response options and potential data sources is freely available on the ICHOM website ([www.ichom.org/project/lung-cancer/](http://www.ichom.org/project/lung-cancer/)).

Most countries currently lack the national infrastructure to collect all or part of this dataset. We suggest that individual institutions take the first step in piloting data collection and focus step-wise on including the full set of recommended outcome domains over time. The ICHOM experience in localised prostate cancer, which began implementation within select institutions and registries and now forms

the base of a global outcomes collaborative facilitated by the Movember Foundation, suggests how this can be achieved [37].

#### Discussion

Transparent measurement of outcomes and costs has the potential to align patients, providers and payers towards a common goal of improving the value of care for lung cancer patients. A current barrier to the adoption of value-based healthcare is the absence of standardised outcomes that are meaningful to patients [38]. This international multidisciplinary working group defined a standard set of patient-centred outcomes, along with corresponding case-mix variables, which can enable providers to measure the value of care they deliver for their patients.

The recommendations of the set reflect the opinion of a selected group of experts and patient representatives. Using extensive literature reviews, and applying a Delphi technique to document our decision-making process, we strived to achieve a high level of transparency. However, it is important to recognise that a different group of participants could have agreed on different recommendations. In a similar vein, the conclusion of which outcome domains are the most important to be tracked in lung cancer patients was informed primarily by the experience of the two patient representatives and working group members, with some augmentation by the patient-reported outcome literature. It is important to note that the set is a foundation and should not limit the inclusion of additional treatment-related and process details to support local research and quality improvement efforts.

This recommendation is a starting point, and time and experience will be needed to refine the set towards a true global standard. Although many aspects of the set have been validated and implemented in research settings (e.g. the EORTC questionnaires), the set as a whole has not yet been implemented or validated. Members of this working group have begun pilot phase adoption, and their implemen-

tation experience, alongside others, will inform regular revisions of the set. A steering committee, composed of these pilot implementers among others from the working group, will govern the set, clarify definitions as appropriate and review and approve proposed revisions on an annual basis. We already anticipate several key topics to be addressed in the future: new prognostic biomarkers and therapies based on new molecular targets [39], improved measures for assessing the quality of death and dying, new PROMs that improve precision while maintaining domain coverage, and feedback of feasibility and reliability of data definitions by early implementers.

It is important to note that in many settings, particularly in low- and middle-income countries, the scope of this dataset is large and feels far from feasible. For this reason, the working group considers the set as a future goal, rather than a threshold by which other initiatives are deemed inadequate. We recognise the importance of learning from early adopters to address validation, feasibility and data analysis to guide subsequent adoption. These efforts will be supported by continued progress in information and communication technology that is already making similar data collection more streamlined and affordable [40].

We also recognise the protection and privacy concerns of international data aggregation, and are reassured by multinational clinical trials that commonly address this issue successfully. Pilot efforts of aggregating data collected in registries or routine care are currently underway in localised prostate cancer, hip and knee osteoarthritis and cataracts, the former led by the Movember Foundation and the two latter by ICHOM, which will inform the feasibility of future efforts.

We have defined here a consensus recommendation of outcomes and case-mix variables to be collected for lung cancer patients in routine clinical practice. We believe this set is an important step in enabling more institutions internationally to measure, compare and improve the outcomes of their lung cancer care. ■

## References

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) Date last accessed: October 23, 2015.
2. World Health Organization. Cancer. Fact Sheet No297. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/) Date last accessed: October 23, 2015. Date last updated: February, 2015.
3. Chen Z., Fillmore C.M., Hammerman P.S., et al. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 535–546.
4. Krohn A., Ahrens T., Yalcin A., et al. Tumor cell heterogeneity in small cell lung cancer (SCLC): phenotypical and functional differences associated with epithelial-mesenchymal transition (EMT) and DNA methylation changes. *PLoS One* 2014; 9: e100249.
5. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
6. Siegel R., Ma J., Zou Z., et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9–29.
7. United States Department of Health and Human Services. Better, Smarter, Healthier: In Historic Announcement, HHS Sets Clear Goals and Timeline for Shifting Medicare Reimbursements from Volume to Value. [www.hhs.gov/news/press/2015pres/01/20150126a.html](http://www.hhs.gov/news/press/2015pres/01/20150126a.html) Date last accessed: October 22, 2015. Date last updated: January 26, 2014.
8. Ashley L., Jones H., Thomas J., et al. Integrating patient reported outcomes with clinical cancer registry data: a feasibility study of the electronic Patient-Reported Outcomes From Cancer Survivors (ePOCS) system. *J Med Internet Res* 2013; 15: e230.
9. Weeks J.C., Catalano P.J., Cronin A., et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1616–1625.
10. Freidlin B., Korn E.L., Hunsberger S., et al. Proposal for the use of progression-free survival in unblinded randomized trials. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2122–2126.
11. Dubey S., Brown R.L., Esmond S.L., et al. Patient preferences in choosing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *J Support Oncol* 2005; 3: 149–154.
12. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213.
13. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) Date last accessed: October 23, 2015. Date last updated: June 14, 2010.
14. Stanley K.E. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25–32.
15. Silvestri G., Pritchard R., Welch H.G. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998; 317: 771–775.
16. Sloan J.A., Zhao X., Novotny P.J., et al. Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1498–1504.
17. Gridelli C., Perrone F., Nelli F., et al. Quality of life in lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12: Suppl. 3, S21–S25.
18. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376.
19. Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S., et al. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 635–642.
20. Maringwa J.T., Quinten C., King M., et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1753–1760.
21. Ediebah D.E., Coens C., Zikos E., et al. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *Br J Cancer* 2014; 110: 2427–2433.
22. Groenvold M., Petersen M.A., Aaronson N.K., et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006; 42: 55–64.
23. Wahl I., Lowe B., Bjorner J.B., et al. Standardization of depression measurement: a common metric was developed for 11 self-report depression measures. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 73–86.
24. Wenemark M., Persson A., Noorlind Brage H., et al. Applying motivation theory to achieve increased response rates, respondent satisfaction and data quality. *J OffStat* 2011; 27: 393–414.
25. Petersen M.A., Groenvold M., Aaronson N.K., et al. Development of computerised adaptive testing (CAT) for the EORTC QLQ-C30 dimensions – general approach and initial results for physical functioning. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1352–1358.
26. Vinas F., Ben Hassen I., Jabot L., et al. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: a systematic review. *Clin Respir J* 2016; 10: 267–271.
27. Everitt S., Herschtal A., Callahan J., et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116: 5030–5037.

First published in magazine «Eur. Respir.», №48, 2016, p. 852–860

# Использование небулизированного солевого раствора сухопорошкового формотерола, для купирования бронхоспазма

A. Pírez Puigby<sup>1</sup>, E. Capriles Behrens<sup>2</sup>, L. Giannoni Delgado<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Clínicas y Urología Tamanao

<sup>2</sup> Escuela de Medicina «J.M. Vargas», Caracas

<sup>3</sup> Centro Médico Docente La Trinidad, Medicina Comunitaria

**Сальметерол и Формотерол, два новых  $\beta$ -агониста продолжительного действия, вошли в клиническую практику. Сальметерол не является эффективным при обострении астмы, тогда как Формотерол, с латентным периодом сходным с альбутеролом, никогда не использовался при острой бронхоспастической ситуации. Мы измеряли пиковые показатели выдоха у 30 пациентов с обострением астмы при различной степени обструкции дыхательных путей до и после приема 12 мкг Формотерола Фумарата в виде сухого порошка, распыленного в небулайзере сразу же после приготовления в стерильном физиологическом растворе. Мы обнаружили значительное улучшение через 5 минут и 30 минут после приема, что дает возможность предположить, что данный раствор стабилен. Кроме того, мы имеем возможность нового рентабельного терапевтического подхода с необходимостью меньшей дозировки бронходилататоров. Возможно, мы также можем уменьшить частоту повторных обострений за счет продолжительного бронхорасширяющего действия Формотерола.**

**Ключевые слова:** Формотерол, распыляемый раствор, контроль астмы в острой форме, агонист- $\beta_2$  продолжительного действия.

Two new beta agonists of long effect are currently used clinically: salmeterol and formoterol. The first one has not demonstrated effectiveness in the cases of acute asthma while the second, Formoterol, comparable in its latency period to albuterol, has not been used in the management of asthma crises. In this study we used measurements of peak expiratory flow before and after the administration of 12 micrograms of Fumarate of Formoterol in dry powder via nebulization, immediately after its dilution in sterile saline solution, in thirty patients with asthma and variable degrees of bronchial obstruction.

The results show improvement significant at 5 and 30 minutes after its administration, suggesting stability of this product as well as a novel cost-effective approach for its lower dosing and possible impact on the frequency of readmissions due to a prolonged bronchodilation.

**Palabras Clave:** Formoterol, Solución nebulizadora, Manejo de ataque agudo de asma, Agonista Beta 2 de acción larga.

## Введение

Частое использование ингаляционных (либо посредством дозированного ингалятора, либо посредством небулайзера)  $\beta$ -агонистов краткосрочного действия является стандартным терапевтическим подходом в лечении обострений астмы.  $\beta$ -агонисты продолжительного действия используются в качестве очень важных дополнительных средств в сочетании с ингаляционными стероидными препаратами в стадии поддержания контроля астмы, а также для контроля симптомов с упором на ночную астму и астму, вызванную физической нагрузкой [1]. Формотерол фумарат\* (\* (+ -) -2'-гидрокси-5'-[(PC)-1-гидрокси-2-[(PC)-n-метокси-альфа-метилфенетил]-мино]

этил]-форманилидин обезвоженный фумарат), новый антагонист  $\beta_2$ -рецепторов продолжительного действия (сухой порошок), также обладает быстрым бронхорасширяющим действием, сопоставимым с альбутеролом, что предполагает его потенциальное использование в качестве средства, облегчающего симптомы астмы и используемого по потребности (pro re nata) [2]. Существуют пациенты, которые являются не в состоянии произвести надлежащие усилия вдоха, по причине своего возраста, трудностей дыхания, либо иных факторов, и при таких случаях, прием препарата посредством небулайзера может оказаться полезным. Мы применяли формотерол в качестве сухого порошка, растворенного в физиологическом

растворе, распыляли его сразу же после приготовления пациентам с обострением астмы, в ходе проведения открытого неконтролируемого исследования.

## Методология

По определению Американского Торакального Общества [3], пациенты, которые посещают кабинет неотложной терапии при обострении астмы, и которые в состоянии выполнить действия для измерения показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ), оценивались клинически, а также по результатам ПСВ (пикфлоуметр Personal Best<sup>®</sup>, оцениваются три наилучших показателя измерений в положении стоя). Оценка ПСВ производится до небулайзерной терапии,

Таблица 1.

Показатель ПСВ должный	Показатель ПСВ до начала терапии	Показатель ПСВ через 5 мин.	Показатель ПСВ через 30 мин.
433,7 л/мин. (150–620 л/мин.)	227,5 л/мин.* (60–400 л/мин.)	310,7 л/мин.* (95–470 л/мин.)	344,1 л/мин.* (110–480 л/мин.)

\* $p < 0,0001$ 

затем через 5 минут и через 30 минут после распыления, при однократной дозе в 12 микрограмм Формотерола (содержимое 1 капсулы растворяется в 2 мл стерильного физиологического раствора). Показатель рН распыленного раствора не отличался от показателя стерильного нормального раствора [4].

Небулайзерная терапия проводилась сразу же после приготовления раствора, при помощи небулайзера Pari Jet, присоединенного к компрессору De Vilbiss модели 5650D со скоростью 0,15–0,35 мл/мин. Пациенты с клиническими проявлениями возможной бактериальной инфекции, как например, высокая температура, гнойный бронхит и/или пневмония, а также те, кто получал любые  $\beta$ -агонисты в течение предшествующих 4 часов, исключались. Для тех пациентов, которые были не в состоянии использовать мундштук-распылитель, использовалась лицевая маска в качестве замены. Протокол и документ информированного согласия были утверждены Экспертным Советом по вопросам этики медицинского учреждения (Instituto de Clínicas y Urología Tamanaco), а письменное информированное согласие было получено от всех пациентов либо родителей до участия.

Для проведения статистического анализа использовали критерий Стьюдента «t».

### Результаты

В исследовании принимали участие тридцать (30) пациентов (11 мужчин, 19 женщин, в возрасте от 4 до 62

лет, средний возраст 25,6 лет), с различной степенью обструкции дыхательных путей. Уменьшение пиковой скорости выдоха (ПСВ) до начала лечения составляло 47,8% от должного. Через 5 минут и 30 минут, уменьшение ПСВ (в % от должных величин) составляло 27,9% и 19,9% соответственно. Средние величины показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ) показаны в Таблице 1.

### Обсуждение

Два  $\beta$ -антагониста пролонгированного действия, сальметерол и формотерол, обладают существенными различиями в структуре, связывании с аденорецептором, начале и характере действия [5].

У пациентов с астмой в стабильной форме, без текущих симптомов, начало действия препарата не является значимым; однако, у пациентов с обострением астмы, сальметерол не обладает быстрым началом действия, тогда как формотерол демонстрирует такое же быстрое начало действия в сравнении с альбутеролом (от 1 до 3 минут), достигает максимального бронходилатационного эффекта в течение 2 часов, который длится до 12 часов, и практически не обладает побочными эффектами [6]. Было продемонстрировано, что он в 100 раз более мощный, чем альбутерол «in vitro», при отсутствии клинических свидетельств тахифилаксии и дискутабельных противовоспалительных свойствах [6].

Формотерол, как правило назначается для ингаляции в форме сухого порошка с удобным для использования

прибором (Aerolizer®). Однако, некоторые пациенты не могут выполнить ингаляцию по разного рода причинам, такими как возраст, затрудненный вдох, а использование в ингаляции через небулайзер эффективного  $\beta_2$ -агониста, как быстро, так и продолжительного действия, может обеспечить благоприятный терапевтический эффект в такой ситуации. В данном кратком документе, мы продемонстрировали, что пациенты с астмой различного возраста при обострениях различной степени тяжести, имели значительное улучшение своих показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ), используя формотерол в качестве сухого порошка посредством небулайзера. Данные результаты свидетельствуют о стабильности данного препарата в физиологическом растворе, при его применении сразу же после приготовления. Теоретически, за счет уменьшения частоты приема бронходилататоров (благодаря своему пролонгированному действию) можно ожидать уменьшения стоимости лечения.

Такая методика также позволит пациентам более эффективно начинать и поддерживать в более оптимальном режиме свои программы лечения астмы.

### Признательность

Мы бы хотели выразить свою благодарность за экспертную поддержку со стороны доктора Омара Верде (Dr. Omar Verde) в области статистического анализа, а также доктору Марчело Альфонзо (Dr. Marcelo Alfonzo) за критический анализ данной рукописи.

### Список литературы

1. Bierman L. and Larsson L. Long acting  $\beta_2$ -agonists: how are they used in an optimal way? Resp Med. 1997; 91: 587–591.
2. Faulds D., Hollingshead L.M., Goa K.L. Formoterol: a review of its pharmacological properties and therapeutic potentials in obstructive airways disease. Drugs. 1991; 42: 115–137.
3. American Thoracic Society. Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary emphysema: A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. Am Rev Resp Dis: 1962; 85: 762–8.
4. Perez Puigbó A., Capriles Hulett A., Rodriguez G., Verde O., Perez Reggetti J. Una nueva forma de administración: reporte preliminar del efecto Broncodilatador inmediato (Foradil) en solución salina via nebulización. XII Congreso de la Sociedad Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología, Caracas, Venezuela; 2000; Abstract No13.
5. D'Urzo A.D. Long acting beta-2-agonists. Role in primary care asthma treatment. Can Fam Physician. 1997; 43: 1773–1777.
6. Bartow R.A., Bronden R.N. Formoterol: an Update of its pharmacological properties and efficacy in the management of asthma. Drugs. 1998; 55: 303–322.

УДК 616.24-008.444-07-08

## Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне



Д.А. Галактионов<sup>1</sup>, А.А. Казаченко<sup>1</sup>, А.Н. Кучмин<sup>1</sup>, А.Н. Куликов<sup>1,2</sup>, М.Ю. Ярославцев<sup>1</sup>, И.В. Макарова<sup>1</sup>, Е.А. Потапов<sup>1</sup>, К.Б. Евсюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Проведена оценка чувствительности и специфичности сомнологических опросников и компьютерной пульсоксиметрии у пациентов с нарушениями дыхания во сне. Установлено, что уровень тревоги и депрессии (по данным опросника «Госпитальная шкала тревоги и депрессии») был сопоставим у всех пациентов. Все остальные, используемые в исследовании опросники: «Шкала сонливости», «Анкета для скрининга синдрома обструктивного апноэ во сне», берлинский опросник «Апноэ сна», а также «Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна», применяемые для скрининга апноэ во сне, показали одинаковую специфичность и сопоставимую чувствительность. Вместе с тем, берлинский опросник «Апноэ сна» оказался более специфичным. Поэтому для скрининговой диагностики синдрома обструктивного апноэ во сне в совокупности с мониторинговой компьютерной пульсоксиметрией лучше всего использовать именно его. «Шкала сонливости» позволила выявить, что уровень сонливости напрямую зависит от тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне, а общий ее балл был достоверно выше в группах среднего и тяжелого синдрома обструктивного апноэ во сне. Для постановки точного диагноза синдрома обструктивного апноэ во сне все апробированные методики при их положительных результатах требуют обязательного применения более точных методик диагностики. Каждый практикующий терапевт должен помнить о синдроме обструктивного апноэ во сне и при малейшем его подозрении вести целенаправленный расспрос в этом направлении, своевременно его диагностировать. Так как только своевременная диагностика и адекватное лечение среднетяжелых и тяжелых форм этой патологии в дополнение к традиционным методам лечения позволяет улучшить прогноз и клиническое течение кардиологических заболеваний у данной категории больных.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во сне, скрининговые методики диагностики, мониторинговая пульсоксиметрия, берлинский опросник сна, шкала сонливости, кардиоваскулярная патология, полисомнография, кардио-респираторная пульсоксиметрия.

D.A. Galaktionov, A.A. Kazachenko, A.N. Kuchmin, A.N. Kulikov, M.Yu. Yaroslavtcev, I.V. Makarova, E.A. Potapov, K.B. Evsyukov

### Obstructive sleep apnea syndrome. Screening diagnostics

The evaluation of sensitivity and specificity immunological questionnaires and computer pulse oximetry in patients with impaired breathing during sleep has been done. The level of anxiety and depression (according to the questionnaire «Hospital Anxiety and Depression Scale») was comparable in all patients. Everyone else used in the study questionnaire: «Sleepiness Scale», «Questionnaire for screening for obstructive sleep apnea», the Berlin questionnaire «Sleep Apnea» and «About the scoring of subjective sleep characteristics», used to screen for sleep apnea showed the same specificity and sensitivity comparable. At the same time, the Berlin questionnaire «Sleep apnea» was more specific. Therefore, screening for obstructive sleep apnea in conjunction with pulse oximetry monitoring computer is best to use it. «Sleepiness Scale» has identified that the level of sleepiness is directly dependent on the severity of obstructive sleep apnea and its total score was significantly higher in the groups of medium and severe obstructive sleep apnea. For accurate diagnosis of obstructive sleep apnea all approved methods, with their positive results require that the use of more accurate diagnostic techniques. Every practicing physician must be aware of the syndrome of obstructive sleep apnea, and at the slightest suspicion of his conduct purposeful questioning in that direction, to diagnose it. Since only a timely diagnosis and adequate treatment of moderate and severe forms of the disease, in addition to the traditional methods of treatment, can improve the prognosis and clinical course of heart disease in these patients.

**Keywords:** obstructive sleep apnea, screening methods for diagnosis, monitoring pulse oximetry, the Berlin questionnaire sleep, Sleepiness Scale, cardiovascular disease, polysomnography, cardio-respiratory pulse oximetry.

## Введение

Синдрому обструктивного апноэ во сне (СОАС) как самостоятельной болезни не более четырех десятков лет, что по меркам практической медицины не так много. Именно в 1975 г. профессор Стенфордского университета Кристиан Жильмино положил начало этой новой, прежде не изученной патологии. Как и любому «молодому» заболеванию СОАС уделяется большое внимание со стороны ученого сообщества, посвящается огромное количество исследований с опубликованием научных статей, докладов, очерков, в которых освещаются сложные звенья патогенеза, клинической картины, ассоциации СОАС с различной терапевтической патологией.

Сегодня каждый практикующий терапевт должен знать, что СОАС – это состояние, при котором имеют место повторяющиеся эпизоды прекращения легочной вентиляции (апноэ/гипопноэ) во время сна, обусловленные периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, продолжительностью не менее 10 с., следующие за ним кратковременные эпизоды гипоксемии и бессознательные (регистрируемые на электроэнцефалограмме) пробуждения. В качестве критериев СОАС рассматриваются обструктивные события (апноэ, гипопноэ, пробуждения, связанные с дыханием) свыше 5 раз в час у пациентов, имеющих хотя бы один из следующих симптомов: непреднамеренные эпизоды засыпания, дневная сонливость, неосвежающий сон, усталость, одышка, громкий храп, остановки дыхания [6].

Казалось бы, что может быть проще. Расспросил пациента о состоянии его сна, выявил специфические жалобы, заподозрил СОАС и ... Здесь российская клиническая медицина сталкивается с серьезными трудностями.

Во-первых, СОАС справедливо относят к болезням-хамелеонам, который может маскироваться и отягощать течение кардиоваскулярной, эндокринной, пульмонологической патологии и не всегда удается четко проследить эту взаимосвязь [2].

Во-вторых, даже если практикующий клиницист заподозрил СОАС и направил больного на консультацию к сомнологу, пациент, ознакомившись с прейскурантом услуг, предоставляемых сомнологическими лабораториями, далеко не всегда согласится на неизвестное ему исследование с непонятным результатом. Так, например, в Москве и Санкт-Петербурге проведение полисомнографии (ПМСГ) – «золотого стандарта» для диагностики СОАС, стоит от десяти тысяч рублей, а более простой методики исследования – кардиореспираторного мониторинга – около пяти тысяч рублей. В связи с этим возникает необходимость внедрения в практику врачей обычных поликлиник и стационаров простых и дешевых скрининговых методик диагностики СОАС, без широкого использования которых сомнологическая отрасль отечественной медицины останется в зачаточном состоянии [1, 3].

На сегодняшний день для скрининга СОАС может применяться компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия (МКП) и специальные опросники для выявления нарушений дыхания во сне [3, 4, 7]. МКП как методика скрининговой диагностики, естественно, имеет противников. Основной их претензией к МКП является ее низкая чувствительность. Чувствительность и специфичность МКП в выявлении СОАС исследовалась в большом количестве работ и колебалась в широком диапазоне. По данным различных авторов, значения чувствительности составляют от 31 до 98%, специфичности – от 41 до 100% [1, 5].

Что касается специальных опросников, то многими лабора-

ториями сна разработаны собственные. Из их числа валидизированы: Берлинский опросник; Шкала апноэ сна; Мультивариантный индекс предрасположенности к апноэ [3, 4, 8].

Несмотря на наличие принятых опросников, при проведении общепринятого обследования терапевтами они активно не используются, хотя жалоб на дневную сонливость, неудовлетворительное качество сна, ночной храп хватило бы, чтобы предположить наличие СОАС и направить пациента к специалистам для дальнейшего обследования [6, 7].

Таким образом, отсутствие широких рандомизированных исследований ограничивает экспертов-сомнологов в признании целесообразности скринингового исследования в широкой клинической практике.

**Цель исследования.** Определение возможности применения в широкой практике МКП и специальных опросников как наиболее простых и достоверных скрининговых методик выявления СОАС.

## Материалы и методы

Объектом исследования стали 96 пациентов (60 мужчин и 36 женщин в возрасте  $57 \pm 12$  лет), находящиеся на плановом лечении в кардиологическом отделении клиники пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Пациентам в качестве скринингового обследования проводилась МКП и анкетирование с использованием опросников: эпвортский опросник «Шкала сонливости», анкета для скрининга СОАС (АСА), берлинский опросник (БО) «Апноэ сна», Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД).

Шкала сонливости используется для оценки степени тяжести дневной сонливости и представляет собой группу из 8 вопросов,

Таблица 1. Данные анкетирования опросника ГШТД, балльной анкеты и шкалы сонливости, балл

Показатель	СОАС 1	СОАС 2	СОАС 3	СОАС 4
Тревога	6,0±3,6	4,4±12,4	5,6±2,9	5,2±4,0
Депрессия	3,9±2,5	2,4±2,2	4,3±2,2	5,3±3,4
Субъективная оценка	20,0±4,1	22,0±2,2**	17,9±3,6#	18,5±3,2#
Шкала сонливости	5,7±3,5##	3,0±4,8**	8,7±3,7#	9,8±4,1*#

**Примечание:** \* – различия с группой без СОАС 1; # – с группой СОАС 2; \*\* – с группой СОАС 3; ## – с группой СОАС 4, p<0,05.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность скрининговых методик диагностики СОАС, %

Показатель	Специфичность	Чувствительность		
		СОАС 2	СОАС 3	СОАС 4
Шкала сонливости: ≥10 баллов от 7 до 10 баллов	90 78	0 0	33 77	53 75
Анкета для скрининга СОАС, ≥5 баллов	67	60	89	100
Берлинский опросник, 2 и > положительных критериев	67	40	6	100
МКП, у.е.	45	66	45	84

на которые есть несколько градаций ответа: от отрицательного до крайне выраженного положительного. Ответы оцениваются баллами, в зависимости от которых интерпретируется результат.

Пограничное количество баллов, требующее консультации сомнолога – 10. Так же прост в обращении и Берлинский опросник. Пациенту предлагается 3 категории вопросов, касающихся качества его сна, наличие у него храпа и повышения артериального давления. Затем по совокупности положительных/отрицательных ответов оценивают каждую конкретную категорию. При положительном значении двух и более категорий выносят заключение о высокой вероятности у данного пациента СОАС. Госпитальная шкала тревоги и депрессии представляет собой простые вопросы о психоэмоциональном состоянии исследуемого и оценивается простым подсчетом положительных ответов.

Для верификации диагноза СОАС выполнялось респиратор-

ное мониторирование с помощью прибора «Somnolab 2 (Effort) Respiratory System» фирмы «Weinmann» (Германия) с регистрацией храпа и потока воздуха через нос с помощью канюли назального давления, сатурации, торакальных и абдоминальных усилий. Тяжесть СОАС оценивалась по данным респираторного мониторирования на основании индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ): при ИАГ<5 у.е. нет СОАС, при 5>ИАГ<15 у.е. – легкая степень СОАС при 15>ИАГ<30 у.е. – средняя степень СОАС, при ИАГ>30 у.е. тяжелая степень СОАС.

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что у 21 пациента СОАС отсутствовал. Эти пациенты составили 1-ю группу (СОАС 1). У 30 пациентов имела место легкая степень СОАС – 2 группа (СОАС 2), у 22 пациентов наблюдалась средняя степень СОАС – 3 группа (СОАС 3), у 23 пациентов диагностирована тя-

желая степень СОАС – 4 группа (СОАС 4).

Уровень тревоги и депрессии, по данным опросника ГШТД, был сопоставим у всех пациентов. Средний балл находился в пределах нормы и не зависел от тяжести нарушений дыхания во сне. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна позволила выявить значимые различия лишь между группами со средними и тяжелыми нарушениями дыхания во сне в сравнении с легким СОАС. Хотя в группах со средним и тяжелым СОАС средний балл был ниже, что указывает на более низкое качество сна у данных пациентов (табл. 1).

Опросники, применяемые для скрининга апноэ во сне, показали одинаковую специфичность (АСА – 67%, БО – 67%) и сопоставимую чувствительность (АСА – 86%, БО – 92%). При анализе чувствительности и специфичности в зависимости от степени тяжести СОАС оба вопроса также показали вы-

сокую чувствительность для тяжелых форм СОАС, однако для тяжелых нарушений дыхания во сне Берлинский опросник оказался более специфичным (БО 54%, АСА 40%).

Уровень сонливости по результатам Шкалы сонливости напрямую зависел от тяжести СОАС, а общий ее балл был достоверно выше в группах со средней и тяжелой степенью СОАС. Однако при оценке чувствительности и специфичности при взятии в качестве контрольного значения традиционные 10 и более баллов данный вопросник показал максимальную специфичность (90%), но низкую чувствительность даже для тяжелой степени СОАС (53%). Наиболее оптимальным оказалось контрольное значение 7 и более баллов (специфичность – 78%, чувствительность для средней и тяжелой степеней СОАС – 77 и 75% соответственно).

Оценивая результаты МКП, пациенты распределялись по группам в зависимости от индекса десатурации (ИД) по тем же принципам, что и степень тяжести СОАС по уровню ИАГ: 1-я группа (норма) – ИД < 5 у.е. в час, 2-я группа – ИД от 5 до 15 у.е. в час, 3-я группа – ИД от 15 до 30 у.е. в час, 4-я группа – ИД более 30 у.е. в час. Оценка чувствительности осуществлялась по сопоставимости ИАГ и ИД (степень тяжести СОАС по ИД не ниже, чем по степени ИАГ). Чувствительность методики оказалась на уровне 45–84% с максимумом для тяжелой степени СОАС при достаточно низкой специфичности (всего 45%).

При принятии контрольного значения ИД > 20 у.е. в час специфичность для средней и тяжелой степеней составила 86% при чувствительности 94% (табл. 2).

## Выводы

Высокой чувствительностью для скрининговой оценки СОАС обладают МКП, Берлинский опросник и Анкета для скрининга СОАС.

Для скрининга пациентов с тяжелыми нарушениями дыхания во сне оптимальным критерием для МКП является индекс десатурации более 20 у.е. в час.

Берлинский опросник по сравнению с другими опросниками обладает большей специфичностью для выявления пациентов с тяжелым СОАС. Это позволяет рассматривать его как наиболее оптимальный, так как именно при данной степени тяжести СОАС происходит увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Для постановки точного диагноза СОАС все апробированные методики, при их положительных результатах требуют обязательного применения более точных методик диагностики СОАС. ■

## Список литературы

1. Бузунов Р.В. Целесообразность применения компьютерной мониторинговой пульсоксиметрии для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна / Р.В. Бузунов [и др.] // Кардиология. – 2011. – №3. – С. 81–85.
2. Маркин А.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна / А.В. Маркин [и др.] // Клиницист. – 2014. – №1. – С. 15–19.
3. Фитце И. Современная клиническая практика ведения пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в Германии / И. Фитце [и др.] // Клиническая медицина сна. – 2014. – №2 (90). – С. 80–84.
4. Bar A. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies / A. Bar [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 12, №3. – P. 695–703.
5. Collop N.A. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J. / N.A. Collop [et al.] // Clin. Sleep. Med. – 2007. – Vol. 3, №7. – С. 737–747.
6. Epstein L. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults / L. Epstein [et al.] // Clin. Sleep Med. – 2009. – Vol. 5, №7. – С. 263–276.
7. Eugene C. Unattended Home Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Without Polysomnography / C. Eugene [et al.] // ARCH Fam Med. – 2000. – №9. – P. 168–174.
8. Gali B. Identification of patients at risk for postoperative respiratory complications using a preoperative obstructive sleep apnea screening tool and postanesthesia care assessment / B. Gali, [et al.] // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 110, №4. – P. 869–877.

## Биластин – новый антигистаминный препарат с оптимальным отношением «польза/риск» для безопасного вождения

И. Жареги, Й.Г. Рамекерс, К. Янаи, М. Фарре, Э. Редондо, Р. Валиенте, Л. Лабега, Испания

**Аллергический ринит (АР) может негативно влиять на когнитивную функцию и, следовательно, способность управлять автомобилем, отчасти вследствие сниженного качества ночного сна и сонливости в дневное время.**

**В недавно проведенном исследовании было установлено, что у нелеченных пациентов с симптомами АР, вызываемыми пылью растений, водительские способности были значительно нарушены по сравнению с бессимптомными пациентами (Vuurman et al., 2014). Степень нарушений была сравнима с таковой, наблюдающейся при уровне алкоголя в крови 0,05%, легальном во многих странах. С помощью симптоматической терапии можно частично или полностью компенсировать негативное влияние АР на вождение.**

Антигистаминные препараты (АГП; антагонисты или обратные агонисты гистаминовых  $H_1$ -рецепторов) являются основой лечения наиболее распространенных аллергических заболеваний, включая ринит и крапивницу. По оценкам, АР страдает около 30% мировой популяции, поэтому неудивительно, что АГП остаются одними из самых назначаемых лекарственных средств. Терапевтической мишенью АГП являются периферические  $H_1$ -рецепторы. Однако АГП I поколения, такие как хлорфенирамин, дифенгидрамин и гидроксизин, могут проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с  $H_1$ -рецепторами головного мозга, вмешиваться в нейротрансмиссию гистамина и вызывать сонливость. Из-за низкой селективности АГП I поколения ассоциируются с побочными эффектами со стороны центральной нервной системы (ЦНС), а также антихолинергическими и антисеротонинергическими эффектами. Центральные побочные эффекты, прежде всего сонливость и седация, нарушают когнитивную и психомоторную функции и могут иметь опасные последствия. В частности, эти эффекты могут нарушать способности человека управлять сложным оборудованием или автомобилем, таким образом повышая риск профессиональных травм и автокатастроф.

Осознание проблемы безопасности АГП I поколения привело к пересмотру рекомендаций Глобальной европейской сети по астме и аллергии, и сегодня предпочтение отдается препаратам II поколения. АГП II поколения являются более полярными и менее липофильными, что ограничивает их способность проникать в ЦНС. В целом АГП II поколения считаются неседативными, однако они существенно различаются по своим фармакодинамическим свойствам, эффективности и особенно безопасности, что имеет огромное значение для пациентов, деятельность которых требует ясного сознания (например, при управлении автомобилем).

Биластин – новый неседативный АГП II поколения, широко применяющийся в Америке и Европе для симптоматической терапии аллергического риноконъюнктивита (круглогодичного и сезонного) и крапивницы у взрослых и у детей в возрасте старше 12 лет. После перорального приема в стандартной дозе 20 мг биластин быстро (через 1–1,5 ч.) достигает пиковой концентрации в плазме, при этом период полувыведения составляет около 10 ч. В клинических исследованиях биластин, назначаемый перорально в дозе 20 мг 1 раз в день, как минимум не уступал другим АГП II поколения в облегчении симптомов аллергического

риноконъюнктивита (цетиризин и дезлоратадин) и крапивницы (левоцетиризин). При этом биластин ассоциировался с повышением качества жизни пациентов, благоприятным профилем безопасности (отсутствие кардиальных и антихолинергических побочных эффектов, более высокая безопасность по сравнению с цетиризином) и отсутствием нарушения психомоторной функции.

### Биластин – оптимальный АГП для тех, кто за рулем

Как и алкоголь, многие лекарственные препараты могут негативно влиять на способность управлять автомобилем. В руководстве, разработанном Международным советом по алкоголю, лекарствам и безопасности дорожного движения (ICADTS), препараты делятся на три класса в зависимости от способности нарушать вождение (табл.). В Испании в 2013 г. 43% водителей, погибших в автокатастрофах, незадолго до происшествия употребляли алкоголь и/или лекарства, включая психотропные препараты (III класс ICADTS), и у 23% пешеходов – участников фатальных ДТП определялись эти препараты в крови. АГП I поколения относятся ко II или III классу ICADTS, однако продолжают широко использоваться как дешевая альтернатива более современным АГП.

Таблица. Классификация некоторых АГП в зависимости от способности влиять на вождение

Класс ICADS	Безопасность в отношении вождения	Эквивалент содержания алкоголя в крови	АГП	
			I поколение	II поколение
I	Предположительно безопасные/побочные эффекты маловероятны	<0,2 г/л (<0,02%)		Левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин
II	Возможны легкие и среднетяжелые побочные эффекты	0,2–0,5 г/л (0,02–0,05%)	Хлорфенирамин, фенирамин, меквитазин, меклозин, мизоластин	Цетиризин
III	Предположительно опасны/возможны тяжелые побочные эффекты	>0,5 г/л (>0,05%)	Дифенгидрамин, прометазин	

Консенсусная группа по АГП нового поколения (CGNGA) разработала критерии, которым должен соответствовать идеальный АГП. Новый АГП должен обладать высокой клинической эффективностью и безопасностью, хорошо переносится и иметь в целом благоприятный профиль «польза/риск». В частности, препарат должен быть лишен кардиотоксического действия, влияния на СУР и побочных эффектов со стороны ЦНС (минимальная субъективная сонливость или ее отсутствие; отсутствие связывания с церебральными  $H_1$ -рецепторами; отсутствие негативного влияния на когнитивную и психомоторную функции). Всем эти критериям в полной мере отвечает биластин.

#### Селективность в отношении $H_1$ -рецепторов

При аллергических заболеваниях терапевтической мишенью являются периферические  $H_1$ -рецепторы; активность в отношении других рецепторов повышает риск нежелательных побочных эффектов, которые могут влиять на вождение. Биластин – высокоселективный обратный агонист  $H_1$ -рецепторов с минимальной или отсутствующей аффинностью к другим типам рецепторов. В исследованиях *in vitro* было убедительно продемонстрировано, что биластин обладает высокой специфичностью к  $H_1$ -рецепторам; на другие типы рецепторов гистамина ( $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ ) препарат не влияет (в целом показано отсутствие воздействия биластина более чем на 30 типов рецепторов, включая рецепторы серотонина, брадикинина, лейкотриена  $D_4$ ,  $M_3$ -мускариновые рецепторы,  $\alpha_1$ -адренорецепторы,  $\beta_2$ -адренорецепторы). По аффинности к

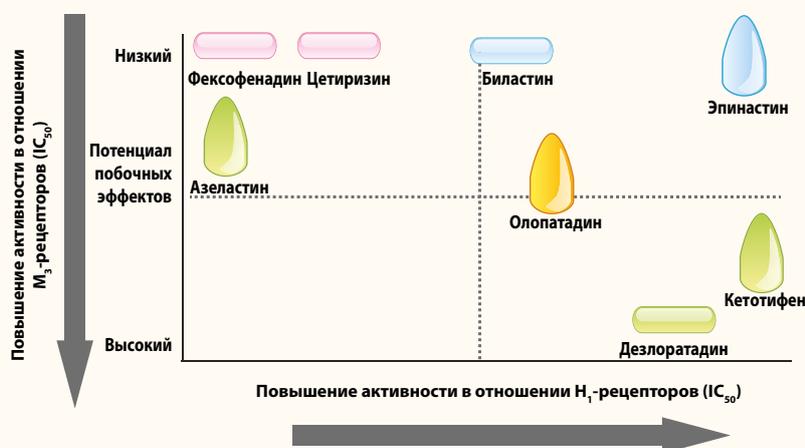


Рисунок 1. Сравнительная активность антигистаминных препаратов в отношении мускариновых  $M_3$ - и гистаминовых  $H_1$ -рецепторов

$H_1$ -рецепторам биластин в 5 раз превосходит фексофенадин и в 3 раза – цетиризин.

#### Взаимодействие с системой цитохрома P450 (СУР)

АГП относятся к наиболее используемым препаратам, вследствие чего часто назначаются с другими лекарственными средствами. Взаимодействие АГП с системой СУР (ингибирование или индукция), посредством которой метаболизируются различные препараты, является нежелательным. Примером такого нежелательного взаимодействия является кардиотоксичность, наблюдавшаяся при одновременном назначении ингибиторов СУР3А4 с терфенадином или астемизолом.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что биластин не оказывает значимого ингибирующего или индуцирующего влияния на различные изоферменты СУР, включая СУР1А3, 2А6, 2В6, 2С8, 2С9, 2С19,

2Е1, 3А4 и др. Минимальный метаболизм биластина посредством СУР был также подтвержден *in vivo* и у здоровых добровольцев. В частности, было установлено, что после приема однократной дозы 20 мг она выводится полностью в неизменном виде (67% со стулом и 33% с мочой).

#### Антимускариновая активность

Антагонизм в отношении холинергических мускариновых рецепторов отвечает за такие побочные эффекты АГП, как сухость глаз, сухость во рту и носовой полости, нарушения зрения и тахикардия, которые как минимум доставляют дискомфорт, а зачастую приводят к серьезным последствиям. Эти побочные эффекты могут негативно влиять на вождение и повышать риск ДТП. В исследовании *in vitro* было установлено, что биластин даже в максимальной изученной концентрации (100 мкмоль) не обладает значимой антимускариновой активностью в отношении пяти под-

типов рецепторов ( $M_1-M_5$ ), тогда как АГП II поколения дезлоратадин показал наиболее высокую антихолинергическую активность со значениями  $IC_{50}$  от 21 нмоль ( $M_2$ ) до 218 нмоль ( $M_4$ ). При оценке сравнительной активности в отношении  $H_1$ -гистаминовых и  $M_3$ -мускариновых рецепторов наиболее благоприятный профиль (сильное антигистаминное и слабое антимускариновое действие) продемонстрировали биластин и эпинастин (рис. 1).

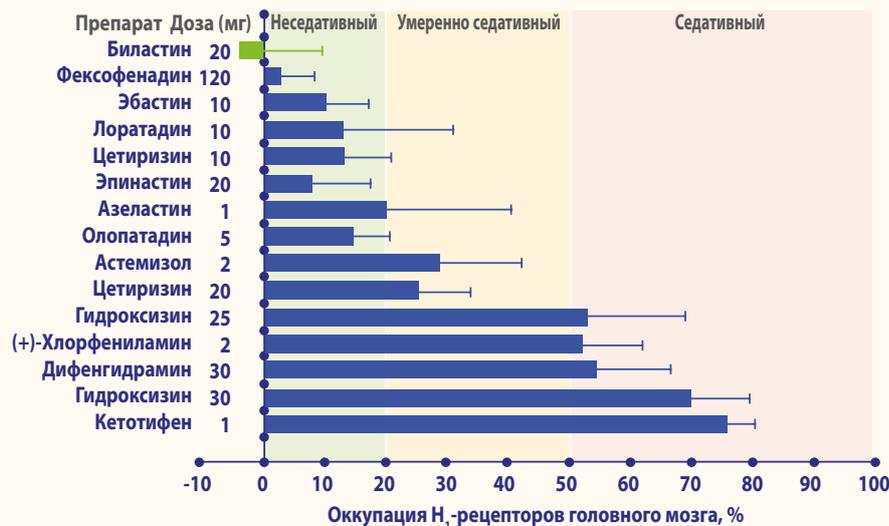
**Связывание с  $H_1$ -рецепторами головного мозга**

Центральные побочные эффекты АГП, включая сонливость, когнитивную дисфункцию и подавленную бдительность, обусловлены способностью препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с центральными  $H_1$ -рецепторами. В исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) была убедительно доказана корреляция между оккупацией церебральных  $H_1$ -рецепторов и степенью когнитивных/психомоторных нарушений. Поэтому минимальное связывание с  $H_1$ -рецепторами головного мозга является важнейшей характеристикой идеального для водителей АГП.

Биластин является субстратом для Р-гликопротеина, что снижает его способность проникать в ЦНС и связываться с центральными  $H_1$ -рецепторами. В двойном слепом исследовании с использованием ПЭТ было показано, что по оккупации  $H_1$ -рецепторов в различных областях коры биластин 20 мг (-3,92%) не отличался от плацебо, в то время как для гидроксизина соответствующий показатель составил +53,95% (Farre et al., 2014). В целом по сравнению с АГП I и II поколения биластин 20 мг демонстрирует самый низкий потенциал связывания с церебральными  $H_1$ -рецепторами (рис. 2).

**Взаимодействие с алкоголем и лоразепамом**

Алкоголь сам по себе способен вызывать седацию и другие



**Рисунок 2.** Данные позитронно-эмиссионной томографии. Оккупация (%)  $H_1$ -рецепторов головного мозга пероральными антигистаминными препаратами

эффекты со стороны ЦНС и часто становится причиной ДТП. Эти негативные эффекты могут усиливаться при взаимодействии алкоголя с лекарственными препаратами. Учитывая высокую распространенность употребления алкоголя и приема АГП, их одновременный прием трудно исключить. Бензодиазепины (диазепам, лоразепам), часто применяющиеся в лечении тревоги и нарушений сна, также могут негативно влиять на способность управлять автомобилем. Следовательно, для безопасности вождения важно, чтобы принимаемый АГП не взаимодействовал с алкоголем и бензодиазепинами.

В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 24 здоровых добровольцев одновременный прием биластина 20 мг не потенцировал депрессантные эффекты алкоголя на ЦНС (Garcia-Gea et al., 2014). Объективные и субъективные тесты показали, что алкоголь в комбинации со всеми активными препаратами нарушал психомоторную функцию по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ); в то же время биластин в дозе 20 мг единственно не оказывал дополнительного негативного влияния по сравнению с алкоголем + плацебо. Гидроксизин 25 мг, цетиризин 10 мг и биластин 80 мг (стандартная доза  $\times$  4) в комбинации с алкоголем индуцировали статистически значимое нарушение психомоторной функции по сравнению с одним алкоголем (рис. 3, А). В походе двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании результаты психомоторного

тестирования показали, что биластин, назначаемый в дозе 20 мг однократно или в течение 8 дней, не потенцирует центральные депрессантные эффекты лоразепама 3 мг (рис. 3, Б).

**Сонливость в дневное время**

Сонливость и седация как центральные побочные эффекты АГП могут непосредственно ухудшать водительские навыки, нарушая когнитивную и психомоторную функции. В клинических исследованиях II и III фазы (>2000 пациентов) частота сонливости при лечении биластином 20 мг не отличалась от таковой при приеме плацебо. В то же время как цетиризин (10 мг), так и левоцетиризин (5 мг) ассоциировались с достоверно более высокой частотой сонливости по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ), при этом частота сонливости для цетиризина 10 мг была значительно выше ( $p < 0,001$ ), чем для биластина 20 мг (Kuna et al., 2009).

**Влияние на вождение**

По влиянию на вождение АГП II поколения существенно различаются. В частности, для некоторых препаратов характерны ранние побочные эффекты со стороны ЦНС, которые могут проходить по мере продолжения лечения. Для оценки влияния таких побочных эффектов на способность управлять автомобилем был разработан тест, который проводится в реальных условиях на шоссе. Этот тест является более чувствительным по сравнению с лабораторными измерениями и считается стандартным при изучении лекарств. Во время теста водитель должен проехать 100 км,

# Никсар®

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Комитета Контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
От 17 февраля 2014 г. №112

**Торговое название**

Никсар®

**Международное непатентованное название**

Биластин

**Лекарственная форма**

Таблетки, 20 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит  
*активное вещество* – биластин 20 мг  
*вспомогательные вещества*: целлюлоза микро-  
кристаллическая, натрия крахмала гликолят  
(тип А), кремния диоксид коллоидный безводный,  
магния стеарат

**Описание**

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой по-  
верхностью, белого цвета, с насечкой для деления,  
без трещин или дефектов

**Фармакотерапевтическая группа**

Антигистаминные препараты для системного дей-  
ствия. Антигистаминные препараты для системно-  
го действия, другие.  
Код АТХ R06AX29

**Фармакологические свойства****Фармакокинетика****Всасывание**

После приема внутрь Никсар® быстро всасывается,  
а его максимальная концентрация в плазме до-  
стигается примерно через 1,3 часа после приема.  
Накопления препарата в организме выявлено не  
было. Средний показатель биодоступности Ник-  
сара® при его пероральном введении составляет  
61%.

**Распределение**

При применении в терапевтических дозах Никсар®  
связывается с белками плазмы на 84–90%.

**Биотрансформация**

В исследованиях *in vitro* у Никсара® не было выяв-  
лено способности индуцировать или подавлять  
активность изоферментов цитохрома P450.

**Элиминация**

По данным исследования, проведенного у здоро-  
вых добровольцев, после однократного примене-  
ния Никсара® в дозе 20 мг почти 95% от введенной  
дозы обнаруживались в моче и кале (28,3% и 66,5%  
соответственно) в виде неизмененного Никсара®,  
из чего следует, что в организме человека Никсар®  
метаболизируется незначительно. В среднем, пе-  
риод полувыведения Никсара® у здоровых добро-  
вольцев составляет 14,5 часов.

**Пациенты с нарушением функции почек**

Средняя величина AUC и период полувыведения  
препарата Никсар® увеличиваются при тяжелой  
почечной недостаточности. Практически у всех  
пациентов через 48–72 ч. после приема Никсар®  
в моче не обнаруживался. Подобные изменения  
фармакокинетики не должны иметь клинического  
значения и сказываться на безопасности приме-  
нения Никсара®, поскольку его концентрации в  
плазме у пациентов с нарушениями функции почек  
остаются в безопасных пределах.

**Пациенты с нарушением функции печени**

Фармакокинетические данные для пациентов с  
нарушениями функции печени отсутствуют. В ор-  
ганизме человека Никсар® не метаболизируется.  
Клинически значимое влияние нарушений функ-  
ции печени на фармакокинетику Никсара® пред-  
ставляется маловероятным.

**Пациенты пожилого возраста**

Данные о применении препарата у пациентов  
старше 65 лет ограничены. Фармакокинетические  
параметры Никсара® у пожилых пациентов и у па-  
циентов молодого возраста статистически значи-  
мо не различаются.

**Фармакодинамика**

Биластин – это антигистаминное средство дли-  
тельного действия, не вызывающее седативного  
эффекта, избирательно связывающееся с перифе-  
рическими H<sub>1</sub>-рецепторами и не связывающееся с  
M-холинорецепторами.

В клинических исследованиях доказано, что в слу-  
чае однократного применения биластин в течение  
24 часов подавляет вызываемые гистамином жон-  
ные реакции с волдырями и эритемой. Биластин  
облегчает симптомы аллергического риноконъ-  
юнктивита (чихание, выделение из носа, зуд в носу,  
заложенность носа, зуд в глазах, слезотечение и  
покраснение глаз).

У пациентов наблюдалось улучшение самочувствия.  
Ни клинически значимого удлинения интервала  
QTc, ни других нарушений со стороны сердечно-  
сосудистой системы в клинических исследованиях  
биластина выявлено не было.

В контролируемых клинических исследованиях, в  
которых биластин применяли в рекомендованной  
дозе 20 мг 1 раз в сутки, профили безопасности би-  
ластина и плацебо в отношении ЦНС были сходны-  
ми. В клинических исследованиях биластин, при-  
меняемый в дозах до 40 мг 1 раз в сутки, не влиял  
на психомоторные функции и на способность  
управлять автомобилем (в стандартном тесте на  
вождение).

У пациентов пожилого возраста (возраст ≥65 лет),  
которых включали в исследования II и III фазы,  
эффективности и безопасности препарата не от-  
личались от таковых у пациентов более молодого  
возраста.

**Показания к применению**

- симптоматическое лечение аллергического  
риноконъюнктивита (сезонного и круглого-  
дичного) и крапивницы

**Способ применения и дозы**

Применяется внутрь

**Взрослые и подростки (12 лет и старше)**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг (1 таблетка)  
1 раз в сутки для облегчения симптомов аллерги-  
ческого риноконъюнктивита (сезонного и кругло-

годичного) и крапивницы.

Таблетку следует применять внутрь за 1 час до или  
через 2 часа после приема пищи или фруктового  
сока. Суточную дозу рекомендуется принимать за  
один прием.

**Пациенты пожилого возраста**

Пациентам пожилого возраста корректировать  
дозу не требуется. Опыт применения препарата у  
пациентов старше 65 лет незначителен.

**Дети в возрасте до 12 лет**

Безопасность и эффективность биластина у детей  
в возрасте до 12 лет не установлены.

**Нарушения функции почек**

Пациентам с нарушениями функции почек коррек-  
тировать дозу не требуется.

**Нарушения функции печени**

Опыт клинического применения препарата у паци-  
ентов с нарушениями функции печени отсутствует.  
Поскольку биластин не подвергается метаболизму  
и выводится главным образом через почки, на-  
рушение функции печени не должно приводить к  
увеличению его системного воздействия до опас-  
ного уровня. Поэтому пациентам с нарушениями  
функции печени корректировки дозы не требуется.  
Длительность лечения определяется индивиду-  
ально лечащим врачом.

Пациентам с аллергическим ринитом препарат  
следует применять только в период контакта с ал-  
лергенами. Пациентам с сезонным аллергическим  
ринитом лечение можно прекращать после раз-  
решения симптомов и возобновлять после их воз-  
вращения. Пациентам с круглогодичным аллер-  
гическим ринитом препарат можно непрерывно  
применять в течение периода контакта с аллерге-  
нами. У пациентов с крапивницей длительность ле-  
чения зависит от характера и продолжительности  
симптомов, а также от их динамики.

**Побочные действия**

Побочные действия распределяются по следу-  
ющим категориям частоты:

- очень часто (≥1/10)
- часто (≥1/100, но <1/10)
- иногда (≥1/1000, но <1/100)
- редко (≥1/10000, но <1/10000)
- очень редко (<1/10000)

Неизвестно (имеющиеся данные не позволяют  
провести оценку)

Побочные действия, возникающие редко и очень  
редко, а также те, частота которых неизвестна, в  
таблице не указаны.

Класс органов и систем органов		Биластин в дозе 20 мг N=1697	Биластин в любой дозе N=2525	Плацебо N=1362
Частота	Побочное действие			
<b>Инфекции и паразитарные заболевания</b>				
Нечасто	Герпес полости рта	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
<b>Нарушения питания и обмена веществ</b>				
Нечасто	Повышенный аппетит	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
<b>Психические нарушения</b>				
Нечасто	Тревожность	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	Бессонница	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Нарушения со стороны уха и лабиринта</b>				
Нечасто	Шум в ушах	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Головокружение	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
<b>Нарушения со стороны сердца</b>				
Нечасто	Блокада правой ножки пучка Гиса	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Синусовая аритмия	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	Другие нарушения на ЭКГ	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>				
Часто	Сонливость	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	Головная боль	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)

Нечасто	Головокружение	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
<b>Нарушения со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения:</b>				
Нечасто	Одышка (затрудненность дыхания)	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Неприятные ощущения в носу	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Сухость в носу	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>				
Нечасто	Боль в верхнем отделе живота	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	Боль в животе	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	Тошнота	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	Неприятные ощущения в животе	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	Диарея	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	Сухость во рту	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	Диспепсия	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	Гастрит	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой ткани</b>				
Нечасто	Зуд	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
<b>Общие и местные нарушения</b>				
Нечасто	Утомляемость	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	Жажда	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	Усугубление уже имевшихся заболеваний	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	Лихорадка	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	Астения	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
<b>Дополнительные методы исследования</b>				
Нечасто	Повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	Повышенная активность аланинаминотрансферазы	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	Повышенная активность аспартатаминотрансферазы	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	Повышенный уровень креатинина в крови	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	Повышенный уровень триглицеридов в крови	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	Увеличение массы тела	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

### Противопоказания

- гиперчувствительность на действующее вещество (билиастин) и на любое из вспомогательных веществ
- детский возраст до 12 лет
- беременность и период лактации

### Лекарственные взаимодействия

**Взаимодействие с пищевыми продуктами:** пища снижает биодоступность билиастина после приема внутрь на 30%.

**Взаимодействие с грейпфрутовым соком:** в случае применения билиастина в дозе 20 мг одновременно с грейпфрутовым соком биодоступность билиастина снижалась на 30%. Подобный эффект может наблюдаться и в случае других фруктовых соков. Степень уменьшения биодоступности может различаться в зависимости от производителя сока и фруктов, из которых он получен. Данное взаимодействие обусловлено способностью компонентов фруктов подавлять активность белка-переносчика органических анионов OATP1A2, для которого билиастин является субстратом. Уменьшать концентрацию билиастина в плазме могут и лекарственные средства, являющиеся субстратами или ингибиторами OATP1A2, например, ритонавир или рифампицин.

**Взаимодействие с кетоконазолом или эритромицином:** в случае приема билиастина одновременно с кетоконазолом или эритромицином ПФК билиастина увеличивалась в 2 раза, а  $C_{\max}$  – в 2–3 раза. Подобные эффекты можно объяснить взаимодействием на уровне белков-переносчиков, отвечающих за выведение лекарственных препаратов из клеток кишечника, так как билиастин является субстратом P-гликопротеида и не метаболизируется. На профиль безопасности билиастина, с одной стороны, и кетоконазола или эритромицина, с другой, эти эффекты, по-видимому, не влияют. Увеличивать концентрацию билиастина в плазме могут и другие лекарственные препараты, являющиеся субстратами или ингибиторами P-гликопротеида, например, циклоспорин.

**Взаимодействие с дилтиаземом:** в случае приема билиастина в дозе 20 мг одновременно с дилтиаземом в дозе 60 мг  $C_{\max}$  билиастина увеличивалась на 50%.

Подобный эффект можно объяснить взаимодействием на уровне белков-переносчиков, отвечающих за выведение лекарственных препаратов из клеток кишечника; на профиль безопасности билиастина этот эффект, по-видимому, не влияет.

**Взаимодействие с алкоголем:** после одновременного применения алкоголя и билиастина в дозе 20 мг психомоторные функции находились на том же уровне, что и после одновременного применения алкоголя и плацебо.

**Взаимодействие с лоразепамом:** в случае применения билиастина в дозе 20 мг одновременно с лоразепамом в дозе 3 мг в течение 8 дней усиления подавляющего действия лоразепама на ЦНС выявлено не было.

### Особые указания

У пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек применение билиастина одновременно с ингибиторами P-гликопротеида (кетоконазолом, эритромицином, циклоспорином, ритонавиром, дилтиаземом и др.) может приводить к повышению концентрации билиастина в плазме и тем самым к увеличению риска его побочных действий. По этой причине пациентам нарушениями функции почек средней и тяжелой степени билиастин одновременно с ингибиторами P-гликопротеида применять не следует.

**Фертильность:** клинические данные ограничены или отсутствуют.

**Беременность и лактация**

**Беременность:** данные по применению билиастина у беременных женщин ограничены или отсутствуют вовсе.

**Лактация:** данные о том, проникает ли билиастин в грудное молоко у женщин, отсутствуют. Выведение билиастина с молоком у животных не изучалось. Решение о продолжении или прекращении грудного вскармливания, а также о продолжении или прекращении терапии препаратом Никсар® следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка, с одной стороны, и необходимости матери в терапии билиастином, с другой.

### Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность билиастина у детей в возрасте до 12 лет не подтверждены.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

По данным исследования, в котором изучали влияние билиастина на способность управлять автомобилем, применение билиастина в дозе 20 мг на способности к управлению транспортными средствами не влияет. Однако пациентов следует информировать о том, что в очень редких случаях препарат может вызывать сонливость и тем самым влиять на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

### Передозировка

**Симптомы:** данные, касающиеся острой передозировки, были получены только в клинических исследованиях, входивших в программу разработки билиастина. На фоне применения билиастина в дозах, превышавших терапевтическую в 10–11 раз (220 мг в случае однократного применения, либо 200 мг/сут. в случае применения в течение 7 дней), побочные действия у здоровых добровольцев возникли в 2 раза чаще, чем на фоне применения плацебо. В числе побочных действий, которые отмечались чаще всего, были головокружение, головная боль и тошнота. Серьезных побочных действий и значительного увеличения интервала QTc отмечено не было.

В перекрестном исследовании с измерением интервалов QT/QTc, в котором у 30 здоровых добровольцев изучали влияние многократного применения билиастина (в дозе 100 мг/сут. в течение 4 дней) на реполяризацию желудочков, статистически значимого удлинения интервала QTc выявлено не было.

**Лечение:** рекомендовано симптоматическое и поддерживающее лечение.

Специфический антидот для билиастина не известен.

### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из алюминия.

1, 2, 3, 4 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

5 лет. После истечения срока хранения лекарственное средство использовать нельзя.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

А. Менарини Мэнюфакчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.л., Италия

Виа Кампо ди Пиле Л'Аквила, Италия

### Владелец регистрационного удостоверения

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А., Люксембург

### Организация-упаковщик

А. Менарини Мэнюфакчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.л., Италия

### Уполномоченный представитель:

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)

Глиникер Вег 125

12489 Берлин, Германия

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

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК

Телефон: +7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-85

Факс: +7 (727) 244-61-80

Адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



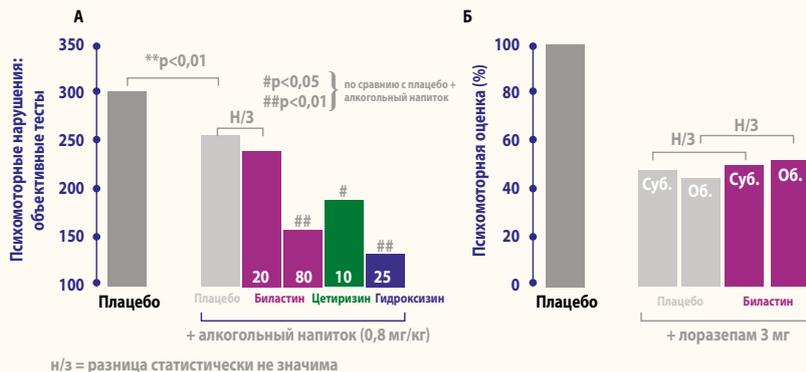
двигаясь с постоянной скоростью (90–95 км/ч.) по центру крайней правой полосы (рис. 4). Управление автомобилем оценивается по стандартному отклонению латеральной позиции (СОЛП); чем больше СОЛП, тем сильнее нарушена способность управлять автомобилем.

Влияние биластина на вождение в реальных условиях оценивалось в двойном слепом перекрестном исследовании с участием 22 здоровых добровольцев, которых рандомизировали для приема биластина 20 или 40 мг, гидроксизина 50 мг (активный контроль) или плацебо 1 раз в сутки в течение 8 дней (Copen et al., 2011). Первичной конечной точкой было СОЛП, оцениваемое в 1-й и на 8-й день. По этому показателю биластин в обеих дозах статистически не отличался от плацебо (рис. 5). Гидроксизин, напротив, ассоциировался с достоверным изменением СОЛП по сравнению с плацебо в 1-й и на 8-й день приема, то есть толерантность к его седативным эффектам не развивалась. Таким образом, биластин в дозах до 40 мг как при однократном, так и при повторных приемах не оказывает негативного влияния на вождение.

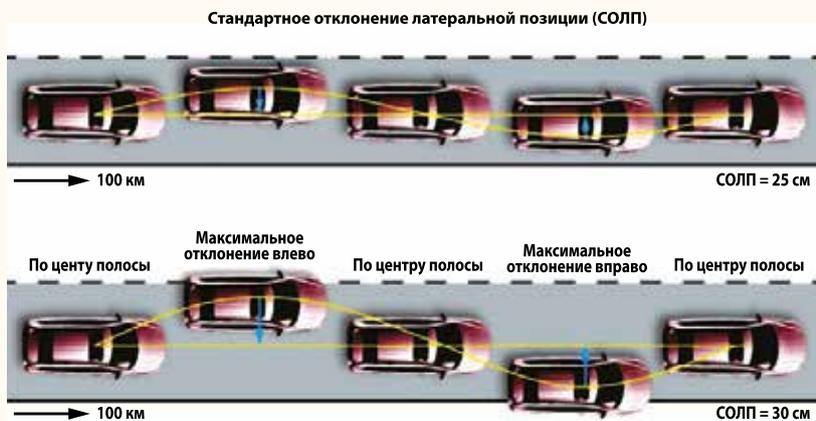
Перед тестом на вождение участники исследования с помощью визуальной аналоговой шкалы дали субъективную оценку ощущению седации и предполагаемому влиянию препарата на способность управлять автомобилем. Затем испытуемые и инструктор оценили качество вождения. Оказалось, что перед проведением теста респонденты не ощущали, что терапия может негативно повлиять на его результаты, и только после завершения теста они отметили значительное ухудшение способности управлять автомобилем ( $p < 0,01$ ). Таким образом, в реальной жизни пациенты, получающие гидроксизин, при принятии решения садиться или не садиться за руль могут не осознавать, что препарат негативно влияет на их способность управлять автомобилем.

### Выводы

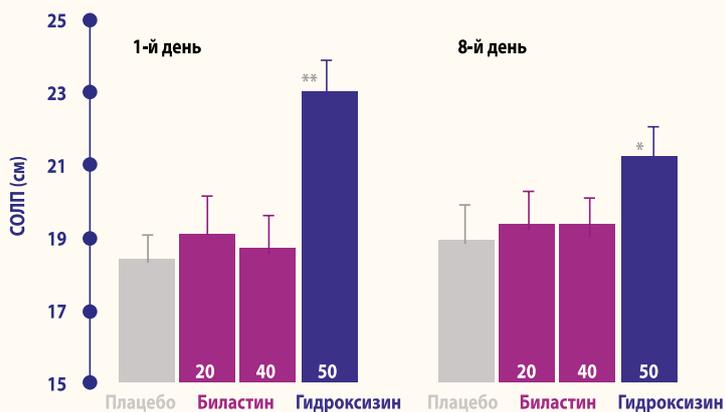
Накопленные на сегодня доказательства свидетельствуют о том, что у пациентов, которые водят автомобиль и нуждаются в антигистаминной терапии по поводу аллергического заболевания, среди всех антигистаминных препаратов биластин обладает оптимальным



**Рисунок 3.** Взаимодействие с алкоголем и лоразепамом. А – влияние алкоголя в комбинации с плацебо, биластином (20 и 80 мг), гидроксизин 25 мг или цетиризином 10 мг по сравнению с приемом одного плацебо на объективный психомоторный тест у здоровых добровольцев. Б – влияние биластина 20 мг на центральные депрессантные эффекты лоразепама (3 мг), оцениваемое по субъективным (суб.) и объективным (об.) тестам у здоровых добровольцев



**Рисунок 4.** Определение стандартного отклонения латеральной позиции (СОЛП) для оценки способности водить автомобиль после приема препарата. Чем больше СОЛП, тем сильнее выражено негативное влияние препарата на вождение



**Рисунок 5.** Влияние биластина 20 и 40 мг, гидроксизина 50 мг (активный контроль) и плацебо в 1-й и на 8-й день ежедневного приема на способность водить автомобиль, оцениваемую с помощью СОЛП, у здоровых добровольцев; \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  vs плацебо

соотношением «польза/риск» и полностью соответствует критериям безопасности. ■

Список литературы находится в редакции  
Статья печатается в сокращении

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Впервые опубликовано в газете «Здоров'я України», февраль 2016 г., стр. 3–8.

УДК 616.248:616.233-002:616.233-007.271:615.234:615.217.34:577.175.53

# Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии



О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова  
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань

**Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких – самые распространенные обструктивные заболевания респираторной системы. Хронической обструктивной болезнью легких страдают 230 млн. человек, бронхиальной астмой – 300 млн. человек в мире. Ежегодно от хронической обструктивной болезни легких умирают 200–300 человек в Европе и 2,74 млн. населения в мире, от бронхиальной астмы – 250 тыс. человек в год. Социальная и экономическая значимость этих заболеваний определяют необходимость глубокого изучения их сочетания у одного пациента. Каждому заболеванию присущи свои фенотипы, но у 10–20% больных присутствуют признаки как хронической обструктивной болезни легких, так и бронхиальной астмы. Несмотря на четкие диагностические критерии, в ряде случаев трудно провести границу между данными заболеваниями. Морфологической основой этих заболеваний является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителия, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций и приводящее к необратимой бронхиальной обструкции, присущей как тяжелой бронхиальной обструкции, так и хронической обструктивной болезни легких. Однако стратегии лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких имеют существенные различия, поэтому важно иметь четкие диагностические критерии для выделения различных фенотипов, в том числе сочетанного фенотипа бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Рациональная стартовая терапия синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких включает препараты, воздействующие на патогенетические механизмы обоих заболеваний, и представляет собой сочетание ингаляционных глюкокортикоидов с комбинированной бронходилатационной терапией –  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и пролонгированными антихолинергическими препаратами.**

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, воспаление.

O.M. Uryasev, S.V. Faletrova, L.V. Korshunova  
Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan

**Combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: features of etiology, pathogenesis, diagnosis, pharmacotherapy**

Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease are the most common obstructive diseases of the respiratory system. 230 million people suffer from chronic obstructive pulmonary disease, from bronchial asthma – 300 million people worldwide. Annually 200–300 people in Europe and 2,74 million of world population die from chronic obstructive pulmonary disease, from asthma – 250 thousand people a year. The social and economic significance of these diseases determine the need for in-depth study of their combination in the same patient. Each disease has its own phenotypes, but in 10–20% of patients, there are symptoms of both chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In spite of clear diagnostic criteria, in some cases it is difficult to distinguish these diseases. Morphological basis of these diseases is a chronic inflammation in the bronchial tree that causes damage to the epithelial continuity

that initiates bronchoconstrictive reaction and leads to irreversible airway obstruction attributable for both severe bronchial obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. However, the treatment strategy of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease has significant differences, it is important to have a clear diagnostic criteria to distinguish different phenotypes, including those of combined phenotype of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Rational starting therapy of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome includes drugs acting on the pathogenic mechanisms of both diseases, and is a combination of inhaled corticosteroids with combined bronchodilator therapy – long-acting  $\beta_2$ -agonists and long-acting anticholinergics.

**Keywords:** *bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, inflammation.*

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – два самостоятельных, наиболее часто встречающихся заболевания респираторной системы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ХОБЛ страдают 230 млн. человек, из них 11,8% мужчин и 8,55% женщин старше 40 лет [33]. Ежегодно от ХОБЛ умирают 200–300 человек в Европе и 2,74 млн. населения в мире [9]. По результатам «Исследования глобального ущерба от заболеваний», данная нозология к 2020 г. выйдет на 3-е место, а к 2030 г. – на 4-е место среди причин смерти (в 1990 г. ХОБЛ занимала 6-е место в структуре смертности) [35].

В течение длительного периода ХОБЛ затрагивала преимущественно мужчин. В настоящее время во всем мире возросло потребление табака женщинами, что привело к росту заболеваемости ХОБЛ среди женщин.

В мире около 300 млн. человек страдают БА – каждый 20-й житель планеты. Распространенность этого заболевания в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [10, 26]. По данным ВОЗ, летальность от БА составляет 250 тыс. человек в год. Исходя из результатов аналитико-прогностических исследований, не исключено, что при стремительных темпах урбанизации к 2025 г. БА разовьется дополнительно у 100–150 млн. человек [16].

Социальная и экономическая значимость ХОБЛ и БА определяют необходимость глубокого изучения их сочетания у одного пациента. Несмотря на четкие диагностические критерии, в ряде случаев трудно провести границу между этими заболеваниями [23, 32]. В 2014 г. впервые выделен синдром перекреста БА и ХОБЛ (СПБАХ), что дало врачам возможность избегать как гипер- так и гиподиагностики БА и ХОБЛ.

У пациента может быть атипичный фенотип, пароксизмальные симптомы, но при этом присутствовать прогрессирующая обструкция, не полностью обратимая на фоне адекватной терапии, низкая эффективность стероидных противовоспалительных препаратов, в анамнезе длительный стаж курения, воздействие других факторов риска. В этой ситуации тяжелая форма БА может быть по ошибке расценена как ХОБЛ [3, 8, 11].

С другой стороны, у 20–30% больных ХОБЛ отмечают хороший ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК), выявляют эозинофилию мокроты – признаки, типичные для БА [19, 27]. Возможна выраженная вариабельность скорости снижения объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ). По результатам исследования «Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint (ECLIPSE)», у 50% пациентов с ХОБЛ  $ОФВ_1$  не отличается от возрастной нормы, при этом нередко ставят диагноз БА [22, 43, 45]. Именно в этих ситуациях правомочен диагноз сочетания БА и ХОБЛ.

Пациенты с данным синдромом имеют «свое лицо», свой особый фенотип. Термин «фенотип» предложен одним из основателей современной генетики, датским биологом В. Иогансенем в 1909 г. Фенотип – видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Фенотипизация в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики [18]. Как ХОБЛ, так и БА присущи разные фенотипы, которые могут модифицироваться по мере увеличения длительности заболевания.

БА изучают много веков. Термин «бронхиальная астма» был введен Гиппократом (460–377 гг. до н.э.), он объединял все патологические со-

стояния, сопровождающиеся удушьем. Греческий врач Артей Каппадокийский (I–II век до н.э.) около 1800 лет назад классифицировал БА и предпринял первую попытку выделить фенотипы этой болезни.

В настоящее время в повторных редакциях согласительного документа по диагностике и лечению БА (GINA – от англ. Global Initiative for Asthma) обобщен накопленный материал, касающийся всех аспектов этой болезни [29]. Выделено множество фенотипов заболевания.

У ряда больных БА характеризуется низким уровнем контроля течения заболевания, более высокой частотой обострений, сниженным ответом на ингаляционные ГК, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. При этом возникает необратимая бронхиальная обструкция, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхолегочной системы, на основании чего выделяют фенотип тяжелой БА (нейтрофильная, курильщика, резистентная к ГК) [16, 17, 40, 42].

Фенотипирование ХОБЛ также имеет свою историю. Длительное время эту болезнь называли хроническим обструктивным бронхитом или эмфиземой легких – в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. В последние десятилетия XX века ученые всего мира решили называть его везде одинаково – ХОБЛ.

В 2001 г. разработана программа глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики этого заболевания (GOLD – от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Данный документ пересматривали в 2006, 2011, 2013 и 2014 гг. [19]. Уже в первой редакции GOLD было выделено три основных фенотипа ХОБЛ: бронхитический, эмфизематозный, смешанный.

В последующем были описаны другие фенотипы этого заболевания, отличающиеся выраженностью и характером воспаления, наличием сопутствующих заболеваний, ответом на терапию, вариабельностью бронхиальной обструкции [30]. В 2014 г. выделен фенотип сочетания БА и ХОБЛ, определено наличие ряда общих черт при различных механизмах развития данных заболеваний [9].

Согласно определению, приведенному в GINA, БА представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Оно определяется по наличию в анамнезе таких симптомов, как свистящие хрипы, одышка, вариабельное ограничение скорости воздушного потока на выдохе [10].

В GOLD редакции 2014 г. ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц и газов [9].

Морфологической основой обоих заболеваний является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителиального слоя, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций, приводящее к необратимой бронхиальной обструкции, присущей как тяжелой БА, так и ХОБЛ [15, 29]. При этом характер воспаления при БА и ХОБЛ имеет принципиальные различия.

При БА триггером становится сенсibilизирующее вещество. Воспалительный процесс охватывает все дыхательные пути, но физиологические последствия особенно ярко проявляются в бронхах среднего калибра, без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму легких. Воспаление характеризуется аллергическим, Th2-обусловленным фенотипом, то есть инфильтрацией эозинофилами и Т-хелперами 2-го типа. У курящих пациентов и пожилых больных при тяжелой БА возможна нейтрофильная инфильтра-

ция стенок бронхов (не связанный с Th2 фенотип). Ограничение проходимости дыхательных путей может быть полностью или не полностью обратимо [10, 27].

При ХОБЛ триггером бывает раздражающее вещество. Воспаление локализовано в мелких дыхательных путях, распространяется на интерстициальную ткань и паренхиму легких, приводит к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы легких. Происходит аккумуляция нейтрофилов, цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток и макрофагов [2, 6, 27]. У некоторых пациентов с ХОБЛ возможен смешанный характер воспаления с повышением уровня эозинофилов [9]. Ограничение проходимости дыхательных путей частично обратимо или необратимо.

Можно выделить общие факторы риска развития БА и ХОБЛ [9, 10, 14, 31].

1. Внутренние:

- генетически детерминированная бронхиальная гиперреактивность;
- нарушение роста и развития плода во время беременности;

2. Внешние:

- ингаляционные воздействия – табачный дым, профессиональные вредности, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений, атмосферные поллютанты;
- инфекции.

Особое внимание следует уделить воздействию табачного дыма. Среди лиц с неконтролируемой БА высока доля активных курильщиков. У курящего астматика риск развития ХОБЛ выше, чем у некурящего, хотя суммарная интенсивность курения ниже по сравнению с людьми, страдающими только ХОБЛ [39].

В настоящее время накоплены данные, указывающие на то обстоятельство, что патофизиология тяжелой БА связана с малыми дыхательными путями. У курящих больных БА и у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ присутствуют выраженное воспаление и дисфункция малых дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания происходит поражение мельчайших бронхов,

возникают структурные изменения в паренхиме, приводящие к гиперинфляции [7, 17].

Кроме того, табачный дым – источник оксидантов. Оксидативный стресс вызывает необратимые повреждения структур паренхимы легких вследствие дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз», приводит к гиперинфляции, нарушает местный иммунный ответ. Эти механизмы составляют основу развития ХОБЛ и способствуют формированию необратимого компонента обструкции при БА [14, 28, 36].

Сочетанные формы БА и ХОБЛ чаще всего развиваются при суммировании нескольких факторов риска, наиболее значимые из которых – курение, неадекватная терапия БА в дебюте заболевания, рецидивирующие респираторные инфекции. Однако реализация каждого отдельно взятого фактора зависит от генотипа пациента [31].

Схожесть симптомов зачастую вызывает трудности в диагностике и дифференциальной диагностике, особенно у курящих и пожилых пациентов, и как следствие – неверное определение тактики лечения больных.

Установлено, что в среднем у 10–20% больных присутствуют признаки и ХОБЛ, и БА, что становится взаимоотношающим фактором, приводящим к большей выраженности симптомов заболеваний. Сочетание БА и ХОБЛ проявляется более частыми и тяжелыми обострениями, низким качеством жизни, прогрессирующим снижением ОФV<sub>1</sub>, не полностью обратимой обструкцией, прогрессирующим снижением толерантности к физической нагрузке, преимущественно нейтрофильным воспалением в слизистой оболочке бронхов, снижением эффективности ГК, увеличением потребности в β<sub>2</sub>-агонистах по сравнению с пациентами с ХОБЛ без БА такого же возраста с аналогичной степенью бронхиальной обструкции [16, 28, 33, 39].

В связи с различиями в диагностических критериях БА и ХОБЛ и отсутствием «золотого стандарта» в дифференциальной диагностике данные о распространенности сочетания этих двух заболеваний у

одного пациента варьируют в широких пределах. Частота сочетания БА и ХОБЛ колеблется от 12,1 до 55,2% среди пациентов с ХОБЛ и от 13,3 до 61,0% среди пациентов с БА [44, 46]. Наличие признаков обеих нозологических форм вызывает трудности в диагностике и определении лечебной тактики.

Для более детального изучения особенностей течения сочетания ХОБЛ и БА разработаны рекомендации по ведению данной категории больных [39].

В 2014 г. был обозначен новый термин – ACOS (от англ. Asthma-CORD Overlap Syndrome – синдром перекреста БА и ХОБЛ). Научными комитетами GINA и GOLD на основании обзора литературы и соглашения экспертов разработан документ «Диагностика заболеваний с хроническим ограничением воздушного потока: БА, ХОБЛ и СПБАХ», в котором дано определение СПБАХ, доступно сформулированы критерии диагностики БА, ХОБЛ и СПБАХ и отражены подходы к тактике ведения больных [4, 12].

СПБАХ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, рядом признаков, ассоциированных с БА, и рядом признаков, ассоциированных с ХОБЛ. Следовательно, СПБАХ определяется чертами, характерными одновременно для БА и ХОБЛ [34].

Основные положения, касающиеся подхода к ведению больных СПБАХ можно представить следующим образом [4, 10, 34]:

- для СПБАХ характерны признаки БА и ХОБЛ;
- дифференциальная диагностика трудна у пациентов пожилого и старческого возраста, а также курильщиков;
- рекомендован поэтапный подход к постановке диагноза;
- начальную диагностику СПБАХ можно эффективно проводить на уровне медицинских учреждений первичного звена, по показаниям возможно направление пациента на специализированные исследования;
- стартовую терапию выбирают с учетом преобладающих

симптомов в сторону того или иного заболевания.

Поэтапный подход к диагностике СПБАХ выглядит следующим образом [10, 34]:

- 1) выявление пациентов с хроническим заболеванием дыхательных путей;
- 2) дифференциальная диагностика БА, ХОБЛ и СПБАХ;
- 3) спирометрическое подтверждение хронического ограничения воздушного потока;
- 4) назначение стартовой терапии и оценка ее эффективности;
- 5) направление на специализированные исследования при наличии показаний.

Главным критерием диагностики СПБАХ служит наличие симптомов, характерных для обоих заболеваний:

- диагноз БА в анамнезе, аллергия и семейный анамнез БА и/или воздействие патогенных частиц;
- начало заболевания в возрасте 40 лет и старше;
- персистенция и вариабельность симптомов со стороны органов дыхания;
- отсутствие полной обратимости ограничения воздушного потока, улучшение показателей внешнего дыхания после бронходилататоров до отношения  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких  $<0,7$ ;
- неуклонное прогрессирование заболевания, уменьшение выраженности симптомов на фоне лечения;
- изменения на рентгенограмме, характерные для ХОБЛ.

Если три признака и более свидетельствует в пользу как БА, так и ХОБЛ, то высока вероятность СПБАХ [4, 10, 24, 34].

Чаще всего ХОБЛ развивается на фоне БА. Это, как правило, больные в возрасте старше 40 лет. В анамнезе у таких пациентов – длительное воздействие факторов риска: курение, профессиональные и бытовые вредности [19]. Заболевание при смешанном фенотипе протекает тяжелее, обострения развиваются чаще, чем при изолированных БА и ХОБЛ, снижается эффективность ГК, неуклон-

но прогрессирует дыхательная недостаточность [38].

Присоединение БА к ХОБЛ происходит реже. В данном случае появляются волнообразные симптомы, связанные с бронхиальной обструкцией, пароксизмальные ночные симптомы, повышается потребность в бронходилататорах [19].

Лежащий в основе БА и ХОБЛ воспалительный процесс определяет схожесть основных проявлений этих заболеваний в виде кашля, одышки, сухих хрипов. Однако подходить к выбору лекарственных препаратов следует с учетом морфологических особенностей воспаления при каждом заболевании [6].

При подозрении на наличие у больного СПБАХ лечение нужно проводить в соответствии с рекомендациями по лечению БА [10, 34]. Базисными препаратами для больных БА служат ингаляционные ГК в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия.

В основе развития СПБАХ лежит сочетание эозинофильного и нейтрофильного воспаления, что нередко становится причиной снижения эффективности ингаляционных ГК. Применение бронхолитических средств возможно только в комбинации с ингаляционными ГК, так как при использовании их в виде монотерапии они будут маскировать прогрессирующее воспаление и могут привести к неконтролируемому течению БА.

Препаратами первой линии при ХОБЛ служат бронходилататоры или их комбинация с ингаляционными ГК. Последние также не используют в виде монотерапии, так как воспаление при ХОБЛ рефрактерно к ГК [5, 9].

Важное место в терапии обоих заболеваний занимают ингаляционные бронходилататоры длительного действия ( $\beta_2$ -агонисты) и длительно действующие антихолинергические препараты. Существует две основные фармакологические стратегии бронходилатации: прямая, осуществляемая посредством стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов, и непрямая – вследствие ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы [20]. Необходимо разо-

браться в рациональности, обоснованности, принципах назначения бронхолитиков различных групп отдельно и в комбинации при СПБАХ.

Решая вопрос о выборе бронхолитического средства, нужно учитывать распределение рецепторов к данному лекарственному препарату в бронхиальном дереве. Плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов одинакова в крупных и малых дыхательных путях. М-холинорецепторы имеют высокую плотность в крупных дыхательных путях и низкую в малых. Следует отметить, что вагусная иннервация малых дыхательных путей отсутствует, но М-холинорецепторы локализируются на всем протяжении трахеобронхиального дерева и активируются экстранейрональным ацетилхолином. Этим обусловлен бронходилатационный эффект антихолинергических препаратов на уровне проксимальных и дистальных воздухоносных путей [41].

Доказано, что при тяжелой БА и ХОБЛ эффективность  $\beta_2$ -агонистов может снижаться вследствие сокращения количества активных  $\beta_2$ -адренорецепторов и уменьшения их чувствительности (особенно у пожилых пациентов). Важной особенностью М-холинорецепторов является то обстоятельство, что чувствительность их не меняется с возрастом. При ХОБЛ обратимый компонент бронхиальной обструкции контролируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Применение комбинации  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика имеет преимущества с точки зрения

фармакодинамики и фармакокинетики.  $\beta_2$ -агонисты усиливают расслабление бронхов, вызванное М-холиноблокаторами. Последние в свою очередь уменьшают бронхоконстриктивное действие ацетилхолина, усиливая эффект  $\beta_2$ -агонистов [6]. Применение  $\beta_2$ -агониста совместно с холиноблокатором улучшает проходимость бронхов в большей степени, чем монотерапия.

До недавнего времени альтернативы  $\beta_2$ -агонистам длительного действия в комбинации с ингаляционными ГК не было. Фиксированная комбинация  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и ингаляционных ГК рациональна при лечении БА. Однако следует помнить, что контроль заболевания, особенно при тяжелой БА, достигается менее чем в половине случаев [12]. В одном европейском исследовании показано, что на фоне адекватной терапии частичный контроль заболевания был достигнут в 40,6%, неконтролируемое течение было отмечено в 17,8% случаев [37].

В ряде исследований последних лет установлена немаловажная роль холинергических механизмов в патогенезе БА. Доказано, что тонус парасимпатической нервной системы может повышаться вследствие воздействия табачного дыма, воспаления, инфекций [21]. Кроме того, доказано, что полиморфизм  $\beta_2$ -рецепторов может быть причиной неэффективности терапии адреномиметиками [1, 13]. При БА с нейтрофильным фенотипом воспаления добавление к терапии холинолитика позволяет уменьшить выраженность бронхи-

альной обструкции и предотвратить развитие тяжелых обострений.

Таким образом, рациональная стартовая терапия СПБАХ включает препараты, воздействующие на патогенетические механизмы БА и ХОБЛ, и представляет собой сочетание ингаляционных ГК с комбинированной бронходилатационной терапией –  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и пролонгированными антихолинергическими препаратами [5, 9, 23, 34].

Определяя дозу препаратов, не следует забывать о принципах лекарственной терапии: чем больше признаков БА – тем больше должна быть доза ингаляционных ГК [4]. Исходя из этого, при наличии неопределенности относительно диагноза можно выбрать самый безопасный вариант лечения и продолжать диагностический поиск [34].

Кроме фармакологического лечения, необходимо использовать другие виды терапии, проводить профилактические мероприятия, которые будут способствовать повышению контроля симптомов, предупреждению прогрессирования заболевания, улучшению качества жизни, снижению смертности: отказ от курения, легочная реабилитация, вакцинация, лечение сопутствующих заболеваний [10, 34].

Имея представления об особенностях течения сочетания БА и ХОБЛ, используя конкретные диагностические критерии, опираясь на рекомендации по ведению данной категории больных, можно достичь контроля над заболеванием, повысить качество жизни, снизить летальность. ■

### Список литературы

1. Авдеев С.Н. Эффективность и безопасность препарата Спирива респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме. Эффективная фармакотерап. Пульмонолог. и оториноларингол. 2014; 1 (18): 16–28.
2. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение. Астма и аллергия. 2015; (1): 1–8.
3. Белевский А.С. Основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы. Астма и аллергия. 2015; (1): 15–18.
4. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). Практ. пульмонолог. 2014; (2): 12–19.
5. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы – лечебные возможности. Астма и аллергия. 2014; (2): 13–16.
6. Бродская О.Н. Беродуал – универсальный препарат для лечения обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. Астма и аллергия. 2014; (4): 21–23.
7. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А. и др. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей. Пульмонология. 2011; (2): 101–109.
8. Визель А.А., Визель И.Ю. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. <http://www.consillium-medicum.com> (дата обращения: 15.01.2016).
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD), пересмотр 2014 г. Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество. 2014; 92 с.

10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2015 г. Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество. 2015; 148 с.
11. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы. Астма и аллергия. 2013; (4): 11–18.
12. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Бейлина В.Б. и др. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные М-холинолитики. РМЖ. 2014; (18): 1836–1842.
13. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Эффективность тиотропия бромида в лечении пациентов с бронхиальной астмой. Пульмонология. 2014; (4): 112–116.
14. Княжеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. Consil. med. 2014; 16 (11): 13–17.
15. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Пульмонология. 2014; (6): 5–10.
16. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. – М.: Атмосфера. 2011; 95 с.
17. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы. Практик. пульмонолог. 2013; (4): 12–18.
18. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. Практик. пульмонолог. 2014; (2): 2–11.
19. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М.: ГОЭТАР-Медиа. 2016; 189 с.
20. Синопальников А.И. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких: фокус на тиотропий. Пульмонология. 2014; (6): 73–82.
21. Терехова Е.П. Оптимизация бронхиальной астмы с использованием длительно действующего антихолинергического препарата тиотропия бромида. Consil. Med. Болезни органов дыхания. 2014; (Прил.): 16–22.
22. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести. Пульмонология. 2014; (2): 55–59.
23. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. Земский врач. 2015; (4): 5–13.
24. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы. Наука молодых. 2014; (2): 133–140.
25. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология. 2015; 25 (1): 5–15.
26. Ходюшина И.Н., Урясьев О.М. Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой. Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2011; (2): 146–152.
27. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; (3): 15–35.
28. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Пелевина И.Д. и др. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях. Врач. 2013; (2): 22–24.
29. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Бронхиальная астма тяжелого течения. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2014; (4): 3–6.
30. Шмелев Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2013; (6): 79–84.
31. Шмелев Е.И. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Международ. мед. ж. 2006; (3): 49–53.
32. Bateman E.D., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N. et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? The Lancet Respir. Med. 2015; 3 (9): 719–728.
33. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007; 370: 741–750.
34. 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.jinasthma.org> (access date: 15.01.2016).
35. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoSMed. 2006; 3 (11): 442.
36. Matsumura Y. Inflammation induces glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma. Anti-Inflammatory Anthi-Allergy Agents Med. Chem. 2009; 8 (4): 377–386.
37. Minchtva R., Ekerljung L., Bjerg A. et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma-results from the population-based. West Sweden Asthma Study Respiratory Research. 2014; 15: 79.
38. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (Ges EPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch. Broncopneumol. 2012; 48 (7): 247–257.
39. Miravittles M., Soriano J.B., Ancochea J. et al. Characterisation of the overlap COPD – asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. Respir. Med. 2013; 107: 1053–1060.
40. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2010; 181: 315–323.
41. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. et al. COPD: maximization of bronchodilation. Multidiscip. Respir. Med. 2014; (9): 50–60.
42. Skold C.M. Remodeling in asthma and COPD – differences and similarities Clin. Respir. J. 2010; 4 (Suppl. 1): 20.
43. Tashkin D.P. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and implecayions. Curr. Opin. Pulm. Med. 2013; 19 (2): 116–124.
44. Tho N.V., Park H.Y., Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): diagnostic challenge. Respirology. 2015; (Oct. 8): doi: 10.1111/resp.12653 [Epub ahead of print].
45. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in I second over time in CPTD. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1184–1192.
46. Wurst K.E., Kelly-Reif K., Bushnell G.A. et al. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Respir Med. 2016; 110 (Jan.): 1–11.

*Впервые опубликовано в «Казанском медицинском журнале», Том 97, №3, 2016 г., стр. 394–400.*

УДК 616.24-036.12-085.276

# Циклесонид (Альвеско®) в лечении больных бронхиальной астмой



**З.Р. Айсанов**<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, зав. отделом,  
Е.Н. Калманова<sup>2</sup> – к.м.н., доцент, О.Ю. Стулова<sup>1</sup> – зав. лабораторией  
<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

**Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в свое время произвели революцию в лечении пациентов с бронхиальной астмой (БА) [1]. Впервые стало возможным осуществлять контроль симптомов без риска развития серьезных системных побочных эффектов, которыми обладали системные стероиды. Проведенные в то время клинические исследования первого ИГКС – беклометазона дипропионата показали, что больные, получавшие невысокие дозы системных стероидов, могут быть частично или полностью переведены на ингаляционный беклометазон, обладавший сопоставимой эффективностью и большей безопасностью [2–4].**

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, циклесонид, Альвеско.

Сегодня ИГКС являются наиболее эффективным противоастматическим классом препаратов и рекомендованы в качестве терапии первой линии для пациентов всех возрастных групп, которые страдают персистирующей астмой любой степени тяжести [5].

## Роль мелких дыхательных путей в патофизиологии бронхиальной астмы

Некоторые авторы связывают недостаточный контроль БА с присутствием воспаления на уровне мелких дыхательных путей (МДП) [6–10].

Мелким бронхам, внутренний диаметр которых составляет менее 2 мм, долгое время не придавалось особого значения при БА. Их роль стала предметом более пристального изучения после того, как Mead и соавт. [11] в своей статье описали МДП как «немую зону» из-за того, что их сопротивление составляет всего лишь 10% от общего сопротивления дыхательных путей (рис. 1).

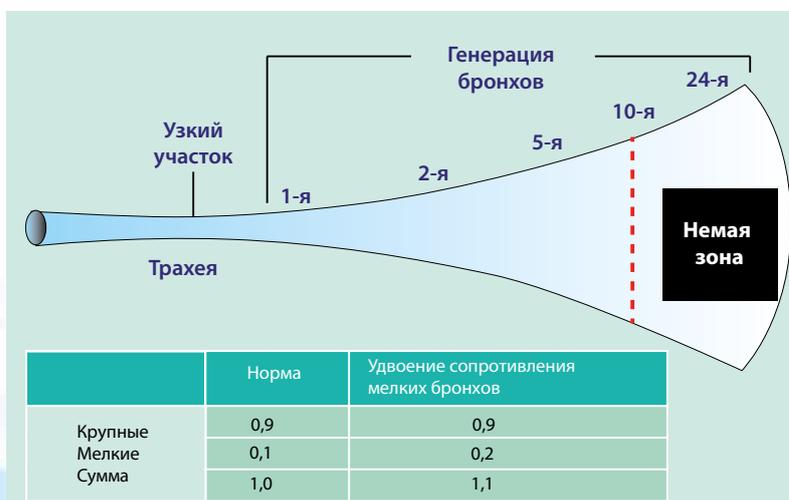
Сегодня уже есть морфологические и физиологические подтверждения того, что при тяжелой БА воспаление на уровне МДП выражено в большей степени, чем на

уровне крупных бронхов [12, 13]. Объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и максимальная скорость выдоха в основном отражают функцию крупных дыхательных путей и дают недостаточно информации о воспалении МДП [6, 14].

## Методы диагностики воспаления МДП

Существует целый ряд легочных функциональных маркеров нарушения проводимости МДП вследствие воспаления (табл. 1).

Сегодня не совсем ясно, является ли воспаление МДП при БА характерным только для определенного специфического фенотипа или оно имеет место у всех больных БА. В одном из исследований [15] изучалась группа больных БА с частыми повторяющимися обострениями (более двух обострений за предыдущий год, трудно контролируемая астма, n=513) по сравнению с группой больных с адекватно контролируемой тяжелой астмой без периодических обострений (стабильная астма, n=515). Все пациенты были обследованы во время клинической ремиссии заболевания. Было показано, что пациенты с БА и частыми обострениями имели более высокие показатели остаточного объема



**Рисунок 1.** Генерация бронхов и сопротивление дыхательных путей

Таблица 1. Функциональные маркеры воспаления МДП

Метод	Изменение параметров
Спирометрия	↑ постбронходилатационной ФЖЕЛ*
	↓ ФЖЕЛ/ОО
	↓ Динамический легочный комплаенс
Измерение окиси азота (NO) в выдыхаемом воздухе	↑ FENO**
Импульсная осциллометрия	↑ ΔR5-R20***

**Примечание:** \*ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; \*\*FENO – фракция окиси азота (NO) в выдыхаемом воздухе; \*\*\*R5 – общее сопротивление, включает внегрудные, центральные и периферические дыхательные пути; R20 – центральное сопротивление, включает внегрудные и 1 генерацию центральных дыхательных путей.

легких (ОО) и функциональной остаточной емкости (ФЖЕЛ) по сравнению с больными с контролируемой тяжелой БА без частых обострений. Это отмечалось даже после приема бронходилататоров в периоды адекватного контроля заболевания [16].

Полученные результаты показали, что высокие показатели объема закрытия дыхательных путей (closing volume (CV)) даже в клинически стабильные периоды могут быть фактором риска развития частых тяжелых обострений у больных БА. Эти данные демонстрируют взаимосвязь между присутствием воспаления в МДП и фенотипом тяжелой БА.

Данные компьютерной томографии высокого разрешения продемонстрировали в одном из исследований, что аэрозольный мелкодисперсный противовоспалительный препарат вызывает повышение бронхиальной проводимости в дистальных отделах легкого. Было показано, что гидрофлюороалкан (HFA)-ИГКС уменьшал воздушные ловушки в большей степени, чем хлорфлюорокарбон (фреон) (CFC)-содержащий аналогичный ИГКС [16].

### Влияние циклесонида на функцию МДП и факторы повышения эффективности препарата

**Метаболизм препарата.**

В связи с высокой липофильностью циклесонид быстро абсор-

бируется и задерживается в эпителиальных клетках [17]. Циклесонид представляет собой пролекарство, которое быстро активируется после ингаляции, в основном в эпителиальных клетках легких при участии эстераз [18, 19]. Активный метаболит дезциклесонид обладает высоким сродством к глюкокортикоидным (ГК) рецепторам [20]. Дезциклесонид образует конъюгаты с липидами в легких, что обуславливает продолжительное противовоспалительное действие [21].

Влияние препарата на транскрипцию ДНК обуславливает высокую противовоспалительную активность [22]. Циклесонид активирует противовоспалительные гены и препятствует транскрипции провоспалительных генов.

**Средство доставки.** Важным фактором, определяющим эффективность и безопасность применения

ИГКС, является способ ингаляционной доставки препарата в легкие. Распределение ИГКС в легких и особенно их депозиция на уровне мелких бронхов представляются очень важными для адекватного контроля течения БА и улучшения качества жизни пациента [23]. Доставка препарата и его депозиция в мелких бронхах зависят от степени присутствия мелкодисперсных частиц в общем объеме ингалируемого препарата.

Одними из лучших средств доставки на уровень мелких бронхов являются дозируемые аэрозольные ингаляторы, использующие в качестве пропеллента HFA, не оказывающий отрицательного влияния на окружающую среду. При их использовании в полученном аэрозоле высокий процент частиц имеют размер 1,1 мкм. Такие частицы обладают высокой способностью преодолевать анатомический ротоглоточный барьер и достигать уровня бронхов размером менее 2 мм. В этом случае депозиция и противовоспалительное действие осуществляются именно в том месте, где это более всего необходимо (рис. 2).

Обратимая эстерификация и пролонгированный противовоспалительный эффект. Фактором, способствующим эффективности применения циклесонида 1 раз/сут., является задержка его активного метаболита – дезциклесонида в дыхательных путях вследствие формирования его внутриклеточного депо благодаря обратимой эстерификации (образованию эфиров жирных кислот).

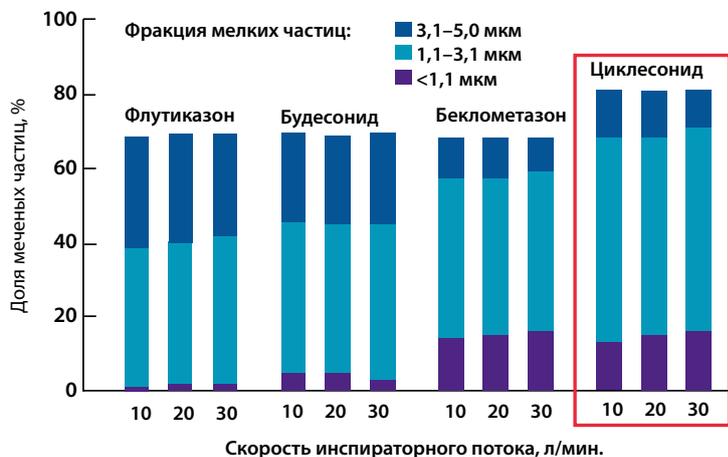


Рисунок 2. Доля фракции мелких частиц у различных препаратов (у циклесонида – наибольшая)

Связывание ИГКС и жирных кислот происходит благодаря наличию гидроксильной группы в позиции С-21 у дезциклесонида [24]. За счет этого дезциклесонид способен образовывать внутри клеток конъюгаты (эфиры в 21 положении) с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой). Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая значительно превышает таковую у других ИГКС.

При снижении концентрации свободного дезциклесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, которые высвобождают из эфиров жирных кислот дезциклесонид. Высвобождающийся препарат вновь связывается с ГК-рецептором. Данный механизм способствует пролонгированию противовоспалительного эффекта, делает возможным назначать препарат 1 раз/сут. и может оказаться более важным фактором, определяющим активность циклесонида, чем его сродство к рецептору. Необходимо отметить, что конъюгация с длинноцепочечными жирными кислотами является уникальной особенностью препарата, благодаря чему создается внутриклеточное депо и обеспечивается его продолжительное действие.

**Связывание с белками.** Для ИГКС связь препарата с белками плазмы имеет очень большое значение, так как только свободная фракция или не связанный с белками препарат оказывает фармакологическое действие, в то время как связь с белками предотвращает поступление ИГКС в ткани [25]. Поэтому высокая степень (98,4–99%) связывания с белками современных ИГКС, таких как дезциклесонид, свидетельствует о том, что свободная фармакологически активная фракция препарата, поступающая в кровоток, очень низка – ≤1,5% (табл. 2).

Недавно было проведено исследование, в котором сравнивали эффекты циклесонида и флутиказона пропионата на функцию МДП у 30 пациентов с легкой персистирующей БА, ранее получавших флутиказона пропионат 200 мкг/сут. [26]. Пациенты были распределены в группы, принимавшие циклесонид 160 мкг 1 раз/сут. или флутиказона пропионата 100 мкг 2 раза/сут. в течение 8 нед. Функция МДП оценивалась с помощью импульсной осциллометрии. Кроме этого, у пациентов обеих групп измеряли содержание эозинофилов в индуцированной мокроте.

Полученные данные показали, что циклесонид достоверно уменьшал сопротивление МДП и их гиперреактивность, а также степень эозинофильного воспаления по сравнению с флутиказона пропионатом (рис. 3).

Другое сравнительное 12-недельное исследование с участием 399 больных, страдающих персистирующей БА, в котором сравнивались

Таблица 2. Связывание с белками плазмы различных ИГКС

ИГКС	Связь с белками (%)
Беклометазон	87
Будесонид	88
Флутиказон	90
Дезциклесонид	99

Свободная фармакологически активная фракция препарата ≤1%.  
A.P. Baptist and R.C. Recidy Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2009) 34, 1–12.

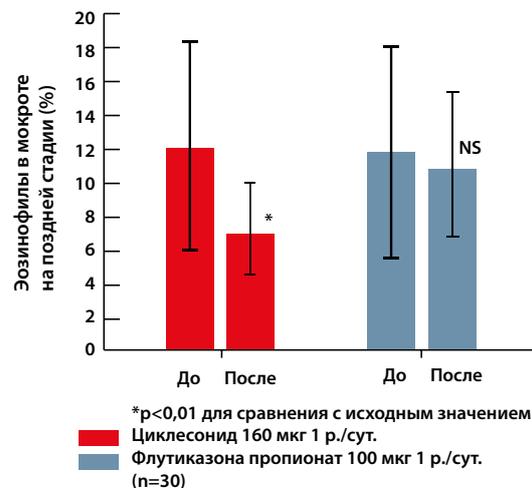


Рисунок 3. Влияние циклесонида на функцию мелких дыхательных путей и качество жизни [1–3]

циклесонид 320 мкг 1 раз/сут. и будесонид 400 мкг 1 раз/сут. в течение 12 нед., а первичным критерием эффективности была ОФВ<sub>1</sub>, показало, что в группе циклесонида отмечались достоверно более высокие уровни показателей ОФВ<sub>1</sub> через 12 нед., а пиковая скорость выдоха – уже на 2-й день и в течение всего лечебного периода (рис. 4) [27].

Еще в одном многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании, в котором сравнивались циклесонид НФА 320 мкг/сут. (без спейсера), циклесонид НФА 640 мкг/сут. (без спейсера) и беклометазона дипропионата СФС 800 мкг/сут. (со спейсером) у 319 пациентов с умеренной или тяжелой БА, циклесонид в дозе 640 мкг/сут. показал способность более эффек-

тивно влиять на пиковую скорость выдоха (ПСВ) у пациентов с астмой средней и тяжелой степени. Статистически достоверное уменьшение баллов симптоматики астмы достигается при одновременном снижении потребности в препаратах неотложной помощи (рис. 5) [28].

У 528 пациентов в возрасте от 12 до 75 лет, имевших в анамнезе умеренную или тяжелую БА, диагностированную не менее 6 мес. назад, и принимавших циклесонид в дозе 640 мкг/сут. или флутиказона пропионат 1000 мкг/сут. в течение 6 мес., было показано, что у пациентов, получавших циклесонид, достоверно реже возникали побочные эффекты в области ротоглотки по сравнению с пациентами, принимавшими флутиказон [29].

В плацебо-контролируемом исследовании с участием 141 больного с тяжелой персистирующей стероид-зависимой БА взрослого и подросткового возраста ( $\geq 12$  лет) пациенты получали циклесонид (640 мкг/сут. или 1280 мкг/сут. или плацебо в течение 12 нед.). Еженедельно проводили обследование пациентов для определения показаний к снижению дозы преднизолона.

Полученные результаты продемонстрировали, что переход с различных ИГКС в высокой дозе на циклесонид 320 мкг или 640 мкг 2 раза/сут. достоверно уменьшал дозу перорального стероидного препарата в среднем на 62,5% (рис. 6). Было также показано, что в группе циклесонида у 30% пациентов преднизолон отменили; у 85,4% пациентов дозу стероидного препарата уменьшили; ОФВ<sub>1</sub> достоверно не снижался; подавление кортизола в сыворотке было значительно меньше по сравнению с исходным значением [30]. Таким образом, добавление циклесонида в высоких дозах к терапии ИГКС приводит к раннему и продолжительному снижению дозы стероидного препарата. Это позволяет поддерживать контроль БА при минимальном системном воздействии.

Влияние ингаляционного циклесонида на рост детей с легкой персистирующей астмой изучалось в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [31]. После полугодичного вводного периода пациентам (661 ребенок) в возрасте от 5,0 до 8,5 года были назначены либо циклесонид в дозах 40 или 160 мкг, либо плацебо 1 раз/сут. утром в течение 52 нед.

Период последующего наблюдения составил 8 нед. Первичным критерием эффективности была скорость линейного роста на протяжении периода двойного слепого лечения. Было показано, что среднее изменение длины тела по сравнению с исходным значением достоверно не отличалось в группах, получавших циклесонид и плацебо. Данные результаты продемонстрировали, что влияние препарата на рост организма сопоставимо с плацебо.

Таким образом, циклесонид (Альвеско®) является ИГКС препаратом нового поколения для лечения взрослых пациентов и детей, страдающих БА. Уникальными особенностями препарата являются высокий уровень депонирования в легких и распределения в МДП, определяющие его эффективное лечебное воздействие на уровне не только крупных, но и мелких дыхательных путей; минимальные побочные эффекты; быстрое действие и более эффективный контроль БА по сравнению с другими ИГКС. ■

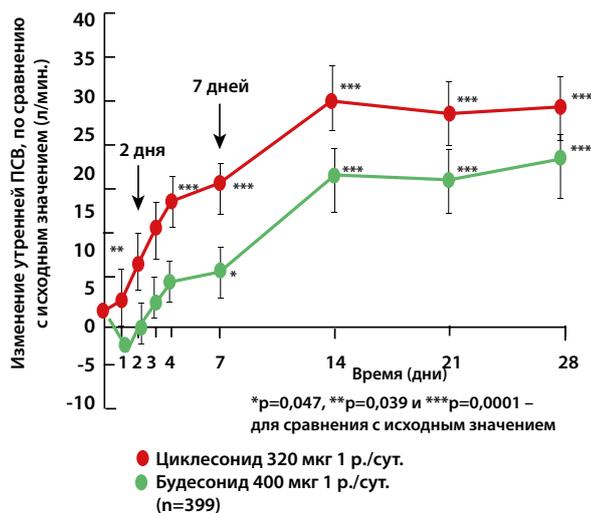


Рисунок 4. Влияние циклесонида на легочную функцию по сравнению с будесонидом

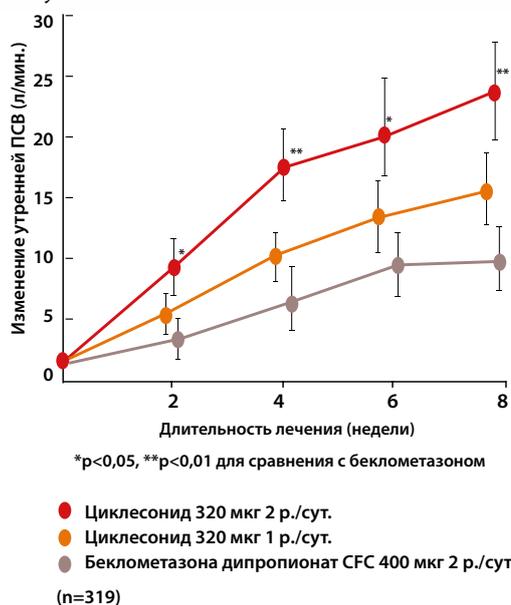


Рисунок 5. Влияние циклесонида на ПСВ по сравнению с беклометазоном

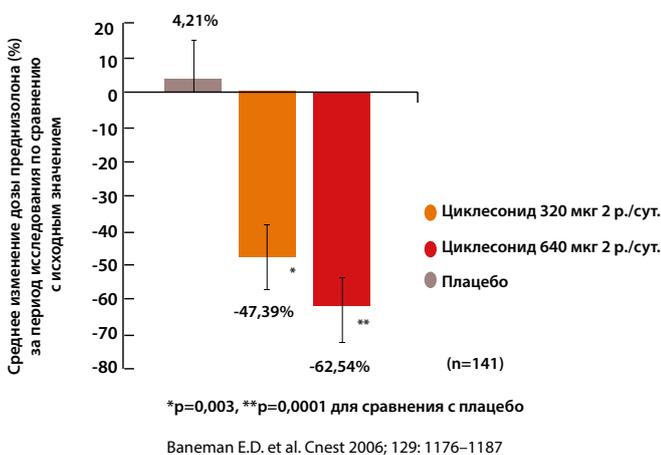


Рисунок 6. Уменьшение дозы перорального стероидного препарата на фоне приема циклесонида

Список литературы

1. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years // *Primary Care Respiratory Journal*. 2006. Vol. 15. P. 326–331.
2. Cameron S.J., Cooper E.J., Crompton G.K., Hoare M.V., Grant I.W. Substitution of beclomethasone aerosol for oral prednisolone in the treatment of chronic asthma // *British Medical Journal*. 1973. Vol. 4. P. 205–207.
3. Hodson M.E., Batten J.C., Clarke S.W., Gregg I. Beclomethasone dipropionate aerosol in asthma. Transfer of steroid-dependent asthmatic patients from oral prednisone to beclomethasone dipropionate aerosol // *The American Review of Respiratory Disease*. 1974. Vol. 110. P. 403–408.
4. Vilsvik J.S., Schaanning J. Beclomethasone dipropionate aerosol in adult steroid-dependent obstructive lung disease // *Scandinavian Journal of Respiratory Disease*. 1974. Vol. 55. P. 169–175.
5. National Heart Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. 2007.
6. Cohen J., W.R. Douma, N.H.T. ten Hacken et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // *Eur Respir J*. 2008. Vol. 31. P. 1213–1220.
7. Bellamy D., Harris T. Poor perceptions and expectations of asthma control: results of the International Control of Asthma Symptoms (ICAS) survey of patients and general practitioners // *Prim Care Respir J*. 2005. Vol. 14. P. 252–258.
8. 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. Vol. 16. P. 802–807.
9. Carlton B.G., Lucas D.O., Ellis E.F., Conboy-Ellis K., Shoheiber O., Stempel D.A. The status of asthma control and asthma prescribing practices in the United States: results of a large prospective asthma control survey of primary care practices // *J Asthma*. 2005. Vol. 42. P. 529–535.
10. Leach C.L. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways // *Respir Med*. 1998. Vol. 92. Suppl. A. P. 3–8.
11. Mead J., Takishima T., Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity // *J Appl Physiol*. 1970. Vol. 28. P. 596–608.
12. Woolcock A.J. Effect of drugs on small airways // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol. 157. P. 203–207.
13. Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma // *Eur Respir J*. 2002. Vol. 20. P. 254–259.
14. Contoli M. et al. // *Allergy*. 2010. Vol. 65. P. 141–15.
15. Burchell P.-R. The role of small airways in obstructive airway diseases // *Review Eur Respir Rev*. 2011. Vol. 20. 119. P. 23–33.
16. Martin R.J. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 109 (2 Supply). P. 447–460.
17. Nonaka T., Nave R., McCracken N., et al. Ciclesonide uptake and metabolism in human alveolar type II epithelial cells (A549). *BMC Pharmacol*. 2007 Sep 27; 7:12.
18. Mutch E., Nave R., McCracken N., et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol*. 2007 May 15; 73 (10): 1657–1664.
19. Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. *J Asthma Allergy*. 2008 Sep 7; 1: 11–18.
20. Stoeck M., Riedel R., Hochhaus G., et al. In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of the new glucocorticoid ciclesonide. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Apr; 309 (1): 249–258.
21. Nave R., Meyer W., Fuhst R., Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005; 18 (6): 390–396.
22. EU SmPC Alvesco, 2011.
23. Nave R., Herzog R., Laurent A., Wingertzahn M.A. Pharmacokinetics of ciclesonide and desisobutyryl ciclesonide after administration via aqueous nasal spray or hydrofluoroalkane nasal aerosol compared with orally inhaled ciclesonide: an open label, single dose, three period crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2009; 31: 2988–2999.
24. Tunek A., Sjodin K., Hallstrom G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes // *Drug Metab Dispos*. 1997 Nov. Vol. 25 (11). P. 1311–1317.
25. Winkler J., Hochhaus G., Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc*. 2004; 1 (4): 356–63. Review.
26. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int* 2010; 59 (1): 59–66.
27. Ukena D., Biberger C., Steijnans V., von Behren V., Malek R., Weber H.H., et al. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20 (5): 562–70.
28. Adachi M., Ishihara K., Inoue H., et al. Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. *Respirology*. 2007 Jul; 12 (4): 573–80.
29. Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L., et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21 (2): 264–75.
30. Bateman E., Karpel J., Casale T., et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest*. 2006 May; 129 (5): 1176–87.
31. Skoner D.P., Maspero J., Banerji D., et al. Assessment of the Long-term Safety of Inhaled Ciclesonide on Growth in Children With Asthma. *Pediatrics* Vol. 121, N. 1, January 2008, e1–e14.

# Проблема дифференциальной диагностики кашля у взрослого пациента с коклюшем (клиническое наблюдение)



Т.Ю. Кузнецова, Ю.И. Журавлев, Т.Н. Пономаренко, В.Н. Тхорикова  
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
г. Белгород

**В статье анализируется случай коклюша, выявленный в условиях поликлиники. Рассмотрены факторы, затрудняющие диагностику коклюша у взрослых, особенности эволюции кашлевого синдрома. Предложены пути решения проблемы своевременной диагностики коклюша у взрослых в амбулаторных условиях.**

**Ключевые слова:** кашель, коклюш, дифференциальный диагноз.

T.YU. Kuznetsova, YU.I. Zhuravlev, T.N. Ponomarenko, V.N. Tkhorikova  
Belgorod National Research University

## Problem of differential diagnosis of cough in adults with whooping cough (clinical observations)

The article analyzes the case of pertussis, revealing in a clinic. The factors complicating the diagnosis of pertussis in adults, particularly the evolution of the cough syndrome. The ways of solving the problem of timely diagnosis of pertussis in adults in the outpatient setting.

**Keywords:** cough, whooping cough, differential diagnosis.

Кашель – нередкий симптом в практике терапевта. Он сопровождает практически все заболевания верхних и нижних дыхательных путей, а также может носить экстрапульмональную природу [1]. В связи с многообразием причин кашля врач-терапевт поликлиники часто испытывает трудности в правильной его интерпретации. Одной из причин длительного приступообразного изнуряющего кашля у взрослых может быть коклюш [2].

Коклюш в современных условиях сохраняет свою актуальность в связи с повсеместным распространением, достаточно тяжелым клиническим течением, наличием серьезных осложнений со стороны дыхательной и нервной систем, сохранением носительства возбудителя среди взрослых и детей. Наиболее высокой заболеваемость остается среди детей первых двух лет жизни,

на долю которых приходится от 41 до 63% в структуре заболевших. Вместе с тем за последние годы отмечен рост заболеваемости коклюшем среди взрослых и показана значительная роль взрослых как источников инфекции в семейных очагах, детских дошкольных коллективах, стационарах разного профиля. Частота заболеваний взрослых составляет от 10 до 23%, при этом, как правило, коклюш у взрослых протекает в виде легких и стертых форм, что сильно затрудняет их диагностику и своевременную изоляцию [4, 5].

У женщин, заболевших коклюшем, вероятность проявления клинических симптомов болезни несколько выше, чем у мужчин. Инкубационный период может длиться от 5 до 21 дня, но обычно составляет 7–10 дней. Иммуитет, полученный после перенесенного заболевания, сохраняется пожизненно, поствак-

цинальный – несколько лет, трансплацентарный иммунитет быстро угасает [3].

Возбудители коклюша и паракоклюша (*B. pertussis* и *B. parapertussis*) могут вызывать острый бронхит у ранее иммунизированных взрослых людей. Известно, что после перенесенной инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, тогда как после плановой вакцинации в детском возрасте напряженность поствакцинального иммунитета снижается уже через 3 года, а спустя 10–12 лет он полностью исчезает. Говоря о диагностике острого бронхита, необходимо упомянуть и о возможности инфекции *B. pertussis*, особенно при длительном сохранении кашля. У 10–20% взрослых пациентов, которых кашель беспокоит дольше 2–3 нед., обнаруживаются антитела к *B. pertussis*. Исключая случаи, когда имел место

очевидный контакт обследуемого с больным коклюшем или длительно (более 2–3 недель) кашляющим ребенком, у взрослого пациента дифференцировать «коклюшный» и «некоклюшный» кашель на основании анализа клинических данных практически невозможно. Это касается отсутствия различий в длительности кашля, частоте кашлевых пароксизмов (в том числе и ночью), характере и количестве отделяемой мокроты, наличии или отсутствии лихорадки, симптомов инфекций нижних дыхательных путей и др. Подобное сближение клинических проявлений острого вирусного бронхита и коклюша у взрослых связывается с проведенной в детском возрасте вакцинацией, что и объясняет отсутствие характерной симптоматики коклюша: кратковременные эпизоды спастического кашля, сменяющиеся свистящим судорожным вдохом (репризы) и нередко сопровождающиеся рвотой [4].

Очевидно, для коклюшной инфекции в современных условиях, как и для гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции, характерен так называемый «феномен айсберга», когда значительное число случаев коклюша остаются нераспознанными, регистрируемый уровень заболеваемости не отражает фактического распространения инфекции, что существенно снижает эффективность эпидемиологического наблюдения [3, 6].

В рутинной практике врач-терапевт поликлиники, наблюдая острый или подострый кашель, чаще всего оперирует «дежурными» диагнозами: фарингит, ларингит, трахеит, острый бронхит или обострение хронического бронхита. Между тем в практике встречаются случаи коклюша у взрослых, ведущей жалобой у которых выступает кашель, который не укладывается в рамки этих заболеваний. Кроме того, кашель, как симптом коклюша, может ввести в заблуждение специалиста-пульмонолога, давая почву для постановки диагноза кашлевого варианта бронхиальной астмы. Это ярко демонстрирует следующий клинический случай.

На прием к терапевту в октябре

2013 г. обратилась пациентка И., 42 г. с жалобами на першение в горле, сухой приступообразный кашель, преимущественно ночью. Больна 10 дней. Из анамнеза выяснилось, что две недели назад вернулась из поездки в г. Москву. По возвращении стали беспокоить вышеуказанные жалобы. Переохлаждений не отмечает, аллергические реакции, контакт с инфекционными больными отрицает. Повышения температуры тела не было. Самостоятельно принимала АЦЦ-лонг без существенного эффекта. В анамнезе – ОРВИ, вертеброгенная люмбагия.

При объективном осмотре: правильного нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые, цвета легкого загара, видимые слизистые розовые, чистые, обычной влажности. Щитовидная железа эластичная, подвижная, не увеличена. Слизистая оболочка задней стенки глотки умеренно гиперемирована, отделяемого нет, дыхание через нос свободное. Грудная клетка симметричная, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторно – легочный звук, дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, правильного ритма, относительные границы сердца не расширены. АД 120/80 мм рт.ст., пульс 68 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, край острый эластичный, селезенка не пальпируется. Периферические лимфоузлы не пальпируются, отеков нет. Температура тела 36,7°C.

Терапевтом установлен диагноз: ОРВИ, фарингит. Пациентка направлена на консультацию к оториноларингологу, который поставил диагноз: острый фарингит, острый трахеит. Назначено лечение: амоксиклав 500 мг 3 р./сут., коделак 1 таблетка 2 раза в сутки, стрепсилс 6 таблеток в сутки.

Во время повторного приема терапевтом через 4 дня (14 сутки болезни) ведущей жалобой оставался приступообразный сухой кашель, преимущественно в вечернее и ночное время, отмечает появление

«перехвата дыхания» во время кашля, свистящего дыхания и осиплости голоса. Заметного эффекта от проведенного лечения не отмечает. Объективно – соматический статус без динамики. В крови лейкоцитоз –  $11,9 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 3 мм/час, другие лабораторные показатели – в пределах нормы. Выполнена обзорная рентгенография легких – без патологии. Амоксиклав отменен. Рекомендована консультация пульмонолога.

На 17 сутки болезни осмотрена пульмонологом совместно с терапевтом. Ведущей жалобой оставался приступообразный сухой кашель в предутренние часы. Во время кашля отмечала возбуждение, чувство нехватки воздуха, страх потерять сознание. Несколько раз кашель завершался рвотой. Некоторое облегчение кашля наступало после глотка воды. Жалобы эмоционально окрашены. При уточнении анамнеза выяснилось, что несколько раз в молодости пациентка отмечала зудящие высыпания на коже, которые проходили самостоятельно и особо не привлекали ее внимания. Установлено также, что пациентка на протяжении года, в связи с семейными обстоятельствами, испытывает умеренный стресс, отмечает эпизоды неустойчивого настроения, тревожности. Объективный статус по сравнению с вышеописанным динамики не претерпел. С учетом полученных данных высказано предположение о кашлевом варианте иммунной (атопической) бронхиальной астмы, не исключалась также психосоматическая природа кашля на фоне маскированной депрессии. Для исключения диагноза бронхиальной астмы, в качестве терапии *ex juvantibus*, назначен цетиризин 10 мг в сутки и ингаляции раствора беродуала 2 мл через небулайзер утром и вечером, а также – во время приступа кашля. Коделак и стрепсилс отменены. Рекомендовано также аллергологическое обследование.

На 19 сутки болезни на приеме у терапевта сохраняется ведущая жалоба – приступообразный сухой кашель в ночное время. Аллергологические тесты с аллергенами плесени, домашней пыли, клеща – отрицательные. К лечению добавлены

дексаметазон 8 мг в сутки внутримышечно в течение трех дней и эреспал 8 мг × 2 раза в сутки.

На следующий день (20 сутки болезни) во время осмотра терапевтом в динамике, несмотря на проводимое лечение, сохраняются жалобы на приступообразный кашель с отделением скудного количества густой светлой мокроты. Кашель сопровождается «перехватыванием» дыхания, дважды на высоте приступа кашля наблюдалась рвота и предобморочное состояние. В крови лейкоцитоз –  $14,5 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 4 мм/час. Соматический статус без динамики. Сообщила, что назначенное лечение, в том числе – ингаляции беродуала, заметного влияния на кашель не оказали. Терапевтом поставлен диагноз острый бронхит. Беродуал, дексаметазон и эреспал отменены, принято решение повторить курс антибактериальной терапии, назначен кларитромицин по 500 мг в сутки внутрь. К лечению добавлен также амброксол 30 мг 3 раза в сутки внутрь.

Между тем, отсутствие заметного эффекта от проведенной ранее терапии антибиотиками, бронхо- и муколитиками, глюкокортикостероидами вызывало сомнения в правильности «дежурных» диагнозов: фарингит, трахеит, острый бронхит, а также – бронхиальная астма и психосоматическая природа кашля. В пользу этого свидетельствовали и отсутствие указаний в анамнезе на хроническое легочное заболевание, стойкость кашлевого синдрома, его динамика в течение суток (преимущественно ночью), скудость физических данных, в том числе, – со стороны верхних и нижних дыхательных путей. В связи с этим круг

заболеваний, требующих дифференциальной диагностики кашля, был расширен. В него попал и коклюш, так как за время наблюдения за пациенткой характер кашля был достаточно хорошо изучен: ночные приступы в виде толчков, сменяющиеся вдохом со свистящим дыханием (репризами), сопровождающиеся рвотой; сопутствующий кашлю лейкоцитоз в крови на фоне замедленной СОЭ. Пациентка И. была опрошена на предмет прививок в детстве, однако о них она ничего не знала.

В тот же день (на 20 сутки болезни) пациентке было назначено обдавание на наличие антител к коклюшу и паракоклюшу методом РПГА. Исследование выявило повышенный титр антител к *B. Pertussis* – 1:320 (при норме – менее 1:160), а через 14 дней (на 34 сутки болезни) – 1:640. В то же время титр антител к *B. parapertussis* составил в динамике 1:80 (при норме 1:80). Таким образом, диагноз коклюша был подтвержден лабораторно. Пятидневный курс лечения кларитромицином, амброксолом был завершен, затем назначен синекод 15 мл × 4 раза в сутки. Явления кашля постепенно купировались. Общая продолжительность заболевания коклюшем у И. составила 1,5 мес.

Этот клинический случай показывает, что сложившееся представление о коклюше как «детской» болезни, относительная редкость заболевания у взрослых, низкая настороженность в отношении инфекционных заболеваний, не типичное течение коклюша у взрослых, «неотягощенный» эпидемиологический анамнез значительно затрудняют своевременную диагностику заболе-

вания как врачом-терапевтом, так и пульмонологом в условиях поликлиники. Острый и подострый кашель у взрослых, безусловно, чаще всего выступает в качестве основного симптома при поражении верхних (ларингит, фарингит, трахеит) или нижних (бронхит, ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония) дыхательных путей. Между тем, сухой приступообразный кашель, наблюдающийся более 2–3 недель и не поддающийся антибактериальной, бронхо- и муколитической терапии должен наводить на мысль о коклюше.

У пациентки И. при первичном обращении кашель на ранних этапах эволюции заболевания носил не типичный для развернутой фазы коклюша характер, что послужило основанием для постановки диагноза фарингит, а в дальнейшем, – бронхит и бронхиальная астма. И только на поздних фазах, на 20 сутки болезни, он приобрел специфические черты – приступообразный характер, с репризами и рвотой на пике приступа. Тем не менее, ретроспективный анализ случая показывает, что кашель с самого начала заболевания наблюдался на фоне высокого лейкоцитоза и замедления СОЭ, характерных для коклюша симптомов.

Решение проблемы своевременной диагностики коклюша у взрослых видится в повышении уровня осведомленности и клинической настороженности врачей-терапевтов, пульмонологов в отношении этого заболевания, а также – совершенствовании подходов к диагностике, например, с использованием стандартного эпидемиологического определения случая коклюшной инфекции [6]. ■

### Список литературы

1. Овчаренко С. Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний / С. Овчаренко // Врач, 2012, №2. – С. 2.
2. Кашель: от симптома к синдрому, диагнозу / О.И. Пикуза [и др.] / Практическая медицина, 2010. – №6 (45). – С. 34–37.
3. Селезнева Т.С. Эпидемиологические аспекты коклюшной инфекции на современном этапе / Т.С. Селезнева, И.Э. Борисова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2008. – №3. – С. 18–21.
4. Синопальников А.И. Острый бронхит у взрослых / А.И. Синопальников // Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2005. – №3. – С. 15–20.
5. Сипачева Н.Б. Эпидемиология и вакцинопрофилактика коклюша / Н.Б. Сипачева, Е.В. Русакова, Т.А. Семеновко // Здоровье населения и среда обитания, 2011. – №12. – С. 34–36.
6. Стандартное эпидемиологическое определение случая коклюша и его использование при расследовании вспышки коклюшной инфекции / И.В. Фельдблюм [и др.] // Здоровье населения и среда обитания, 2011. – №3. – С. 24–28.

Впервые опубликовано в журнале «Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация», №4 (201), Выпуск 29, 2015 г., стр. 239–242.

## Фенотипы синдрома перекреста астма–ХОБЛ



**Р.И. Розенсон**, А. Искакова

Медицинский Университет Астана, Национальный Научный Центр Материнства и Детства, г. Астана

Многие пациенты, страдающие астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), имеют сочетающиеся характеристики обоих заболеваний. Сочетание этих заболеваний получило название синдрома перекреста (оверлап) астма–ХОБЛ (ACOS). Выделение фенотипов данных пациентов является основой для классификации и позволяет более эффективно подходить к вопросу о лечении. Эозинофильное воспаление, аллергический анамнез, а также воздействие аллергенов, обуславливающее развитие приступа, являются наиболее важными критериями в классификации ACOS. Каждый фенотип имеет различный механизм развития, набор характеристик, прогноз. Кроме того, отличаются и подходы к лечению больных в зависимости от фенотипа сочетанного заболевания.

**Ключевые слова:** астма, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип.

Көптеген науқастарда астма немесе өкпенің созылмалы обструктивті ауруларының сипаттамалары үйлестірімді түрде кездеседі. Бұл аурулардың үйлесімі астма-өкпе созылмалы обструктивті ауруы айқасының синдромы деп аталады. Осы науқастардың фенотиптерін айқындау топтастырдың негізі болып табылады және емделудің нәтижелі болуына мүмкіндік береді.

ACOS-ты жіктеу кезінде басты критерийлер ретінде эозинофилді қабыну, аллергиялық анамнез және түтіннің ықпалы болып саналады. Әрбір фенотип өзінің негізінде жетілу құрылымынан, сипаттамалар жиыннан, болжамнан тұрады.

**Негізгі сөздер:** астма, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, фенотип.

Many patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have overlapping characteristics of both diseases. However, patients regarded to have ACOS by spirometric criteria alone are heterogeneous and can be classified by phenotype. Eosinophilic inflammation, a history of allergic disease, and smoke exposure are important components in the classification of ACOS. Each phenotype has a different underlying pathophysiology, set of characteristics, and prognosis. Medical treatment for ACOS should be tailored according to phenotype.

**Keywords:** Asthma, Pulmonary disease, chronic obstructive, Phenotype.

Согласно британской гипотезе, ХОБЛ и БА – это два отдельных заболевания со своими генетическими основами, патофизиологическими механизмами развития, морфологическими и клиническими особенностями, а главное – с разными подходами к лечению и прогнозу. Это закреплено в основных международных клинических руководствах: GOLD 2011 г. и GINA 2011 г., а также в последующих модификациях. Тем не менее, и в GOLD-2011, и в GINA-2011 утверждается, что при длительном и тяжелом течении заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста при снижении легочной функции дифференцировать ХОБЛ с БА по клиническим признакам

бывает непросто. На основании голландской гипотезы, ХОБЛ и БА – разные проявления одного заболевания, в основе которого лежат общие патофизиологические механизмы. Сочетание у одного пациента ХОБЛ и БА обозначают как перекрестный синдром ХОБЛ-БА.

Определение ACOS согласно спирометрическим показателям подразумевает бронхиальную обструкцию (ОФВ<sub>1</sub> с бронхолитиками/ФЖЕЛ <0,7) и обратимость после бронходилататоров, либо совокупность бронхообструкции и гиперреактивности бронхов [1]. Данные показатели четко определяют ACOS, что очень удобно для ВОП, но не в полной мере отражает значение данного понятия.

Во-первых, это определение основано только на спирометрических данных, и не включает клинических характеристик (курение, астма в детстве, атопия). Во-вторых, согласно данному определению, очень большое количество пациентов имеют ACOS. Так, например, если пациент имеет «чистый» ХОБЛ согласно клиническим данным, то есть, у него нет астмы в анамнезе, аллергического воспаления легких или атопии, тогда ему может быть поставлен ACOS только по наличию выраженного ответа на бронходилататоры. С другой стороны, если у пациента «чистая» астма, то есть бронхиальная обструкция имеется при отсутствии курения в анамнезе или воздействия



вредных производственных факторов, в таких случаях у больного следует предполагать наличие синдрома ACOS только из-за бронхиальной обструкции согласно спирометрии.

Диагностика ACOS согласно спирометрическим критериям слишком обширна. Согласно спирометрическим показателям, у большинства пациентов с обструктивными заболеваниями, такими как БА и ХОБЛ, может быть диагностирован ACOS, несмотря на наличие патогномичных черт клинической картины данных заболеваний. Существует несколько фенотипов ACOS. Следует рассматривать некоторые критерии для классификации этих фенотипов. Эозинофильное воспаление легких и аллергический анамнез, характерны преимущественно для астмы, в то время как курение и эмфизема являются важными факторами, связанными с ХОБЛ. В публикациях, посвященных ACOS-синдрому, в последние годы все чаще принято разделять больных на группы, которые именуется фенотипами. По нашему мнению, наиболее удобной является классификация С.К. Rhee. Автор считает, что ACOS можно разделить на четыре категории в зависимости от различных комбинаций этих факторов [1].

#### Фенотип А

Фенотип А протекает с преобладанием аллергической астмы. В истории заболевания пациентов имеются сведения об астме в детстве или других аллергических заболеваниях, таких как крапивница, аллергический ринит, наличие эозинофильного воспаления легких и отсутствие информации о курении. Но, несмотря на типичные проявления астмы, по спирометрическим показателям определяется фиксированная бронхообструкция. Астма является столь же мощным фактором снижения функции легких, как и курение. Снижение  $ОФВ_1$ , отмечающееся у некурящих астматиков, сопоставимо с изменением критерия у курильщиков без астмы [2]. У 13% исследуемых пациентов с диагнозом ХОБЛ, согласно исследованиям в Дании, отмечается астма в детстве

[3]. Фенотип А имеет наиболее благоприятный прогноз по сравнению с другими.

#### Фенотип В

Характеризуется наличием тяжелой неэозинофильной астмы. На фоне отсутствия данных о курении в анамнезе при спирометрии выявлена фиксированная бронхообструкция. Пациенты с тяжелой астмой имеют прогноз хуже, нежели чем при фенотипе А и более высокий риск развития ХОБЛ, по сравнению с пациентами с нетяжелым течением. Согласно 10-летним исследованиям, 23% пациентов со средним и тяжелым течением астмы и отсутствием курения в анамнезе имеют необратимую бронхиальную обструкцию [4]. Астма в детстве в дальнейшем способствует развитию ХОБЛ [5]. Исследования показывают, что если пациент в 7 лет имел астму, то риск развития ХОБЛ в 50 составляет 9,6, если же астма в 7 лет имела тяжелое течение, то риск развития ХОБЛ возрастает до 31,9 [6].

#### Фенотип С

Наряду с астмой в молодом возрасте, в анамнезе аллергическое воспаление легких и другие аллергические заболевания. Данному фенотипу соответствует высокий индекс курения при астме. Курение и возраст являются важными факторами риска для развития ACOS у пациентов с астмой [7], это доказано в следующем исследовании, которое показало, что среди 1017 пациентов с тяжелой или тяжело поддающейся лечению астмой, 612 пациентов (60%) имеют необратимую бронхообструкцию [8]. К факторам риска для развития бронхообструкции входят пожилой возраст и курение в прошлом или на настоящий момент. Perret et al. также показали, что активное курение и текущая астма внесли значительный вклад в развитие фиксированной бронхообструкции в среднем возрасте [9].

Отмечается синергический эффект курения и астмы с атопией. Наличие у пациентов с ХОБЛ аллергического фенотипа повышает риск развития обострений. Воздействие

аллергенов и сигаретного дыма усиливает воспаление и реактивность дыхательных путей, как и при БА [10]. Количество эозинофилов в мокроте выше при ACOS, чем при «чистом» ХОБЛ [11, 12]. Аналогичные выводы относительно обострения были зарегистрированы в исследованиях, проведенных в Латинской Америке [13] и Корее [14]. Диас-Гусман и др. [15] показали, что пациенты с ХОБЛ и физикальным подтверждением астмы (ACOS) по сравнению с пациентами с «чистым» ХОБЛ моложе и имеют меньшую интенсивность курения, низкое качество жизни и больший риск развития обострений.

#### Фенотип D

Пациенты с данным фенотипом имеют более «чистый» ХОБЛ. В истории заболевания нет патогномичных признаков астмы и других аллергических заболеваний. У больных выявляют длительный стаж курения в анамнезе и клинические проявления ХОБЛ, но при этом фенотипе отмечается обратимость после применения бронходилататоров. Наличие обратимости и гиперреактивности бронхов относит данное течение ХОБЛ к ACOS. Несмотря на это, у некоторых пациентов отмечалась обратимость после применения бронходилататоров. Так, например, в исследовании «Understanding Potential Long-Term Impact on Function with Tiotropium» (UPLIFT) показано, что больше чем у 50% пациентов после введения ингаляционных антихолинергических бронходилататоров отмечалась обратимость бронхиальной обструкции [16]. У другой группы пациентов отмечается также гиперреактивность бронхов. Установление факта обратимости после бронходилататоров и гиперреактивности бронхов у пациентов с ХОБЛ затрудняет постановку синдрома ACOS, просто по наличию двух вышеизложенных факторов. Необходимо проводить дальнейшие исследования. Несмотря на эту дискуссию, обратимость после бронходилататоров и гиперреактивность бронхов имеют последствия для прогноза пациентов с

ХОБЛ. В исследовании «Lung Health Study Research Group» также доказано, что у пациентов с гиперреактивностью бронхов было более быстрое ухудшение функции легких [17]. Наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования бронхообструкции у постоянных курильщиков с ранними стадиями ХОБЛ является тест с метахолином, в котором возможно выявление обратимости бронхиальной обструкции.

### Лечение ACOS с учетом фенотипов

По причине преобладания проявлений клинической картины астмы и наличия эозинофильного воспаления у пациентов с фенотипом А ИГКС являются ключевым компонентом лечения. При снижении функции легких (фиксированная бронхообструкция) более эффективно применение  $\beta$ -адреноблокаторов длительного действия наряду с ИГКС. Другие лекарственные препараты используемые при лечении астмы, также могут быть добавлены, например, антагонисты лейкотриенов. Если течение заболевания у пациентов с фенотипом А плохо контролируется комбинацией ИГКС и  $\beta$ -адреноблокаторов длительного действия в терапию, то нужно назначить антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропия бромид). Исследования показали, что эффективность лечения при применении антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропия бромид) существенно превышает таковую при применении  $\beta$ -адреноблокаторов длительного действия в стартовой терапии [18], а добавление антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропия бромид) к комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов длительного действия с ИГКС снижает частоту обострений астмы [19].

Из-за наличия аллергического воспаления легких также эффективно применение anti-IgE препаратов.

Основной вариант лечения пациентов с фенотипом В основан на применении лекарственных средств для лечения тяжелой астмы. ИГКС

и  $\beta$ -адреноблокаторы длительного действия определены как ЛС терапии первой линии. Однако у многих пациентов с тяжелой неэозинофильной астмой течение плохо поддается контролю с помощью этих ЛС. Таким образом, добавление антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропия бромид) может быть полезным для пациентов с фенотипом В. Iwamoto E.T. и др. [20] показали, что тиотропия бромид был эффективен для тяжелой астмы у больных с неэозинофильным типом воспаления и ответ на лечение хорошо коррелировал с процентным содержанием эозинофилов в мокроте. Поскольку у пациентов с фенотипом В отмечалось неэозинофильное воспаление легких, макролиды также можно назначать при лечении пациентов с неконтролируемым течением болезни. Симпсон и др. [21] показали, что терапия кларитромицином существенно снижала концентрацию в дыхательных путях интерлейкина-8 и нейтрофилов по сравнению с плацебо. Наиболее существенным был эффект у пациентов с тяжелой неэозинофильной астмой. В исследовании [22], азитромицин эффективно снизил частоту тяжелых обострений тяжелой неэозинофильной астмы.

Оптимальная терапия больных с фенотипом С состояла в сочетании ИГКС с  $\beta$ -адреноблокаторами длительного действия. Kitaguchi et al. [12] оценивали эффект лечения больных с ACOS-синдромом и обнаружили, что увеличение ОФВ<sub>1</sub> в ответ на лечение ИГКС было значительно выше у пациентов с ACOS, чем у пациентов с ХОБЛ. Авторы не обнаружили существенной разницы в увеличении ОФВ<sub>1</sub> в ответ на  $\beta$ -адреноблокаторы длительного действия между двумя группами. Реакция на ИГКС сильно коррелирует с концентрацией эозинофилов в мокроте. Антилейкотриеновые препараты могут также быть хорошим методом лечения для пациентов с фенотипом С. В исследовании [23] установлено, что антилейкотриеновые препараты могут быть относительно эффективны для куриль-

щиков, страдающих астмой. Так, у больных с индексом курения  $\leq 11$  пачек/лет, как правило, показатель эффективности выше при изолированном назначении ИГКС, в то время как у пациентов с индексом курения  $> 11$  пачек/лет, более эффективным было лечение при сочетании ИГКС с ингибиторами лейкотриенов.

Лечение больных с фенотипом D должно в основном соответствовать рекомендациям лечения ХОБЛ. В анамнезе у больных данной группы нет данных об астме, но отмечается нейтрофильное воспаление. Так как прогноз у больных ХОБЛ с фенотипом D характеризуется низкой обратимостью бронхообструкции и оставляет желать лучшего, должна быть введена более интенсивная терапия. Исследование «Towards a Revolution in COPD Health» (TORCH) показало, что сальметерол в сочетании с флутиказоном уменьшал темпы снижения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ [24]. Альберт и др. [25] и Узун и др. [26] показали, что азитромицин может быть эффективен в снижении обострений ХОБЛ. Добавление азитромицина можно также рассмотреть для лечения пациентов с частыми обострениями. Однако наилучшие результаты отмечаются при назначении антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропия бромид).

### Заключение

Многие пациенты, страдающие астмой или ХОБЛ, имеют критерии характерные для обоих заболеваний. Спирометрические показатели у пациентов с ХОБЛ помогают диагностировать ACOS. Классификация пациентов с ACOS по фенотипам позволяет узнать прогноз заболевания и подобрать соответствующее лечение с учетом сочетания характеристик, которые являются основой выделения фенотипов. Наилучшие результаты при лечении большинства пациентов отмечаются при сочетании ингаляционных глюкокортикостероидов с антагонистами мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропия бромид). ■

# 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 бромида моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг,

*вспомогательные вещества*: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (HFA 134a, 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. **Превышая 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 БЕРОДУАЛН 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; нарушение 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, ксантиновые производные (например, теофиллин) могут усиливать бронхорасширяющее действие БЕРОДУАЛН. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теофиллина) может приводить к усилению побочных эффектов. Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия БЕРОДУАЛН при одновременном назначении бета-адреноблокаторов. Гипокалиемия, связанная с применением бета-адреномиметиков, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых 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 дигоксин. 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, получающим 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 предпочтительнее 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 БЕРОДУАЛН, для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета2-агонистов,

в том числе БЕРОДУАЛН, 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 Н 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 БЕРОДУАЛН, 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 БЕРОДУАЛН, 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 уделять внимание оценке таких симптомов, как затруднение дыхания и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения. При назначении бета<sub>2</sub>-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 бромида отдельно или в сочетании с адренергическим бета<sub>2</sub>-агонистом, попадал на слизистую оболочку глаз. Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛН 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 корневальной инъекции могут быть признаками острого приступа закрытоугольной глаукомы. При появлении перечисленных симптомов в любом сочетании следует начать лечение глазными 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 БЕРОДУАЛН 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 БЕРОДУАЛН 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 БЕРОДУАЛН женщинам, кормящим грудью. Исследований влияния при комбинированном применении фенотерола гидробромид и ипратропия бромида на фертильность человека не проводились. Однако данные клинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромид и ипратропия бромида по отдельности. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* Исследований 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 БЕРОДУАЛН 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 бромида (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), учитывая большую широту терапевтического действия препарата и местный способ применения, обычно мало выражены и имеют переходящий характер. *Лечение:* показаны седативные препараты, транквилизаторы, в тяжелых случаях – интенсивная терапия. В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета<sub>2</sub>-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°С

**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, 5216 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) 25000 77 факс: +7 (727)244 51 77

E-mail: PV\_Local\_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

Список литературы

1. Rhee C.K. Phenotype of asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome // *Korean J. Int. Med* 2015; 30: 445–449.
2. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194–1200.
3. James A.L., Palmer L.J., Kicic E., et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 109–114.
4. Ulrik C.S., Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. 1999; 14: 892–896.
5. Tai A., Tran H., Roberts M., Clarke N., Wilson J., Robertson C.F. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014; 69: 805–810.
6. Covar R.A., Spahn J.D., Murphy J.R., Szeffler S.J. Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 234–241.
7. Martinez F.D., Morgan W.J., Wright A.L., Holberg C.J., Taussig L.M. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112–1117.
8. Lee H.Y., Kang J.Y., Yoon H.K., et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. *Yonsei Med J* 2014; 55: 980–986.
9. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L., Rasouliyan L., Chipps B.E., Wenzel S.E. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007; 132: 1882–1889.
10. Perret J.L., Dharmage S.C., Matheson M.C., et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 42–48.
11. Moerloose K.B., Pauwels R.A., Joos G.F. Short-term cigarette smoke exposure enhances allergic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 168–172.
12. Iwamoto H., Gao J., Koskela J., et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J* 2014; 43: 421–429.
13. Kitaguchi Y., Komatsu Y., Fujimoto K., Hanaoka M., Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 283–289.
14. Menezes A.M., Montes de Oca M., Perez-Padilla R., et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014; 145: 297–304.
15. Rhee C.K., Yoon H.K., Yoo K.H., et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014; 11: 163–170.
16. Diaz-Guzman E., Khosravi M., Mannino D.M. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011; 8: 400–407.
17. Tashkin D.P., Celli B., Decramer M., et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742–750.
18. Tashkin D.P., Altose M.D., Connett J.E., Kanner R.E., Lee W.W., Wise R.A. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (6 Pt 1): 1802–1811.
19. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N., et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715–1726.
20. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R., et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–1207.
21. Iwamoto H., Yokoyama A., Shiota N., et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with non-eosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008; 31: 1379–1380.
22. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J., Scott R.J., Gibson P.G. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148–155.
23. Brusselle G.G., Vanderstichele C., Jordens P., et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicenter randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322–329.
24. Price D., Popov T.A., Bjermer L., et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 763–771.
25. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A., et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332–338.
26. Decramer M., Celli B., Kesten S., et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
27. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.

# Неотложная помощь и лечение при бронхиальной астме



**В.В. Скворцов** – д.м.н., доцент, А.В. Тумаренко – к.м.н.  
ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

**Бронхиальная астма (БА)** – самостоятельное заболевание, в основе которого лежит хроническое иммунное воспаление дыхательных путей, сопровождающееся изменением чувствительности и реактивности бронхов и проявляющееся приступом удушья, астматическим статусом или, при отсутствии таковых, симптомами дыхательного дискомфорта (приступообразный кашель, дистанционные хрипы и одышка), обратимой бронхиальной обструкцией на фоне наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям вне легочных признаков аллергии, эозинофилии крови и/или эозинофилии в мокроте. В мире более 150 млн. человек страдают бронхиальной астмой. Распространенность бронхиальной астмы колеблется от 3 до 8%.

Главным признаком БА является приступ удушья, возникающий в результате сужения просвета гладкой мускулатуры бронхиального дерева и отека слизистой оболочки бронхов, из-за чего к легким поступает недостаточное количество воздуха. В результате этого появляются такие наиболее распространенные симптомы астмы, как одышка, затрудненное дыхание, чувство сдавленности в груди, свистящие хрипы, а также кашель, заложенность носа и раздражение глаз.

Причин широкого распространения этой болезни много: плохая экологическая обстановка, неблагоприятные факторы труда и быта, перенаселенность городов, бетонные здания с железобетонными конструкциями, облицованными «не дышащими» материалами, несбалансированное питание, нарушения иммунитета, изменения генетического материала населения, длительное психоэмоциональное напряжение, характерное для современной жизни.

Бронхиальная астма характеризуется повышенной чувствительностью бронхов к различным аллергенам, а также неспецифиче-

ским раздражителям. По тяжести течения различают легкую, средне-тяжелую и тяжелую бронхиальную астму.

Заболевание чаще протекает в классической атопической форме: в виде приступов удушья, чередующихся с периодами ремиссии. При этом обычно можно выделить периоды: предприступный, приступный и межприступный. При тяжелом течении бронхиальной астмы возникают не только отдельные приступы, но и астматические состояния.

Приступы удушья чаще развиваются ночью или в предутренние часы. Возникающие в дневное время приступы обусловлены контактом с различными аллергенами и раздражителями. Приступ удушья начинается с мучительного кашля с трудно отходящей мокротой, появляются экспираторная одышка с участием в дыхании вспомогательной мускулатуры, дистанционные хрипы. В легких с обеих сторон выслушиваются разнообразные сухие и разнокалиберные влажные хрипы, преимущественно на выдохе. Возникает тахикардия, повышается артериальное давление. Выделяют около десяти клини-

ческих вариантов бронхиальной астмы:

1. Наследственная предрасположенность. Имеет место, когда родственники страдали астмой или такими аллергическими проявлениями, как крапивница, нейродермит, экзема, пыльцевые ринит и конъюнктивит, непереносимость некоторых видов лекарств или пищевых продуктов.
2. Инфекционно-зависимая астма. Возникает у предрасположенных лиц от частых вирусных инфекций, в результате хронического бронхита или повторных пневмоний.
3. Аллергическая (атопическая) астма. Вызывается аллергенами животного и растительного происхождения, а также относящимися к химическим веществам, в том числе лекарствам. Пищевые и паразитарные аллергены также могут вызвать сенсibilизацию. Наиболее часто при такой астме у взрослых выявляется аллергия к домашней пыли. Реже атопи-

ческая астма бывает проявлением аллергии к пыльце растений. Эти три варианта бронхиальной астмы являются основными и наиболее часто встречающимися, но существуют и другие.

4. Аспириновая астма. Характеризуется непереносимостью аспирина и других НПВС, приступами удушья, повторным появлением полипов в носу и придаточных пазухах. Такие пациенты часто не переносят окрашенные в желтый цвет таблетки или пищевые продукты из-за присутствия в них красителя тартразина, который вызывает приступы удушья, как и аспирин.
5. Астма физического усилия. Проявляется приступами удушья после физической нагрузки. Существуют виды физической нагрузки, наиболее «астмогенные» (игра в футбол, баскетбол, бег) и наименее «астмогенные» (плавание, подъем тяжестей).
6. Дизовариальная астма. Наличие такой астмы связывают с перестройкой эндокринного баланса, иногда возрастного характера, например, при климаксе.
7. Психогенная астма. Возникает при длительном психоэмоциональном перенапряжении или однократном тяжелом психическом потрясении.

### Лечение БА вне приступа и при приступе

Учитывая большую роль причин, вызывающих обострение бронхиальной астмы, главное место занимает профилактика.

Частота обострений бронхиальной астмы может быть снижена за счет предупреждения воздействия неспецифических пусковых факторов: пассивного курения, избыточного контакта с химическими соединениями, стрессорных ситуаций. В ряде случаев избежать

обострения бронхиальной астмы при воздействии экзоаллергенов и неспецифических факторов позволяет заблаговременное назначение ингаляционных бета-2-агонистов, кромогликата или недокромила натрия (Интал, Тайлед).

В клинической практике распространенным методом лечения является специфическая иммунотерапия (СИТ). Этот патогенетически обоснованный метод лечения заключается во введении в организм больного нарастающих доз одного или нескольких причинно-значимых аллергенов. Эффективность метода при БА, в частности, связана со снижением активности и пролиферации Th2 и повышением активности и пролиферации Th1 CD4+ лимфоцитов и увеличением продукции блокирующих IgG-антител.

Лечение больного в стабильном состоянии (вне приступа) должно осуществляться согласно рекомендациям, представленным в GINA.

Применяют «ступенчатый» подход, при котором интенсивность терапии возрастает по мере увеличения степени тяжести астмы. Ступенчатый подход рекомендуется из-за того, что наблюдается большое разнообразие тяжести течения астмы у различных людей и даже у одного и того же пациента в разные временные периоды. Цель этого подхода состоит в достижении контроля астмы с применением наименьшего количества препаратов. Доза и кратность приема лекарств увеличиваются, если течение астмы ухудшается, и уменьшаются, если течение астмы контролируется. Только при хорошем контроле астмы в течение трех месяцев возможно снижение степени терапии.

Препараты для лечения бронхиальной астмы в межприступный период используются ежедневно, длительное время и относятся к средствам базисной терапии. Они включают:

1. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС);
2. Системные ГКС;
3. Натрия кромогликат;

4. Недокромил натрия;
5. Теофиллины пролонгированного действия;
6. Бета-2-агонисты длительного действия;
7. Антилейкотриеновые препараты;
8. Системная нестероидная терапия.

### 1 СТУПЕНЬ

Легкую эпизодическую астму следует лечить путем активного выявления провоцирующих факторов и их устранения. Такой подход в ряде случаев эффективен без использования дополнительных лечебных мероприятий.

При недостаточной его эффективности для снятия симптомов могут быть использованы бета-2-агонисты короткого действия, «по требованию». Эти же препараты или кромогликат натрия применяются профилактически перед физической нагрузкой или контактом с аллергеном.

### 2 СТУПЕНЬ

Для этой группы больных препаратами выбора должны являться ингаляционные противовоспалительные средства (стабилизаторы мембран тучных клеток). Они назначаются на длительный срок и практически лишены существенных побочных эффектов (Интал, Тайлед).

В настоящее время все большее место среди препаратов противовоспалительного действия отводится блокаторам лейкотриеновых рецепторов (Аколат).

Кратковременно возникающие ухудшения – приступы удушья или затруднения дыхания – купируются бета-2-агонистами короткого действия, которые назначаются не чаще 4 раз в сутки. Повышение потребности в бета-2-агонистах означает необходимость усиления противовоспалительной терапии.

### 3 СТУПЕНЬ

Терапия больных этой группы должна быть индивидуализированной, с использованием в различных комбинациях практически

всего арсенала противоастматических средств.

Основная роль отводится противовоспалительным препаратам – в том числе и ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС – флутиказон, альдецин, бетаметазон), назначаемым, как правило, ежедневно, длительно, с последующим подбором индивидуальных поддерживающих доз.

Для контроля над симптомами, особенно ночными, показано использование бронходилатирующих препаратов ( $\beta_2$ -агонисты, метилксантины, холинолитики), преимущественно пролонгированного действия. Выбор зависит от эффективности препарата и его переносимости.

#### 4 СТУПЕНЬ

Учитывая значительную выраженность воспалительных изменений, ведущее место в терапии больных этой группы принадлежит ингаляционным ГКС в сочетании с минимальными, индивидуально подобранными дозами системных ГКС, вводимых перорально (преднизолон).

Основной задачей при лечении больных тяжелой БА является снижение потребления ГКС, особенно системных. Это достигается разумным комбинированием их с различными группами бронхолитических препаратов, преимущественно пролонгированного действия.

В ряде случаев снизить дозу ГКС можно, применяя их с недокромилом натрия, который обладает высокой противовоспалительной активностью.

В соответствии со ступенчатым подходом к лечению БА при достижении и сохранении стабильных результатов (в течение нескольких недель или месяцев) можно снизить интенсивность медикаментозной терапии до уровня, необходимого для поддержания контроля заболевания («ступень вниз»).

Переход на «ступень вверх» (усиление медикаментозного лечения) необходим при невозмож-

ности контроля заболевания на предыдущей ступени при условии правильного выполнения больным назначений врача.

Представляют заметный интерес в клинической практике **программы «самоуправления»** для больных бронхиальной астмой. Больные контролируют бронхиальную проходимость в течение дня с помощью портативных спирометров и пикфлоуметров; соответствующим образом корректируют прием  $\beta$ -адреномиметиков и тем самым снижают количество приступов бронхиальной астмы.

Прием пролонгированных препаратов теofilлина (теотард, теопек) – основной путь профилактики ночных приступов астмы. Традиционный прием этих препаратов в равной дозе 2 раза в сутки (утром и вечером) приводит к тому, что концентрация теofilлина в крови ночью ниже, чем днем, в связи с ухудшением всасывания его в ночные часы. Поэтому при преобладании ночных приступов удушья оптимальным является прием одной трети суточной дозы утром или в обеденное время и двух третей дозы – вечером.

Все чаще применяются препараты продленных теofilлинов II поколения (они действуют 24 ч. и принимаются один раз в день). При утреннем приеме суточной дозы продленных теofilлинов II поколения наибольшая концентрация теofilлина в сыворотке наблюдается днем, а ночная концентрация оказывается на 30% ниже средней за 24 ч., поэтому при ночной бронхиальной астме дюранные препараты теofilлина суточного действия следует принимать вечером. Препарат Унифил при назначении в дозе 400 мг в 20 ч. более чем 3000 больным с ночными или утренними приступами удушья надежно предупреждал эти приступы у 95,5% больных. Российский препарат Теопек (продленный теofilлин I поколения, действует 12 ч.) при ночных приступах удушья принимают на ночь в дозе 0,2–0,3 г.

Пролонгированные формы  $\beta$ -адреномиметиков накапливаются в легочной ткани в силу высокой растворимости в липидах и тем самым оказывают пролонгированный эффект. Это формотерол (назначают по 12 мкг 2 раза в день в виде дозированного аэрозоля), сальметерол, тербуталин-ретард в таблетках (принимают 5 мг в 8 ч. и 10 мг в 20 ч.), сальтос в таблетках (принимают по 6 мг 3 раза в день). Установлено, что оптимальным является прием 1/3 суточной дозы утром и 2/3 – в вечернее время.

Ипратропиум-бромид (атровент) – М-холинолитик, в ингаляциях по 10–80 мкг, обеспечивает эффект в течение 6–8 ч. Окситропиум-бромид в ингаляциях по 400–600 мкг обеспечивает бронхорасширяющий эффект до 10 ч.

В настоящее время широко используются комбинированные препараты. К таким препаратам относятся Серетид Мультидиск и Симбикорт Турбухалер. Составными компонентами серетида являются сальметерола ксифоат и флутиказона пропионат. Препарат представлен в различных дозировках: 50/100, 50/250, 50/500 мкг соответственно сальметерола/флутиказона в одной ингалируемой дозе. Составными компонентами симбикорта являются будесонид и формотерола фумарат в стандартной дозировке 160/4,5 мкг, что дает возможность гибкого дозирования препарата (от 1 до 4 ингаляций в сутки) в зависимости от состояния больного.

#### Тактика при купировании приступа БА

**Классификация тяжести обострения бронхиальной астмы (приступного периода)**

**Легкое обострение:** физическая активность сохранена, одышка при ходьбе, разговорная речь – предложения, больной может быть возбужден, частота дыхания увеличена, вспомогательная мускулатура в акте дыхания обычно не участвует, сви-

стящих хрипов при аускультации легких немного, обычно в конце выдоха, частота сердечных сокращений менее 100 в минуту, парадоксальный пульс отсутствует или менее 10 мм рт.ст., пиковая скорость выдоха (ПСВ) после приема бронхолитика более 80 процентов от должных или индивидуально наилучших для больного значений, Ра кислорода – норма, тест обычно не нужен, Ра углекислого газа менее 45 мм рт.ст. (по рекомендациям экспертов EPR-2 – 42 мм рт.ст.), Sa (сатурация) кислорода более 95 процентов.

*Среднетяжелое обострение:* физическая активность ограничена, одышка при разговоре, разговорная речь – фразы, больной обычно возбужден, частота дыхания увеличена, вспомогательная мускулатура в акте дыхания чаще всего участвует, при аускультации легких – громкие, в течение всего выдоха свистящие хрипы, частота сердечных сокращений – 100–120 в минуту, может быть парадоксальный пульс 10–25 мм рт.ст., пиковая скорость выдоха после приема бронхолитика 60–80 процентов от должных или индивидуально наилучших для больного значений (по рекомендациям экспертов EPR-2 – 50–80 процентов), Ра кислорода более 60 мм рт.ст., Ра углекислого газа менее 45 мм рт.ст., Sa кислорода 91–95 процентов.

*Тяжелое обострение:* физическая активность резко снижена или отсутствует, одышка в покое, разговорная речь – отдельные слова, больной возбужден, частота дыхания более 30 в минуту, вспомогательная мускулатура в акте дыхания участвует всегда, при аускультации легких – громкие, в течение вдоха и выдоха свистящие хрипы, частота сердечных сокращений более 120 в минуту, парадоксальный пульс более 25 мм рт.ст., пиковая скорость выдоха после приема бронхолитика менее 60 процентов от должных или индивидуально наилучших для больного значений (по реко-

мендациям EPR-2 менее 50 процентов) или 100 литров в минуту или ответ длится менее 2 часов, Ра кислорода менее 60 мм рт.ст., возможен цианоз, Ра углекислого газа более 45 мм рт.ст., Sa кислорода менее 90 процентов.

*Жизнеугрожающее обострение:* физическая активность резко снижена или отсутствует, одышка в покое, разговорная речь отсутствует, расстройство сознания (оглушенность или сопор, может быть кома), частота дыхания увеличена или уменьшена, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания – парадоксальные торакоабдоминальные движения, при аускультации легких свистящие хрипы отсутствуют, дыхание поверхностное, «немое» легкое, брадикардия, отсутствие парадоксального пульса свидетельствует о мышечном утомлении, пиковая скорость выдоха после приема бронхолитика менее 33 процентов от должных или индивидуально наилучших для больного значений, Ра кислорода менее 60 мм рт.ст., цианоз, Ра углекислого газа более 45 мм рт.ст., Sa кислорода менее 90 процентов.

**В случае, если исходное состояние больного оценивается как легкое или среднетяжелое,** необходимо начать ингаляции бета-2-агонистов либо через дозированный ингалятор со спейсером большого объема (начальная доза 400–800 мкг), либо через небулайзер (начальная доза 2,5–5 мг). Через 15–20 минут после ингаляции делается заключение о тяжести обострения бронхиальной астмы.

**В случае, если по критериям состояние больного оценивается как среднетяжелое** (ПСВ более 50%, но менее 80% от должного или индивидуально лучшего значения после ингаляции 400 мкг бета-2-агониста короткого действия через спейсер или 2,5 мг через небулайзер), пациент:

1. Продолжает ингаляции бета-2-агонистов через небулайзер (2,5 мг) или дозированный ингалятор со спейсером большого

объема (400 мкг) трижды в течение часа.

2. Назначают системные стероиды (преднизолон 30–60 мг однократно внутрь).

При положительной динамике через час (ПСВ более 80% от должного или индивидуально лучшего значения) больной может быть оставлен дома.

Если в течение еще одного часа при среднетяжелом обострении эффект от проводимой терапии неполный или отсутствует, больной должен быть госпитализирован в отделение пульмонологии или реанимационное отделение (ОРИТ, ПИТ).

При транспортировке больного в машине «скорой помощи» ему продолжают ингаляции бета-2-агонистов, добавляют ингаляции атровента, который вводят с помощью небулайзера (0,5 мг) или спейсера (4–8 вдохов) каждые 30 минут 3 раза, затем каждые 2–4 часа по необходимости. Можно смешивать салбутамол и атровент в одном небулайзере. Обязательна постоянная ингаляция увлажненного кислорода при помощи носовых катетеров или масок Вентури (40–60% Fi кислорода) до сатурации кислорода более 90%.

Продолжается или начинается (если до этого пациенту не был назначен) прием системных кортикостероидов.

Эксперты EPR-2 рекомендуют назначать системные ГКС (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) по 120–180 мг/сутки перорально в три или четыре приема в течение 48 часов, затем 60–80 мг/сутки до тех пор, пока ПСВ не достигнет 70% от должного или индивидуально лучшего показателя, после чего сохраняется 40–60 мг в сутки перорально в один или два приема. Возможно применение гидрокортизона в дозе 200–250 мг внутривенно.

В качестве бронхолитической терапии используют комбинацию бета-2-агонистов (салбутамол) и холинолитиков (атровент), кото-

рые вводят через небулайзер или спейсер каждые 20 минут еще в течение часа.

Если через 20 минут после последней ингаляции ПСВ более 50% от должного или индивидуально лучшего значения пациента, улучшилось его клиническое состояние, то продолжают ингаляции вентолина (возможно в сочетании с холинолитиками) по 2,5 мг через небулайзер или 400 мкг через спейсер каждый час до ПСВ более 60–70% от должного, затем по 2,5 мг каждые 6 часов (4 раза в сутки).

Если через 15–20 минут после последней ингаляции ПСВ сохраняется менее 50% от должного либо наилучшего для больного значения, больной подлежит госпитализации в отделение реанимации.

Терапия, обычно проводимая в ОРИТ:

1. Оксигенотерапия.
2. Введение бета-2-агонистов ингаляционно (каждые 4–6 часов).
3. Глюкокортикостероиды перорально (если больной может глотать) или парентерально.

4. Аминофиллин (эуфиллин) внутривенно 5–6 мг/кг каждые 10–30 минут (доза снижается, если пациент до поступления принимал препараты теофиллина), в дальнейшем доза уменьшается до 0,6–1,0 мг/кг (720 мг/сут., максимальная суточная доза 2 г).
5. Возможно введение парентеральных бета-агонистов.
6. При неэффективности проводимой терапии показана респираторная поддержка (ИВЛ). ■

### Список литературы

1. Авдеев С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах // М.: Атмосфера, 2005. – 47 с.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: «Универсум паблшинг», 1997.
3. Бронхиальная астма / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб., 1996. – 463 с.
4. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови (США) и Всемирной организации здравоохранения. – М.: Пульмонология. – 1996. – 166 с.
5. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным бронхиальной астмой: приказ от 22.11.2004 г. №301 / М-во здравоохранения и соц. развития РФ // Врач. – 2005. – № 4. – С. 112–116.
6. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с. (Новейший медицинский справочник).
7. Внутренние болезни / В.В. Скворцов. – Москва: Эксмо, 2014. – 1248 с.: ил. (Врач высшей категории).
8. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные вопросы неотложной медицинской помощи в терапии / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. – 207 с.
9. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Бронхиальная астма: алгоритм лечения // IDoctor. – 2014. – N9. – С. 28–29.
10. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Тактика неотложной помощи медицинской сестры при бронхиальной астме // Медсестра. – 2009. – N6. – С. 59–63.
11. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В., Юсупова А.М., Орлов О.В., Скворцова Е.М. Неотложная помощь при острых аллергиях // Справочник врача общей практики. – 2010. – N6. – С. 16–22.
12. Скворцов В.В. Неотложная медицинская помощь в сестринском деле: учебное пособие / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Е.И. Калинин. – Волгоград: изд-во ВолгГМУ, 2015. – 128 с.
13. Тумаренко А.В., Скворцов В.В., Меднова Д.А. Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста // Медицинское обслуживание и организация питания в ДОО. – 2015. – N6. – С. 49–55.
14. Чучалин А.Г. Национальная программа России по борьбе с бронхиальной астмой // Materia Medica. Бюллетень для врачей и фармацевтов. – 1998. – N2. – Т. 18. – С. 3–7.
15. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмоподобные состояния / А.Г. Чучалин // Кремлевская медицина. – 2002. – №1. – С. 21–24.
16. British Thoracic Society: Guidelines for management of asthma in adults: I – Chronic persistent asthma. // Br. Med. J. 301: 651–653, 1990.
17. British Thoracic Society: Guidelines for management of asthma in adults: II – Acute severe asthma. // Br. Med. J. 301: 797–800, 1990.
18. Tinkelman D.E., Naspitz C.K. Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment (2<sup>nd</sup> ed.). // New York: Marcel Dekker, 1993.
19. Weiss E.B., Stein M. (eds.), Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics (3<sup>rd</sup> ed.). // Boston: Little, Brown and Company, 1993.

## Больше, чем просто муколитик

Нарушение мукоцилиарного транспорта – один из ключевых факторов патогенеза бронхолегочных заболеваний воспалительного характера. Застой бронхиального секрета вследствие сбоя в работе респираторного эпителия слизистой оболочки воздухоносных путей угрожает развитием осложнений и ухудшает прогноз заболевания. В условиях отсутствия адекватного дренажа и застоя слизи наблюдается активное развитие инфекционных агентов и утяжеление воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Пациент хочет получать современный, удобный в дозировании и частоте приема препарат, обладающий быстрым и прогнозируемым эффектом.

### Муколитики – непременный атрибут терапии заболеваний бронхолегочной системы

В подавляющем большинстве воспалительных заболеваний бронхолегочной системы муколитики занимают второе по значимости после этиотропной терапии место и являются неотъемлемой частью лечебной программы. Это связано с необходимостью изменения физико-химических свойств слизи для облегчения ее отхождения. Как предписывают стандарты, выбор муколитика должен основываться на эффективности и безопасности препарата. Достаточно ли аргументов «эффективен/безопасен» для современного пациента, который хочет лечить заболевание в амбулаторных условиях? Чаще всего недостаточно. Пациент хочет получать современный, удобный в дозировании и частоте приема препарат, обладающий быстрым и прогнозируемым (и управляемым) эффектом. Подбор муколитика с учетом стандартов надлежащего лечения и удовлетворения потребностей пациента в свойствах конкретного препарата заставляет искать решение. Есть ли оно? Конечно, есть!

### Инновационный муколитик с палитрой плейотропных свойств

Эрдостеин – новая «звезда» в ряду муколитиков, содержащих тиоловую группу (к препаратам этого ряда также относятся ацетилцистеин и карбоцистеин).

Являясь пролекарством, эрдостеин превращается в печени в активный метаболит 1, свободные SH-группы которого разрушают дисульфидные мостики гликопротеиновых волокон слизи. Под воздействием метаболита 1 слизь теряет свою эластичность и вязкость, вследствие чего легко удаляется при кашле из просвета бронхов. Нормализация физиологической активности реснитчатого эпителия бронхов и выведение мокроты с кашлем создает предпосылки для восстановительных процессов в бронхах и легких. Муколитический эффект эрдостеина отчетливо проявляется уже на 2-е–3-и сутки приема и выражается в облегчении выведения мокроты, уменьшении ее вязкости и сокращении объема бронхиального секрета.

Помимо муколитического действия, эрдостеин обладает рядом важнейших терапевтических свойств, существенных для лечения бронхолегочных заболеваний. У препарата выражены антиадгезивная (антибактериальная), антиоксидантная и противовоспалительная активность. Эрдостеин препятствует бактериальной колонизации респираторных путей, снижая адгезивные свойства бактерий. Данный муколитик потенцирует действие антибиотиков. Клинический эффект антибиотикотерапии с улучшением клинической симптоматики при бронхолегочной патологии при добавлении эрдостеина наступает быстрее по сравнению с одной лишь антибактериальной терапией.

Таким образом, включение эрдостеина в схемы лечения бронхолегочной патологии позволяет добиться лучших клинических результатов, уменьшить число обострений заболеваний и предложить пациенту максимально удовлетворяющий его потребности препарат.

*Включение Муцитуса в схемы лечения бронхолегочных заболеваний позволяет эффективно восстанавливать работу мукоцилиарного аппарата, предотвращать застой слизи в дыхательных путях, снижать выраженность воспалительных процессов.*

### Оправданные надежды

Проведенные клинические исследования терапевтических эффектов эрдостеина при заболеваниях бронхов и легких однозначно указывают на целесообразность его применения у больных с указанной патологией. Анализ данных исследования M. Aubier и L. Berdah (1999) показал, что наибольший эффект эрдостеина проявляется в снижении частоты и выраженности кашля (соответственно на 12% и 9,5%) и интенсивности одышки (снижение частоты на 8%). При этом на фоне приема эрдостеина у пациентов через три недели отмечалось улучшение функционального состояния дыхательной системы (по показателю МОС 25–75%) на 15% выше, чем в группе пациентов с ХОЗЛ, получавших плацебо. По данным G. Ghiringhelli (1995), терапия эрдостеином у паци-

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «12» 12. 2014 г.  
№866

### Торговое название

Муцитус

### Международное непатентованное название

Эрдостеин

### Лекарственная форма

Капсулы 150 мг или 300 мг

### Состав

Одна капсула содержит  
*активное вещество* – эрдостеин 150 мг или 300 мг,

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая Avicel PH-302, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, повидон К-30, *состав капсул №2*

*крышечка*: бриллиантовый голубой (Е 133), кармоизин (Е 122), хинолиновый желтый (Е 104), титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин,

*корпус*: бриллиантовый голубой (Е 133), кармоизин (Е 122), хинолиновый желтый (Е 104), титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин, *состав капсул №0*

*крышечка*: бриллиантовый голубой (Е 133), титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин, *корпус*: титана диоксид (Е 171), вода очищенная, натрия лаурил сульфат, натрия метилпарабен, натрия пропилпарабен, желатин.

### Описание

Твердые желатиновые капсулы, размером №2, с корпусом лазурного цвета и крышечкой коричневого цвета (для дозировки 150 мг)

Твердые желатиновые капсулы, размером №0, с корпусом беловатого цвета и крышечкой голубого цвета (для дозировки 300 мг)

Содержимое капсул – порошок белого или беловатого цвета.

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты для устранения симптомов простуды и кашля. Отхаркивающие препараты. Муколитики. Эрдостеин.

Код АТХ R05CB15

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После приема внутрь эрдостеина в дозе 300 мг максимальная концентрация основного соединения в плазме в среднем наблюдается через 1,6 часа и составляет 0,9–1,6 мкг/мл. Площадь под кривой составляет 2,1–5,1 мкг\*час/мл. Эрдостеин подвергается первичному метаболизму в печени, где происходит высвобождение сульфгидрильных групп с образованием 3 метаболитов: N-тиодигликолилгомоцистеина, N-ацетилгомоцистеина, N-гомоцистеина. С белками плазмы крови связывается 64,5% эрдостеина. Период полувыведения эрдостеина из плазмы 1,22 (0,8–1,8) часа, N-тиодигликолилгомоцистеина – 0,92–2,33 часа, N-ацетилгомоцистеина – 0,58–4,99 часа. Фармако-

кинетика эрдостеина не изменяется с возрастом и при снижении функции почек (КК 25–40 мл/мин.). У пожилых пациентов с печеночной недостаточностью пик концентрации в плазме и период полужизни эрдостеина может повышаться, поэтому они нуждаются в корректировке дозы. Эрдостеин выводится преимущественно с мочой, частично в неизменном виде, частично – в виде метаболитов. Общий клиренс для эрдостеина после приема внутрь 300 мг составил 1538–4151 мл/мин., для N-тиодигликолилгомоцистеина – 544–1142 мл/мин., и для N-ацетилгомоцистеина – 90–199 мл/мин. При почечной недостаточности возможна аккумуляция метаболитов.

#### Фармакодинамика

Эрдостеин является муколитическим средством. Он содержит 2 блокированные тиольные группы, которые высвобождаются в процессе первичного метаболизма, что позволяет ему разрушать дисульфидные связи муцинов и тем самым улучшать мукоцилиарный клиренс воздухопроводящих путей. Все активные метаболиты эрдостеина проявляют муколитическую и антиоксидантную активность, которая приводит к повышению образования секрета в бронхах, снижает вязкость мокроты, улучшает проходимость бронхов за счет повышения мукоцилиарного индекса и антиоксидантной активности секрета вследствие связывания свободных радикалов. Подавляется  $\alpha_1$ -антитрипсиновое окисление, вызванное курением (главная функция  $\alpha_1$ -антитрипсина – подавлять активность эластазы, вызываемую нейтрофилами легких, которая ответственная за повреждение легочной паренхимы), восстанавливается хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов у курильщиков.

### Показания к применению

- хронические обструктивные заболевания легких, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, муковисцидоз
- острый и хронический бронхит с гиперсекрецией мокроты
- для предотвращения рецидива хронического бронхита, особенно у курильщиков
- обострение хронической бронхопневмонии.

### Способ применения и дозы

Принимать внутрь, запивая достаточным количеством воды, до или во время еды. Рекомендуемая доза: 300 мг 2–3 раза в сутки. Длительность лечения определяется состоянием больного и определяется врачом.

У пожилых пациентов с хроническими заболеваниями печени необходима коррекция дозы.

### Побочные действия

- боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, изжога, головная боль, дегидратация, изменение вкусовых ощущений
- эритема, зуд, экзема
- крапивница, сыпь, аллергические реакции.

### Противопоказания

- гиперчувствительность к эрдостеину или продуктам, содержащим свободные сульфидные группы, а также любому другому компоненту препарата
- гомоцистинурия
- беременность, период лактации
- детский и подростковый возраст до 8 лет.

### Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении эрдостеина

и противокашлевых средств из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть скопление секрета в бронхах (комбинацию применять с осторожностью).

При комбинации с амоксициллином повышается его концентрация в мокроте, что усиливает эффективность антибиотика при лечении инфекционных процессов в бронхах.

### Особые указания

При бронхиальной астме и обструктивном бронхите эрдостеин следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек, с варикозным расширением вен пищевода при циррозе печени, при повышенном риске развития легочного кровотечения и кровохарканья, при бронхиальной астме, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения и коронарной недостаточности.

Эрдостеин принимают за 2 часа до приема антибиотиков, чтобы избежать снижения абсорбции. С осторожностью назначать одновременно с протеолитическими ферментами.

#### Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность у детей не установлена.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Нет данных.

### Передозировка

*Симптомы*: диарея, рвота, боли в желудке, изжога, тошнота.

*Лечение*: симптоматическое.

### Форма выпуска и упаковка

По 6 капсул в контурную безъячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 5 или 2 контурных безъячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную упаковку.

### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном месте для детей!

### Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

### Производитель

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия  
304, Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai – 400 059, India

### Владелец регистрационного удостоверения

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия

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

Представительство в РК «Macleods Pharmaceuticals Limited»

РК, г. Алматы, ул. Тулебаева, 38/61, 5-этаж

Тел./факс: +7 (727) 273 45 93

E-mail: danielt@macleodspharma.com

ентов с ХОЗЛ позволяет снизить степень тяжести заболевания, потребность в короткодействующих бронхолитиках и улучшить показатели спирометрии. В исследовании М. Firretti и соавт. (1991) наблюдали значительное (на 36,3%) снижение частоты обострений ХОЗЛ на фоне длительного (6 мес.) приема эрдостеина. К концу самого продолжительного (8 мес.) исследования эффективности эрдостеина (EQUALIFE) у пациентов группы эрдостеина количество обострений и госпитализаций было существенно ниже, чем в группе плацебо:  $0,92 \pm 1,12$  против  $1,38 \pm 1,39$  обострения на одного пациента ( $p < 0,01$ ) и  $0,16 \pm 0,57$  против  $0,31 \pm 0,74$  госпитализации на одного пациента ( $p < 0,05$ ) соответственно. Результаты EQUALIFE показали, что длительная терапия эрдостеином может привести к сокращению на 30% затрат на лечение больных ХОЗЛ.

Отдельно следует отметить, что эрдостеин имеет наивысшую категорию рекомендации А для

лечения хронического бронхита (рекомендован Американской коллегией врачей – специалистов по заболеваниям органов грудной клетки, АССР).

Таким образом, эрдостеин обеспечивает быстрый и стойкий регресс симптомов бронхолегочной патологии.

Эрдостеин практически не вызывает побочных эффектов даже при длительном применении, его профиль безопасности сходен с плацебо. Препарат не оказывает влияния на слизистую оболочку желудка и кишечника, не взаимодействует с другими препаратами, хорошо переносится всеми пациентами, в том числе детьми и пожилыми.

#### **Имя новой «звезды» – Муцитус**

На фармацевтическом рынке представлен эрдостеин компании Маклеодс, который выпускается под торговой маркой Муцитус. Высокие фармакологические качества Муцитуса позволили ему быстро

завоевать доверие отечественных специалистов. Включение Муцитуса в схемы лечения бронхолегочных заболеваний позволяет эффективно восстанавливать работу мукоцилиарного аппарата, предотвращать застой слизи в дыхательных путях, снижать выраженность воспалительных процессов и, в конечном счете, добиваться лучших терапевтических результатов. Муцитус – самый безопасный муколитик среди всех известных муколитических средств. Профиль нежелательных явлений со стороны пищеварительного тракта при применении Муцитуса не отличается от такового при использовании плацебо. Капсулы Муцитуса принимают перорально независимо от приема пищи и назначают взрослым и детям от 12 лет по 300 мг 2 раза в сутки, а детям в возрасте 8–12 лет по 150 мг 2 раза в сутки. ■

*Янина Яковлева*

*Список литературы находится в редакции.*

# Клиническая выгода леводропропизина через призму фармакологических свойств

Кашель – один из самых распространенных симптомов, с которым обращаются пациенты за медицинской помощью к врачам первичного звена и пульмонологам. Более 40% населения, по данным эпидемиологических исследований, в тот или иной момент жизни сталкиваются с этой проблемой. В зависимости от продолжительности и клинических проявлений кашель подразделяют на острый и хронический. Длительность острого кашля обычно не превышает трех недель. Его причинами чаще всего являются вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей. Хронический кашель продолжается более восьми недель и развивается преимущественно на фоне бронхиальной астмы, затяжного ринита, бронхита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др.

Применение блокирующих кашлевой центр противокашлевых препаратов сопряжено с высоким риском побочных эффектов центрального генеза – сонливости, бессонницы, затрудненного дыхания, потери сознания, а также развития зависимости.

Симптом кашля формируется в ответ на раздражение рецепторов слизистой оболочки трахеи и бронхов. Под действием механических раздражителей происходит возбуждение ирритантных рецепторов, а за счет действия различных медиаторов воспаления – С-рецепторов. Нервные импульсы, возникшие в этих рецепторах, по афферентным путям блуждающего нерва поступают в кашлевой центр, находящийся в продолговатом мозге. Из этого центра по эфферентным волокнам сигналы поступают к мышцам, участвующим в формировании кашлевого акта.

Общий подход к терапии кашля предполагает поиск причины кашля с целью ее устранения. К сожалению, выявление этиологического фактора при данном симптоме не всегда является легкой задачей. К тому же у значительной части пациентов кашель не поддается специфическим терапевтическим процедурам. Поэтому в клинической практике в основном прибегают к эмпирическому назначению противокашлевых препаратов, что особенно целесообразно при кашле, ведущем к ухудшению качества жизни.

При выборе тактики лечения особое значение придается безопасности назначаемого препа-

рата. В арсенале врача имеется два типа противокашлевых препаратов, которые влияют на разные звенья рефлекторной дуги кашлевого рефлекса. Противокашлевые препараты с центральным действием (неопиоидные и опиоидные) блокируют кашлевой рефлекс, воздействуя на его центр в продолговатом мозге. Противокашлевые препараты периферического действия влияют на восприимчивость рецепторов слизистой оболочки воздухоносных путей, не затрагивая центрального представительства кашлевого рефлекса.

Противокашлевые препараты, блокирующие кашлевой центр, во многих случаях позволяют добиться супрессии кашля. Но их применение сопряжено с высоким риском неприятных и непереносимых побочных эффектов центрального генеза – сонливости, бессонницы, затрудненного дыхания, потери сознания, а также развития зависимости (Dicpinigaitis P.V., 2014). К тому же, эффективность препаратов с тормозным влиянием на кашлевой центр при ряде заболеваний, особенно инфекций верхних отделов дыхательных путей, была поставлена под сомнение многими авторитетными специалистами.

*Леводропропизин показал статистически значимо лучшие клинические результаты купирования кашля в сравнении с другими препаратами, в том числе касательно интенсивности и частоты кашля, количества ночных пробуждений.*

Противокашлевые препараты с периферическим действием купируют кашлевой рефлекс еще на этапе формирования нервных импульсов, снижая восприимчивость кашлевых рецепторов к внешним и внутренним раздражителям. Благодаря тому, что периферические противокашлевые препараты не оказывают влияния на кашлевой центр, их применение является более безопасным и не сопровождается развитием побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, отмечаемых при использовании препаратов против кашля центрального действия.

Для купирования кашлевого симптома многие авторитетные международные организации рекомендуют применять леводропропизин – периферический противокашлевый препарат, наиболее полно отвечающий требованиям к препаратам данной группы. Так, Американская коллегия пульмонологов-фтизиатров (ACCP) рекомендует леводро-

пропизин пациентам с острым и хроническим бронхитом (категория рекомендации А). Специалисты-практики отмечают более высокую результативность применения леводропропизина по сравнению с препаратами, блокирующими кашлевой центр. Кроме того, в рекомендациях указывается, что использование леводропропизина в терапии бронхита у взрослых пациентов позволяет снизить риск хронизации процесса (Чистик Т., 2016).

О высокой эффективности в сочетании с безопасностью леводропропизина свидетельствуют многочисленные клинические исследования. Во всех исследованиях леводропропизин показал статистически значимо лучшие клинические результаты купирования кашля в сравнении с другими препаратами, в том числе касательно интенсивности и частоты кашля, количества ночных пробуждений. Позитивные результаты применения леводропропизина особенно важны с учетом хорошей переносимости препарата, отсутствия побочных эффектов центрального происхождения.

Доказана эффективность леводропропизина в купировании кашля различного генеза у пациентов разного возраста.

L. Allegra и R. Bossi (1988) в своем исследовании наблюдали положительную динамику исчезновения кашля у 80% пациентов с различными формами бронхита. При этом частота кашля в этой группе больных снизилась на 30–50%. D.S. Kim и соавт. (2002) наблюдали лучшие клинические результаты (оценивалась частота и тяжесть кашля) в группе детей с бронхитами на фоне приема леводропропизина в сравнении с группой детей с таким же диагнозом, но принимавших противокашлевый препарат, оказывающий действие на центральном уровне (декстрометорфан). A. Fioschi и соавт. (1991) показали эффективность леводропропизина в купировании кашлевого синдрома у детей с бронхиальной астмой. G. Luporini и соавт. (1998) отмечали высокую противокашлевую эффективность леводропропизина у пациентов с тяжелой формой злокачественной патологии – метастатическим раком легких. Во всех исследованиях леводропропизин наряду с высокой эффективностью показал более высокий профиль безопасности относительно препаратов сравнения.

В Украине леводропропизин широко известен под торговой маркой Рапитус (компания Ма-

клеодс). Рапитус – эффективное безопасное противокашлевое средство периферического действия для детей (от 2 лет) и взрослых. Препарат выпускается в форме готового сиропа и содержит 30 мг активного вещества в 5 мл. Рапитус хорошо переносится пациентами, удобно дозируется (имеется специальный мерный колпачок), принимается до 3 раз в день с интервалом не менее 6 часов между дозами. Разовая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 10 мл сиропа, эквивалентных 60 мг леводропропизина. Для детей от 2 до 12 лет доза рассчитывается по массе тела пациента – по 1 мг леводропропизина на килограмм. Рапитус эффективен для лечения сухого кашля и купирования кашлевого рефлекса различного генеза.

Таким образом, Рапитус является уникальным препаратом: с хорошей доказательной базой, высоким уровнем рекомендации мировых экспертов в области пульмонологии, он не имеет аналогов в Украине и доступен по цене каждому, кто нуждается в эффективном, безопасном и быстром решении проблемы сухого кашля. ■

*Список литературы находится в редакции.*

# Репитус

## Леводропропизин

### Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства



УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета медицинской  
и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «06» 05. 2013 г.  
№438

#### Торговое название

Репитус

#### Международное непатентованное название

Леводропропизин

#### Лекарственная форма

Сироп 30 мг/5 мл, 120 мл

#### Состав

5 мл сиропа содержат  
*активное вещество* – леводропропизин  
30 мг,  
*вспомогательные вещества*: натрия метила-  
парагидроксibenзоат, натрия пропи-  
парагидроксibenзоат, натрия кармеллоза,  
жидкий сорбитол (некристаллизованный),  
натрия сахарин, кислоты лимонной моногидрат,  
краситель Понсо 4R Супра ароматизатор  
апельсиновый №1, ароматизатор фруктовый RSV, вода очищенная.

#### Описание

Сиропообразная жидкость красноватого цвета со сладким запахом.

#### Фармакотерапевтическая группа

Препарат для устранения симптомов простуды и кашля. Противокашлевые препараты (исключая комбинацию с отхаркивающими препаратами). Противокашлевые препараты прочие. Леводропропизин.  
Код АТХ R05DB27

#### Фармакологические свойства

##### Фармакокинетика

Леводропропизин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме достигается через 40–60 минут. Вещество хорошо распределяется в организме. Период полувыведения составляет 1–2 часа. Выводится главным образом с мочой в неизменном виде и в виде гидроксиметаболита. Через 48 часов содержание метаболита составляет примерно 35% от введенной дозы.

##### Фармакодинамика

Леводропропизин (S(-)-3-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-propane-1,2-diol, DF 526), является изомером дропропизина. Леводропропизин не связывается с бета-адренергическими, мускариновыми и опиатными рецепторами, но обладает аффинностью к H<sub>1</sub>-гистаминовым и альфа-адренергическим рецепторам. Леводропропизин оказывает менее выраженный эффект на центральную нервную систему, не оказывает действия на сердечно-сосудистую и дыхательную функции и не вызывает зависимости. Седативный эффект очень сла-

бый. Леводропропизин подавляет кашель путем торможения стимуляции периферических окончаний чувствительных нервов и модуляции нейропептидов, вовлеченных в кашлевой рефлекс. При этом не изменяет спирометрических параметров, реологических свойств бронхиального секрета и цилиарной активности эпителия бронхов.

#### Показания к применению

- симптоматическое лечение сухого непродуктивного кашля.

#### Способ применения и дозы

*Взрослые и дети старше 12 лет:* по 60 мг (10 мл сиропа – один полный мерный колпачок) до 3 раз в день с интервалом не менее 6 часов между дозами.

*Дети старше 2 лет:* по 1 мг/кг массы тела (разовая доза) до 3 раз в день. Для удобства расчета можно округлить дозу следующим образом: при массе тела ребенка 10–20 кг по 2,5 мл сиропа до 3 раз в день; 21–30 кг – по 5 мл сиропа до 3 раз в день. Максимальная доза 3 мг/кг в день.

##### Продолжительность лечения:

Лечение продолжают до исчезновения кашля. Однако если через 4–5 дней кашель не прекращается, следует обратиться к врачу для коррекции лечения.

#### Побочные действия

*Очень часто*

- пневмония, острый респираторный дистресс-синдром
- анемия
- тошнота, рвота, изжога, неприятные ощущения в животе, диарея, снижение аппетита
- утомляемость, астения, обмороки, сонливость, помутнение сознания, парестезии, онемение, головокружение, головная боль, повышение температуры
- кожная сыпь, зуд и другие реакции гиперчувствительности
- кардиопатии, тахикардия.

#### Противопоказания

- повышенное отделение мокроты
- снижение мукоцилиарной функции бронхов
- выраженные нарушения функции печени
- беременность и период лактации
- детский возраст до 2 лет
- повышенная чувствительность к леводропропизину или другим компонентам препарата
- наследственная непереносимость фруктозы или мальабсорбция глюкозы – галактозы.

#### Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с препаратами, оказывающими седативное действие, нельзя исключить усиления угнетающего влияния на центральную нервную систему (ЦНС).

#### Особые указания

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 35 мл/

мин.) назначать с осторожностью, после оценки соотношения риск/преимущества. Репитус не применяют длительно. После короткого курса лечения (5–7 дней), если не отмечается положительной динамики, пациент должен проконсультироваться у врача. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Следует с осторожностью применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими высокой скорости психомоторных реакций.

#### Передозировка

*Симптомы:* возможна транзиторная тахикардия, а также усиление других побочных эффектов.

*Лечение:* промывание желудка, активированный уголь внутрь, парентерально – введение растворов, симптоматическая терапия.

#### Форма выпуска и упаковка

По 120 мл препарата во флаконе из полиэтилентерефталата (ПЭТ) с завинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

#### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### Срок хранения

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

#### Наименование и страна организации-производителя

Macleods Pharmaceuticals Limited  
304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,  
Andheri (East), Mumbai – 400 059, India

#### Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия

#### Наименование и страна организации-упаковщика

Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия

#### Адрес организации в Республике Казахстан, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции

Представительство в РК «Macleods  
Pharmaceuticals Limited»  
РК, г. Алматы, ул. Тулебаева, 38/61, 5-этаж  
Тел./факс: +7 (727) 273 45 93  
E-mail: danielt@macleodspharma.com



## Паровые ингаляции неэффективны при заложенности носа

Несмотря на широкое применение ингаляций паром с целью облегчения заложенности носа, результаты исследования Саутгемптонского университета (University of Southampton), Великобритания, свидетельствуют о неэффективности такого подхода. В то же время они демонстрируют действенность промывания носа с помощью солевых растворов. Выводы специалистов опубликованы на страницах «Canadian Medical Association Journal».

Заложенность носа является частым симптомом простуды, гриппа, синуситов. Также она может сопровождать сенную лихорадку, аллергии, назальные полипы и другие состояния. Заложенность носа может также повлечь за собой возникновение других осложнений: головной боли и ухудшения зрения. Паровые ингаляции и промывание носа – наиболее частые рекомендации для устранения заложенности. Так, эксперты Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health) советуют проводить ингаляции 2-4 раза в сутки, например, сидя в ванной.

В текущее исследование специалисты включили 871 пациента – жителя Великобритании с синуситом – распространенным заболеванием, характеризующимся воспалением в пазухах носа. Участников рандомизировали на 4 группы в зависимости от назначаемой терапевтической стратегии:

- обычного гигиенического ухода за полостью носа;
- применения назальных ингаляций;
- промывания носовой полости солевыми растворами (с видеодемонстрацией процедуры);
- комбинирования паровых ингаляций и промывания носовой полости.

На протяжении 6-месячного периода исследований ученые не выявили эффекта от ежедневных назальных ингаляций, согласно оценке с использованием ринологического индекса инвалидности (Rhin sinusitis Disability Index). При этом ежедневное промывание солевыми растворами дало возможность улучшить состояние пациента через 3 и 6 мес. У таких пациентов отмечали уменьшение выраженности головной боли, а также количества применяемых с целью облегчения состояния медицинских препаратов.

Whiteman H. (2016) Steam inhalation does not ease chronic nasal congestion, study finds. Medical News Today, 19 July (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/311738.php>).

Анна Антоюк  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)



## Многие родители ошибочно уверены, что страдают аллергией на те же продукты, что и их дети

Многие родители детей, страдающих пищевой аллергией, считают, что и у них самих есть аллергия на те же продукты, что и у детей. Исследовательская группа из США опросила почти 2500 родителей, чьи дети страдали пищевой аллергией. Взрослым предложили заполнить специальную анкету, в которых нужно было указать, какие именно продукты являются аллергенными – наиболее часто упоминалась рыба, яйца или молоко. После этого всем родителям провели алерготесты, выясняя, действительно ли они реагируют на тот или иной продукт, а также у них был взят анализ крови.

О наличии аллергии сообщили примерно 14% родителей. Оказалось, что большинство из них (70%) не страдали никакой аллергией. Это оказалось сюрпризом для многих взрослых, которые не проходили никаких специальных обследований, но были уверены, что дети унаследовали аллергию от них. Не исключено, что в детстве у родителей действительно были аллергические проявления, но во взрослом возрасте они исчезли, а повторных тестов большинство родителей не проходили.

Канадские исследователи утверждают: для того, чтобы предотвратить развитие аллергии, стоит познакомить ребенка с аллергенами как можно раньше.

Кроме того, многие врачи спрашивают родителей об их аллергии – аллергическая реакция на тот или иной продукт свидетельствует о повышенном риске развития аллергии у детей. Полученные данные же указывают на то подобный вопрос малоинформативен (или даже бесполезен) – взрослые часто дают ошибочный ответ на вопрос о собственной аллергии.

Впрочем, среди родителей детей с аллергией, аллергики встречались чуть чаще, чем в среднем по популяции. Так, аллергия на арахис была зафиксирована у 9% опрошенных, в то время как в среднем эта форма аллергии встречается у 7% населения.

Авторы, однако, отмечают, что для подтверждения диагноза они не проводили пищевой тест, то есть взрослым не предлагались кусочки аллергенных продуктов. Они не исключают, что в этом случае результат исследования мог бы быть немного иным.

Источник:  
Many Parents Who Think They Have Food Allergies Actually Don't When kids have food allergies, the children's parents may think they have food allergies too, but this is often not the case, a new study found.  
Live Science  
[medportal.ru](http://medportal.ru)

# 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°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сульфатамальтазы.

### Побочные действия

#### Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

#### Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

#### Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг.
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

**Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.**

Регистрационное удостоверение:

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 «Пептек»  
117097, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 1Б/10  
т.ф.: +7 (495) 3307456  
peptex@peptex.ru www.peptex.ru

## Применение антибиотиков у младенцев – причина развития пищевой аллергии

Инфекционные заболевания у детей в возрасте до 1 года несут смертельную опасность, поэтому антибиотики зачастую являются единственным выходом, жизненно необходимым оружием врача. Однако существует другая сторона медали: ученые Университета Южной Каролины (University of South Carolina), США, установили, что применение антибиотиков в раннем возрасте повышает риск развития пищевой аллергии у ребенка. Результаты исследования опубликованы на страницах журнала «Allergy, Asthma & Clinical Immunology».

Несмотря на то что дизайн исследований не позволяет узнать причины этой взаимосвязи, ученые предполагают, что в основе установленной закономерности лежат изменения микробиоты вследствие воздействия на нее антибиотикотерапии. В предыдущих исследованиях продемонстрировано, что изменения состава кишечной микрофлоры в начале жизни негативно отображаются на здоровье человека. При этом регулярное применение антибиотиков ассоциируется с повышенным риском возникновения ожирения и развития бронхиальной астмы. Результаты последних исследований также свидетельствовали, что антибиотикотерапия в раннем возрасте способствует поражению кишечной микрофлоры и повышает чувствительность детей к пищевым аллергиям.

Используя данные административной базы Medicaid Южной Каролины, исследователи выявили 1504 ребенка, рожденных в 2007–2009 гг., которые имели пищевую аллергию, сопоставимых по возрасту, полу, расово-этнической принадлежности с 5995 контрольной группы.

В общем за этот период выписано около 9324 рецептов антибиотиков, большинство из которых принадлежало к группе пенициллинового, цефалоспоринового ряда, макролидам и сульфонидами. Ученые выявили, что у детей, применявших антибиотики в возрасте до 1 года, риск развития пищевой аллергии в 1,21 раза превышал таковой у детей, не получавших антибиотикотерапии в этом возрасте. Кроме того, риск повышается с количеством предписаний: при 3-кратном применении он составлял 1,31 раза, при 4-кратном – 1,43 раза, 5-кратном – 1,64 раза. Применение цефалоспоринов и сульфонидами имело наиболее сильную связь с развитием пищевой аллергии. Ученые сделали выводы с учетом возможных искажающих факторов: грудного вскармливания, бронхиальной астмы, экземы, возраста матери и места проживания. По словам авторов публикации, детям в возрасте 3 мес-2 лет в среднем назначают 2,2 курса антибиотиков, при этом не всегда целесообразно (например при вирусной инфекции).

Сейчас специалисты планируют провести крупное исследование с изучением связи между пищевой аллергией и антибиотикотерапией, в котором будут участвовать жители нескольких штатов США. Пока можно лишь предполагать, что среди причин большей распространенности пищевой аллергии среди младенцев, применяющих антибиотики, важную роль играет нарушение развития регуляторных Т-клеток и антител IgA, которые берут участие в развитии толерантности к чужеродным протеинам, таким как еда.

Love B.L., Mann J.R., Hardin J.W. et al. (2016) Antibiotic prescription and food allergy in young children. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 12: 41.

Whiteman H. (2016) Antibiotics in early life could raise children's food allergy risk. *Medical News Today*, 2 September (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/312690.php>).

Анна Антонюк  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Разрабатывается вакцина, защищающая от большинства штаммов гриппа

Исследовательская группа, объединившая ученых из нескольких научных институтов, сообщила о разработке универсальной вакцины от гриппа. По утверждению авторов однократная вакцинация способна защитить от 88% известных штаммов вируса гриппа.

Для того, чтобы создать ее, исследователи воспользовались компьютерным моделированием. Это позволило заняться разработкой сразу двух вакцин: одна предназначена для США и предотвращает заражение 95% штаммов гриппа, встречающихся на территории Соединенных Штатов. Другая же способна защитить от 88% штаммов, встречающихся во всем мире.

Дэрек Гетерер (Derek Gatherer) из Университета Ланкастера (Lancaster University) поясняет, что ежегодно

вакцинация проводится вакциной, которая специально разрабатывается к новому эпидемическому сезону с учетом информации о циркулирующих штаммах и прогнозах, сделанных специалистами-эпидемиологами. В некоторых случаях созданная таким образом вакцина оказывается неэффективна. Именно так произошло в сезоне 2014-2015, эффективность используемой тогда вакцины составила лишь 19%. Это оказалось связано с присутствием мутаций в геноме вируса H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> – они затронули структуру гемагглютинаина на поверхности вирусного капсида.

В настоящее время исследователи ищут фармацевтические компании, заинтересованные в сотрудничестве. Они планируют создать с ними вместе смоделированные на компьютере вакцины и провести пилотные исследования.

Источник:  
*Universal flu vaccine designed by scientists*  
An international team of scientists have designed a new generation of universal flu vaccines to protect against future global pandemics that could kill millions.  
Lancaster University  
[medportal.ru](http://medportal.ru)

# НЕ ЧИХАЙ ПРОШЛЫМ, ДЫШИ НАСТОЯЩИМ!



## ПРОТИВ АЛЛЕРГИИ

### 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, астеня.

### 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 взаимодействии 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

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

г.Алматы, ул. Фурманова, 1875

Тел/Факс: +7 727 244 50 96

# Краткая 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 3 октября 2016 года №Н004171

## Торговое название

СПИРИВА РЕСПИМАТ

## МНН

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 бромид 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

## Показания к применению

- облегчающее 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  $\beta_2$ -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  $\leq 50$  мл/мин.) СПИРИВА РЕСПИМАТ следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел *Особые указания*).

*Пациентам с нарушениями функции печени* можно использовать СПИРИВУ РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

*Пациенты детского возраста.* Данных о применении препарата при ХОБЛ и бронхиальной астме у детей и подростков до 18 лет нет. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

*Муковисцидоз.* Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Для обеспечения правильного применения препарата пациенты должны быть инструктированы о том, как использовать ингалятор.

## Побочные действия

Многие из нижеперечисленных нежелательных явлений могут быть следствием антихолинергических свойств тиотропия бромида.

Собой 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
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>		
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>		
Головокружение	Нечасто	Нечасто
Головная боль	Нечасто	Нечасто
Бессонница	Редко	Нечасто
<b>Нарушения со стороны органов зрения</b>		
Глаукома	Редко	Неизвестно
Повышение внутриглазного давления	Редко	Неизвестно
Нечеткое зрение	Редко	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</b>		
Фибрилляция предсердий	Редко	Неизвестно
Учащенное сердцебиение	Редко	Нечасто
Суправентрикулярная тахикардия	Редко	Неизвестно
Тахикардия	Редко	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носовое кровотечение	Редко	Неизвестно
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Редко	Нечасто
Ларингит	Редко	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны ЖКТ</b>		
Сухость во рту	Часто	Часто
Запор	Нечасто	Редко
Кандидоз полости рта	Нечасто	Нечасто
Дисфагия	Редко	Неизвестно
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Редко	Неизвестно
Кариес зубов	Редко	Неизвестно
Гингивит	Редко	Редко
Глоссит	Редко	Неизвестно
Стоматит	Неизвестно	Редко
Кишечная непроходимость, включая паралистическую кишечную непроходимость	Неизвестно	Неизвестно
Тошнота	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны кожных покровов, нарушения со стороны иммунной системы</b>		
Сыпь	Нечасто	Редко
Зуд	Нечасто	Редко
Ангioneвротический 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
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>		
Отек сустава	Неизвестно	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>		
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 бромида 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, хромоном и анти-IgE антителами без клинических признаков лекарственного взаимодействия.

Изменений воздействия тиотропия за счет  $\beta_2$ -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 быстросействующие  $\beta_2$ -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 возникнуть 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  $\leq 50$  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.

Пациентам следует проинструктировать относительно правильного приема СПИРИВА РЕСПИМАТ и избежать 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 с специалистом. 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 обострения, инфекции дыхательных путей).

**Фертильность, беременность и период грудного вскармливания:**

**Беременность.** Имеется ограниченное количество данных применения тиотропия бромида 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 бромида 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 бромида 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 наблюдались значимых нежелательных эффектов после 14-дневного приема до 40 мкг ингаляционных доз ипратропия бромида, 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, Ингельхайм, Германия

**Владелец регистрационного удостоверения** Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Ингельхайм, Германия

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационную наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселшафт мБХ» в РК  
Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая, 52 БЦ «Innova Tower», 7-й этаж  
Тел.: +7 (727) 250-00-77 Факс: +7 (727) 244-51-77  
E-mail: PV\_local\_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

